McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Neurobiología de la enfermedad: introducción

El sistema nervioso del ser humano es el órgano de la conciencia, del conocimiento, de la ética y del comportamiento; de las estructuras conocidas, es la más complicada. Una tercera parte de los 35 000 genes que codifican el genoma humano se expresan en el sistema nervioso. Todo cerebro maduro está compuesto por 100 000 millones de neuronas, varios miles de millones de axones y dendritas y más de 10^{15} sinapsis. Las neuronas viven dentro de un denso parénquima de células de la neuroglia multifuncional y sintetizan mielina, mantienen la homeostasis y regulan las respuestas inmunitarias. Teniendo en cuenta este trasfondo de complejidad, los logros de la neurociencia molecular han sido extraordinarios. Los avances de la biología celular y de la genética han proporcionado nuevos instrumentos para explorar la fisiopatología de las enfermedades del sistema nervioso, aclarando sus causas, revelando nuevos e insospechados agrupamientos y suscitando la esperanza realista de poder conseguir nuevos tratamientos y métodos de prevención. Este capítulo revisa temas escogidos de la neurobiología que proporcionan una base para la comprensión de los mecanismos fundamentales que subyacen en las enfermedades neurológicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Canales iónicos y canalopatías

El potencial de reposo de las neuronas y los potenciales de acción responsables de la conducción de los impulsos se generan mediante corrientes y canales iónicos. Gran parte de los canales iónicos se comportan como una puerta, lo que quiere decir que pueden cambiar su conformación y estar abiertos o cerrados a la conducción de iones. Cada canal iónico se distingue de los demás por los iones específicos que conduce, por su cinética y por si detectan directamente el voltaje, están ligados a receptores de neurotransmisores u otros ligandos como las neurotrofinas, o están activados por segundos mensajeros. Las diferentes características de los canales iónicos proporcionan una manera de modular la excitabilidad neuronal de forma precisa, tanto a nivel celular como subcelular. Las mutaciones en los canales iónicos, las canalopatías, son responsables de una creciente lista de enfermedades neurológicas humanas (cuadro 345-1). Un ejemplo es la epilepsia, un síndrome de diversas causas que se caracteriza por la presencia de descargas repetidas y sincrónicas de los potenciales de acción neuronales. Los potenciales de acción normalmente se generan mediante la apertura de los canales del sodio y la consiguiente entrada de iones sodio a favor del gradiente de concentración intracelular. La despolarización de la membrana neuronal abre los canales del potasio provocando un movimiento de iones potasio hacia el exterior, la repolarización, el cierre de los canales del sodio y la hiperpolarización. Los genes de las sub-unidades de los canales del sodio y del potasio se han considerado durante mucho tiempo candidatos a ser los genes determinantes de la enfermedad en los síndromes epilépticos hereditarios, habiéndose identificado recientemente algunas de estas mutaciones (cap. 348). Estas mutaciones alteran la función de puerta normal de estos canales, aumentando la excitabilidad inherente de las membranas neuronales en las regiones donde se expresan los canales anómalos.

Cuadro 345-1. Ejemplos de canalopatías neurológicas

Tipo	Enfermedad	Tipo de canal	Gen	Capítulo de referencia
Ataxias	Ataxia episódica-1	K	*KCNAI*	352
	Ataxia episódica-2	Ca	*CACNLIAd*	
	Ataxia espinocerebelosa-6	Ca	*CACNLIAd*	
Jaqueca	Jaqueca hemipléjica familiar	Ca	*CACNLIAd*	14
Epilepsia	Convulsiones neonatales benignas familiares	K	*KCNQ2, KCNQ3*	348
	Epilepsia generalizada con crisis febriles	Na	*SCNI* β	
Parálisis periódicas	Parálisis periódica hiperpotasiémica	Na	*SCN4A*	368
	Parálisis periódica hipopotasiémica	Ca	*CACNLIA3*	
Miotonía	Miotonía congénita	Cl	*CLCN1*	368
	Paramiotonía congénita	Na	*SCN4A*	
Sordera	Síndrome de Jorvell y Lange-Nielsen (sordera, intervalo QT prolongado y arritmia)	K	*KCNQ1, KCNE1*	26
	Sordera progresiva autosómica dominante	K	*KCNQ4*	

Aunque las manifestaciones clínicas de las canalopatías son muy variables, tienen como característica común que tienden a ser intermitentes o paroxísticas, como ocurre en la epilepsia, la jaqueca, la ataxia, la miotonía o las parálisis periódicas. Entre las excepciones están las canalopatías progresivas, como el trastorno auditivo autosómico dominante. Las canalopatías neurológicas identificadas hasta la fecha son trastornos poco frecuentes producidos por mutaciones en los genes de los canales. Hasta que se identifique el repertorio completo de los canales iónicos humanos y las proteínas relacionadas con ellos, es probable que se sigan descubriendo nuevas canalopatías. Además de los escasos trastornos secundarios a mutaciones en los genes de los canales iónicos, es posible también que ligeras variaciones alélicas en los genes de los canales o en su patrón de expresión establezcan la predisposición a padecer algunas de las variedades más frecuentes de epilepsia, jaqueca u otras enfermedades.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Neurotransmisores y sus receptores

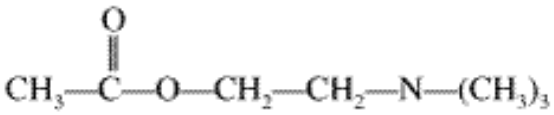
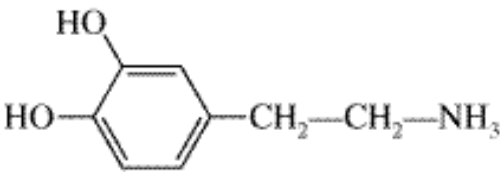
La neurotransmisión sináptica es la forma principal por la que se comunican entre sí las neuronas. Los neurotransmisores clásicos se sintetizan en la región presináptica de la terminación nerviosa, se almacenan en vesículas y se liberan en la hendidura sináptica donde se unen a los receptores de la célula postsináptica. Los neurotransmisores secretados se eliminan mediante la recaptura por la neurona presináptica (o las células de la neuroglia), por difusión fuera de la hendidura sináptica, por inactivación o por una combinación de estos mecanismos. Además de los neurotransmisores clásicos, se han identificado como probables o seguros neurotransmisores a muchos neuropéptidos, entre ellos la sustancia P, la neurotensina, las encefalinas, la endorfina beta, la histamina, el polipéptido intestinal vasoactivo, la colecistocinina, el neuropéptido Y y la somatostatina. Los péptidos neurotransmisores se sintetizan en el cuerpo celular más que en la terminación nerviosa y en determinadas neuronas se sitúan junto a los neurotransmisores clásicos. El óxido nítrico y el monóxido de carbono son gases que parecen actuar también como neurotransmisores, generando en parte señales de forma retrógrada desde la célula postsináptica hacia la presináptica.

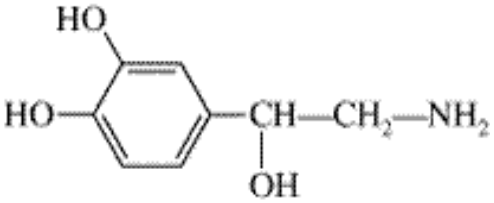
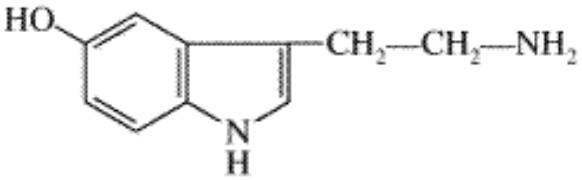
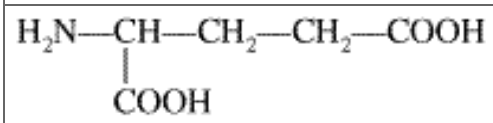
Los neurotransmisores modulan la función de las células postsinápticas, uniéndose a receptores específicos de los que existen dos clases. Los *receptores ionotrópicos* son canales iónicos directos que se abren una vez que el neurotransmisor se ha unido a ellos. Los *receptores metabotrópicos* interactúan con las proteínas G, estimulando la producción de segundos mensajeros y activando las proteínas cinasas que modulan diferentes procesos celulares. Los receptores ionotrópicos son estructuras compuestas por múltiples sub-unidades, mientras que los receptores metabotrópicos están compuestos por una sola subunidad. Una diferencia importante entre los receptores ionotrópicos y los metabotrópicos es que la cinética de los efectos de los receptores ionotrópicos es más rápida (generalmente menor de 1 ms) debido a que su unión con el neurotransmisor altera directamente las propiedades eléctricas de la célula postsináptica, mientras que los receptores metabotrópicos actúan durante un período más prolongado. Estas características diferentes contribuyen a la propiedad que tienen los neurotransmisores de modular la señalización de forma selectiva y precisa.

Cada sistema de neurotransmisores puede verse alterado por un número considerable de trastornos, algunos de los cuales se muestran en el cuadro 345-2. Un ejemplo es la lesión de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra mesencefálica que se proyectan hasta el cuerpo estriado (vía nigroestriada) que aparece en la enfermedad de Parkinson (cap. 351) y en los adictos

a la heroína después de ingerir MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,5,6,-tetrahidropiridina [*1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine*]).

Cuadro 345-2. Principales neurotransmisores clásicos

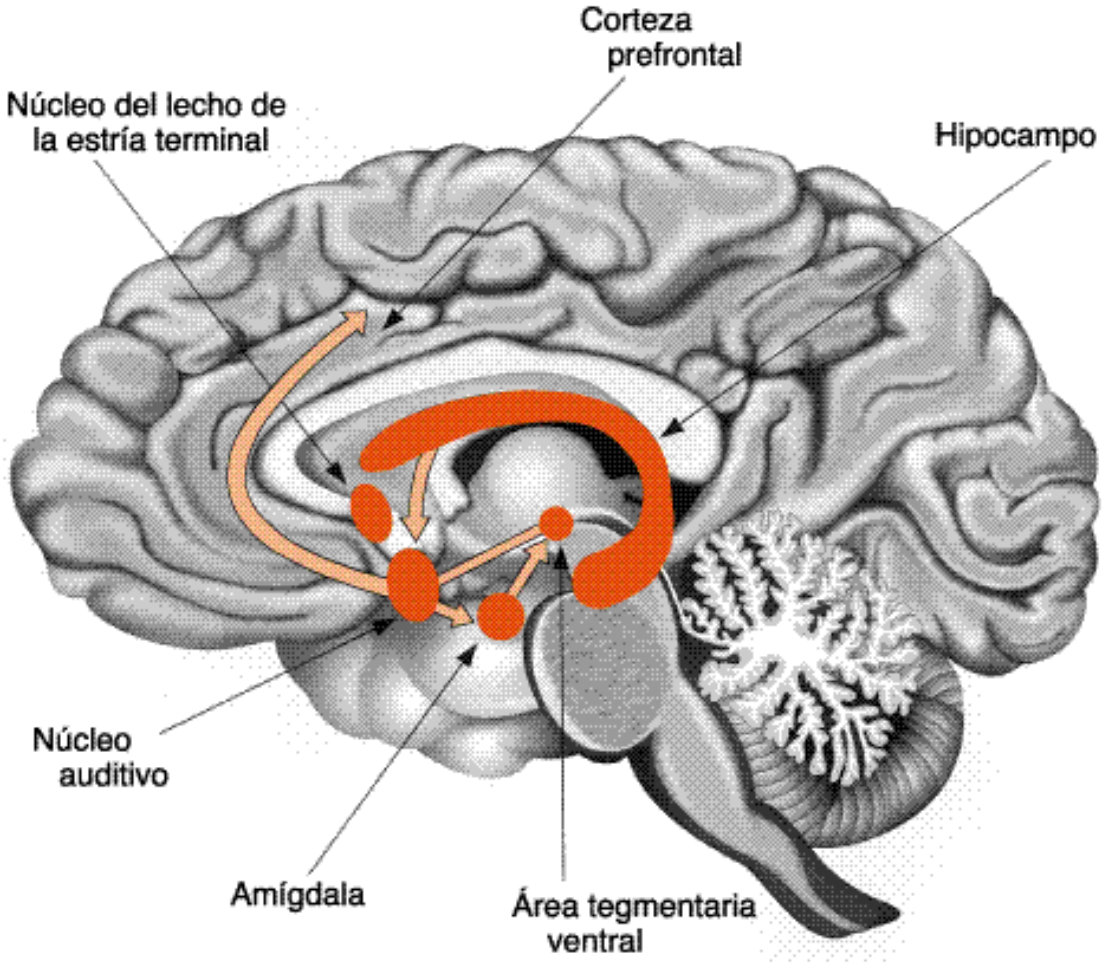
Neurotransmisor	Anatomía	Aspectos clínicos
Acetilcolina (Ach)	Neuronas motoras en la médula espinal → unión neuromuscular	Acetilcolinesterasa (gases nerviosos)
		Miastenia grave (anticuerpos frente al receptor de la Ach)
		Síndromes miasténicos congénitos (mutaciones en las subunidades del receptor de Ach)
		Síndrome de Lambert-Eaton (anticuerpos frente a los canales del Ca alteran la liberación de Ach)
		Botulismo (toxina que altera la liberación por exocitosis de la Ach)
	Prosencéfalo basal → numerosas áreas de la corteza	Enfermedad de Alzheimer (muerte celular selectiva)
		Epilepsia del lóbulo frontal autosómica dominante (mutaciones en el receptor de la Ach del SNC)
	Interneuronas en el cuerpo estriado	Enfermedad de Parkinson (temblor)
	Sistema nervioso autónomo (simpático pre y posganglionar)	
Dopamina	Sustancia negra → cuerpo estriado (vía nigroestriada)	Enfermedad de Parkinson (muerte celular selectiva)
		Parkinsonismo por MPTP (toxina transportada a las neuronas)
	Sustancia negra → sistema límbico y numerosas áreas de la corteza	Adicción, trastornos de la conducta

	Núcleo arcuato del hipotálamo → hipófisis anterior (a través de las venas portales)	Inhibe la secreción de prolactina
Noradrenalina (NE)	Locus coeruleus (protuberancia) → sistema límbico, hipotálamo, corteza	Trastornos del estado de ánimo (inhibidores de la MAO-A y los tricíclicos aumentan la NE y mejoran la depresión)
	Bulbo raquídeo → locus coeruleus, médula espinal	Ansiedad
	Neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático	Síndrome de taquicardia ortostática (mutaciones en el transportador de la NE)
Serotonina	Núcleos del rafe protuberancial → múltiples proyecciones	Trastornos del estado de ánimo (los SSRI mejoran la depresión)
		Vía del dolor en la jaqueca
	Bulbo raquídeo/ protuberancia → asta posterior de la médula espinal	Vía del dolor
Ácido aminobutírico gamma (GABA)	Principal neurotransmisor inhibidor del cerebro; interneuronas corticales muy extendidas y vías de proyección largas	Síndrome del hombre rígido (anticuerpos frente al ácido glutámico descarboxilasa, la enzima biosintética del GABA)
$H_2N—CH_2—CH_2—CH_2—COOH$		Epilepsia (la gabapentina y el ácido valproico aumentan el GABA)
Glicina	Principal neurotransmisor inhibidor de la médula espinal	Espasticidad
$H_2N—CH_2—COOH$		Hiperecplexia (síndrome del sobresalto mioclónico) debida a mutaciones en el receptor de glicina
Glutamato	Principal neurotransmisor excitador; localizado por todo el SNC, incluso en las células piramidales corticales	Convulsiones por ingestión de ácido domoico (análogo del glutamato)
		Encefalitis de Rasmussen (anticuerpos frente al receptor 3 del glutamato)
		Muerte celular excitotóxica

Nota: SNC, sistema nervioso central; MPTP, 1-metil-4-fenil-1,2,5,6,-tetrahidropiridina; MAO-A, monoaminooxidasa A; SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor*); ACh, acetilcolina (*acetylcholine*); NE, noradrenalina (*norepinephrine*); GABA, ácido aminobutírico gamma.

Otro sistema dopaminérgico importante que se origina en el mesencéfalo es la vía mediocorticolímbica que, según los expertos, interviene en la patogenia de las conductas "adictivas" como la "recompensa" de las drogas; sus componentes fundamentales comprenden al área tegmentaria ventral del mesencéfalo (*ventral tegmental area*, VTA), el fascículo prosencefálico mediano y el núcleo auditivo (fig. 345-1). *Las drogas que causan adicción aumentan la liberación de dopamina en el núcleo auditivo.* Las anfetaminas acentúan la liberación intracelular de dopamina desde las vesículas e invierte su transporte a través de sus elementos de traslado. Los individuos que fácilmente caen en adicciones muestran una mayor activación del núcleo auditivo después de administrar anfetaminas. La cocaína se fija a los transportadores de dopamina e inhibe la captura de este mediador. El etanol inhabilita a las neuronas inhibidoras en el VTA, de tal forma que se libera más dopamina en el núcleo auditivo. Los opiáceos también desinhiben a las neuronas dopaminérgicas al ligarse a receptores mu (μ) expresados por las interneuronas que contienen ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) en el VTA. La nicotina incrementa la liberación de dopamina al activar a los receptores acetilcolínicos de nicotina en el cuerpo celular y las terminaciones nerviosas de las neuronas dopaminérgicas del VTA. El tetrahidrocannabinol, que es el ingrediente activo de la mariguana, también eleva la concentración de dopamina en el núcleo auditivo. El bloqueo de dicho mediador en el núcleo mencionado interrumpe los efectos de "recompensa" de las drogas adictivas.

FIGURA 345-1.



Corte mesosagital del encéfalo humano en el que se observan las estructuras límbicas que intervienen en las vías de "recompensa" encefálica.

En el sistema nervioso no toda la comunicación entre célula y célula se produce a través de los neurotransmisores. Las uniones intracelulares comunicantes permiten una conducción eléctrica directa de una neurona a otra y crean también vías de paso entre las células para la difusión de los iones y de los metabolitos. Además de estar presentes en las neuronas, las uniones intercelulares comunicantes tienen una amplia presencia en las células de la neuroglia, creando un sincitio que protege a las neuronas al retirar el glutamato y el potasio del medio extracelular. Las uniones intercelulares comunicantes están formadas por unas proteínas que se extienden de una membrana a otra, denominadas *conexinas* y que se igualan con las de las células adyacentes. Se ha relacionado a los mecanismos que participan en las uniones intercelulares comunicantes con diferentes enfermedades neurológicas. Las mutaciones de la conexina 32, una proteína de unión intracelular comunicante que se expresa en las células de Schwann, son responsables de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada a X (cap. 364). Las mutaciones en cualquiera de las dos proteínas de las uniones intercelulares comunicantes que se expresan en el oído interno (la conexina 26 y la conexina 31) son responsables de la sordera progresiva autosómica dominante (cap. 26). Las ondas de calcio neurogliales que se producen por las uniones intercelulares comunicantes parecen explicar también el fenómeno de la depresión propagada que se asocia con el aura de la jaqueca y la propagación de las descargas epilépticas. La depresión propagada es una respuesta neural desencadenada por muy diferentes estímulos, que se caracteriza por la aparición

de un potencial negativo que se expande de forma concéntrica a una velocidad característica de 20 m/s y que se asocia a un aumento del potasio extracelular.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Vías de señalización y de transcripción de los genes

La cuestión fundamental de cómo están codificados la memoria, el aprendizaje y el pensamiento en el sistema nervioso podrá aclararse probablemente cuando se identifiquen las vías de señalización que intervienen en la diferenciación neuronal, en la orientación de los axones y en la formación de sinapsis y se comprenda cómo la experiencia es capaz de modular estas vías. En el sistema nervioso se expresan muchas familias de factores de transcripción, cada una de las cuales cuenta con numerosos componentes. El conocimiento de estas vías de señalización ha comenzado ya a proporcionar información sobre la causa de las diferentes enfermedades neurológicas, entre ellas los trastornos cognitivos hereditarios como el retraso mental ligado al cromosoma X. Este problema afecta aproximadamente a uno de cada 500 varones y los estudios de ligamiento en varias familias sugieren que pueden ser responsables del síndrome hasta 60 genes diferentes codificados en el cromosoma X. El síndrome de Rett, una causa frecuente de retraso mental progresivo ligado al cromosoma X (dominante) en las niñas, se debe también a una mutación en un gen (*MECP2*) que codifica una proteína de unión al DNA que participa en la represión de la transcripción. Como el cromosoma X sólo supone aproximadamente 3% del DNA de la línea germinal, entonces, por extrapolación, el número de genes que pueden contribuir a los trastornos clínicos que afectan a la inteligencia en el ser humano podría ser potencialmente muy grande. Como expondremos más adelante, se han acumulado cada vez más datos de que la transcripción anormal de los genes participa en las enfermedades neurodegenerativas como la de Huntington, en la cual las proteínas con expansiones poliglutamínicas se fijan a los factores de transcripción y los secuestran. CREB (proteína que se liga a elementos que reaccionan al monofosfato cíclico de adenosina [*cyclic adenosine monophosphate responsive element-binding*]) es un factor de transcripción indispensable para la supervivencia neuronal y también interviene en la función de la memoria en el hipocampo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

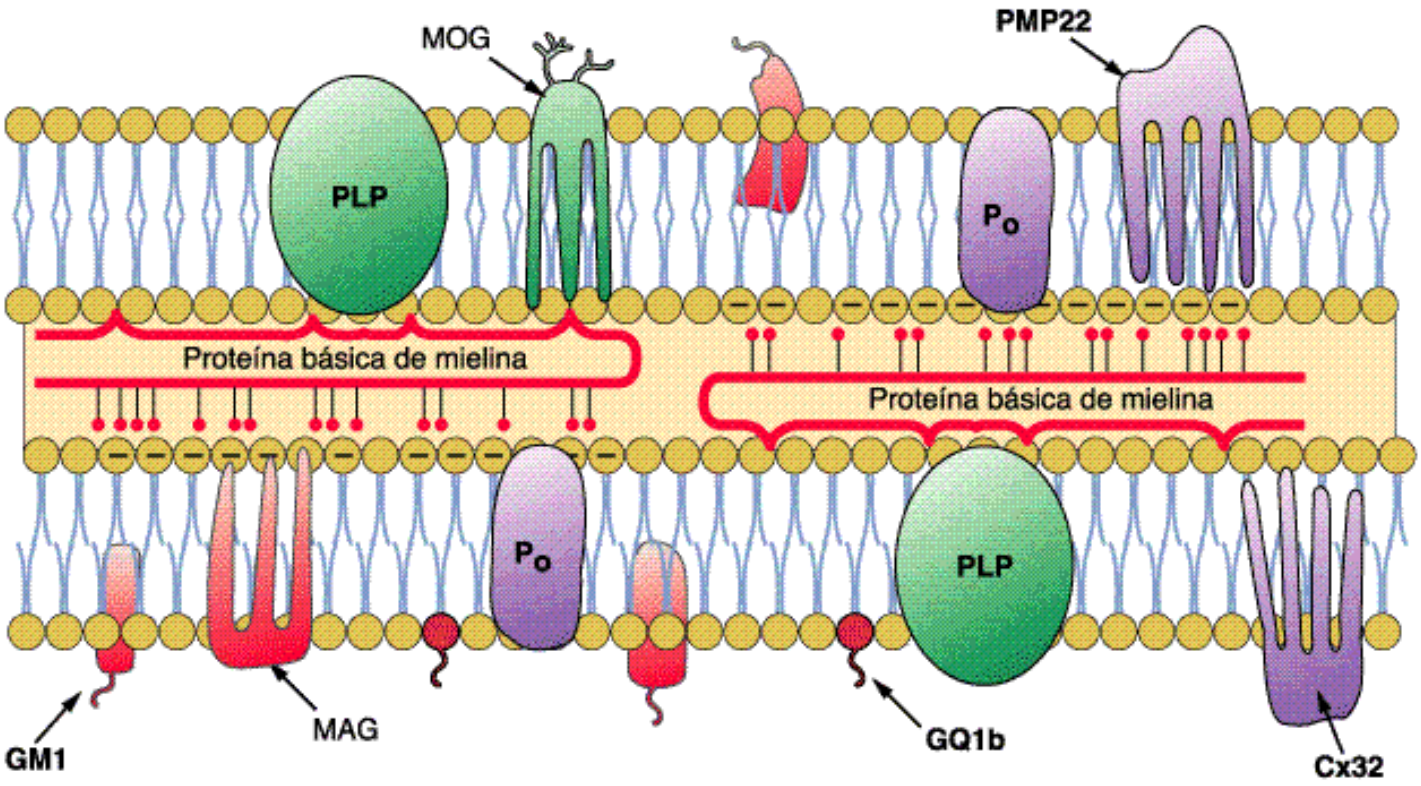
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mielina

La mielina es la sustancia aislante de varias capas que rodea a los axones y acelera la conducción del impulso nervioso al permitir que los potenciales de acción salten entre las regiones desnudas de los axones (nódulos de Ranvier) y a lo largo de los segmentos mielinizados. En el sistema nervioso central (SNC) un único oligodendrocito suele envolver a múltiples axones, mientras que en el sistema nervioso periférico (SNP) cada célula de Schwann mieliniza de forma característica un solo axón. La mielina es un material con abundantes lípidos que se forma por el enrollamiento de la célula mielinizante alrededor del axón, creando múltiples bicapas de membrana que se disponen estrechamente yuxtapuestas (mielina compacta) por las interacciones de proteínas cargadas. Algunas enfermedades neurológicas de gran relevancia clínica están producidas por mutaciones heredadas en las proteínas de la mielina del SNC o del SNP. Los constituyentes de la mielina también muestran una tendencia a convertirse en autoantígenos en las enfermedades desmielinizantes autoinmunitarias (fig. 345-2).

FIGURA 345-2.



Arquitectura molecular de la vaina de mielina ilustrando las principales proteínas relacionadas con enfermedades. El dibujo representa una composición sobre la mielina del SNC y del SNP. Las proteínas con presencia restringida a la mielina del SNC están representadas en verde, las proteínas de la mielina del SNP en violeta y las proteínas presentes tanto en el SNC como en el SNP en rojo. En el SNC, las enfermedades alélicas ligadas al cromosoma X, como la enfermedad de Pelizaeus Merzbacher y una variante de la paraplejía espástica familiar, están producidas por mutaciones en el gen de la proteína proteolipídica (*proteolipid protein,* PPL) que en condiciones normales favorece la unión de capas adyacentes de mielina. La proteína homóloga de PPL en el SNP es la proteína P_0, cuyas mutaciones provocan la enfermedad neuropática de Charcot-Marie-Tooth (CMT) tipo 1B. La forma más frecuente de CMT es el subtipo 1A que está producido por una duplicación del gen PMP22; las pérdidas en el PMP22 son responsables de otra neuropatía hereditaria denominada propensión hereditaria a las parálisis por presión (cap. 364).

En la esclerosis múltiple (*multiple sclerosis,* MS), la proteína básica de la mielina (*myelin basic protein,* MBP) y la proteína del SNC cuantitativamente menor denominada glucoproteína oligodendrocitaria de la mielina (*myelin oligodendrocyte glycoprotein,* MOG) se comportan, probablemente, como antígenos para las células T y B, respectivamente (cap. 359). La ubicación de la MOG en la lámina más externa de la cubierta de mielina del SNC permite que sea el objetivo de los autoanticuerpos. En el SNP, los autoanticuerpos frente a los gangliósidos de la mielina participan en varias enfermedades, como el GQ1b en la variante de Fisher del síndrome de Guillain-Barré, el GM1 en la neuropatía multifocal motora y los sulfátidos de la glucoproteína asociada a la mielina (*myelin-associated glycoprotein,* MAG) en las neuropatías periféricas que se asocian con las gammapatías monoclonales (cap. 365).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Factores neurotróficos

Los factores neurotróficos (cuadro 345-3) son proteínas segregadas que modulan el crecimiento, la diferenciación, la reparación y la supervivencia de las neuronas; algunos tienen unas funciones adicionales, como cierto papel en la neurotransmisión y en la reorganización sináptica que se produce en el aprendizaje y en la memoria. La familia de las neurotrofinas (NT) contiene el factor de crecimiento nervioso (*nerve growth factor*, NGF), el factor neurotrófico derivado del encéfalo (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), NT3 y NT4/5. Las neurotrofinas actúan en los receptores TrK y p75 para estimular la supervivencia de las neuronas. Por sus efectos de estimular la supervivencia y antiapoptóticos, los factores neurotróficos en teoría son "candidatos" notables para tratar trastornos caracterizados por la muerte prematura de neuronas, como se observa en la esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) y otros trastornos degenerativos de motoneuronas. Los ratones "transgénicos" que no tienen receptores del factor neurotrófico ciliar (*ciliary neurotrophic factor*, CNTF) o de BDNF, muestran desaparición de neuronas motoras y es posible "rescatar" de la muerte experimental a motoneuronas si se administran algunos factores neurotróficos, que incluyen CNTF y BDNF. Sin embargo en estudios en fase 3 en humanos, fueron ineficaces los factores de crecimiento en pacientes con ALS. Es importante el factor de crecimiento neurotrófico derivado de glia (*glial-derived neurotrophic factor*, GDNF) para la supervivencia de neuronas dopaminérgicas. Se han demostrado efectos neurorrestauradores promisorios en modelos experimentales de enfermedad de Parkinson y en la etapa inicial de investigaciones clínicas en humanos.

Cuadro 345-3. Factores neurotróficos

Familia de las neurotrofinas
Factor de crecimiento nervioso
Factor neurotrófico derivado del cerebro
Neurotrofina 3
Neurotrofina 4
Neurotrofina 6
Familia de las citocinas
Factor neurotrófico ciliar

Factor inhibidor de laleucemia
Interleucina 6
Cardiotrofina 1
Familia del factor transformador del crecimiento beta
Familia del factor neurotrófico derivado de las células de la neuroglia
Neurturina
Persefina
Familia del factor de crecimiento de los fibroblastos
Factor de crecimiento de los hepatocitos
Familia del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)
IGF-1
IGF-2

Nota: IGF, factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor*).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Las células madre y los trasplantes

El sistema nervioso se ha considerado tradicionalmente como un órgano no mitótico, sobre todo en lo que respecta a las neuronas. Estos conceptos han sido puestos en duda por el descubrimiento de que en el SNC adulto existen progenitores o células madre neurales que son capaces de diferenciarse, de migrar largas distancias y de formar una densa arborización axonal y sinapsis con células diana adecuadas. Esta capacidad también indica que en el sistema nervioso maduro existe un conjunto de factores necesarios para el crecimiento, la supervivencia, la diferenciación y la migración de estas células. En los roedores, las células madre neurales, definidas como células progenitoras capaces de diferenciarse en células maduras de estirpe neural o glial, han podido propagarse experimentalmente desde los tejidos del SNC y neuroectodérmicos fetales así como desde la matriz germinal y las regiones ependimarias del adulto. Cuando se cultiva el tejido del SNC fetal humano en presencia de ciertos factores de crecimiento, éste también es capaz de diferenciarse en células con morfología de neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. Sorprendentemente, tales células pudieron injertarse de forma estable en el tejido del SNC del ratón, formándose quimeras neurales. Se han identificado neuroblastos de adulto humano en una capa de astrocitos a un lado de los ventrículos laterales; sin embargo, estas neuronas al parecer no pudieron migrar ni formar conexiones. Ya que se conozca mejor el repertorio de señales necesarias para la especificación de cada tipo celular, será posible dirigir *in vitro* la diferenciación en subpoblaciones específicas de neuronas o glias; también es posible manipular genéticamente a las células en cuestión para expresar moléculas terapéuticas. Otra estrategia promisoria es utilizar factores de crecimiento como BDNF para estimular la proliferación de los citoblastos endógenos y su desplazamiento hacia las zonas de daño neuronal. Cuando se administra factor de crecimiento epidérmico, junto con factor de crecimiento de fibroblastos, es posible reponer incluso la mitad de las neuronas CA1 de hipocampo un mes después de la isquemia global en ratas. Las neuronas nuevas hicieron conexiones y mejoraron el "rendimiento" en las tareas donde participa la memoria.

El trasplante experimental de neuronas dopaminérgicas fetales a sujetos con enfermedad de Parkinson permitió conocer que dichas células trasplantadas sobreviven dentro del cuerpo estriado del hospedador; sin embargo, algunos pacientes presentaron discinesias discapacitantes, por lo que esta estrategia dejó de ser objeto de experimentación clínica. Los estudios de trasplante en individuos con enfermedad de Huntington también han arrojado resultados alentadores aunque muy preliminares. Las células precursoras de oligodendrocitos trasplantadas a ratones con un trastorno

desmielinizante migraron eficazmente en un nuevo entorno, interactuaron con los axones y mediaron la mielinización; estos experimentos permiten albergar esperanzas sobre la posibilidad de realizar estrategias similares de trasplante en pacientes con trastornos mielinizantes análogas como esclerosis múltiple. La viabilidad de utilizar citoblastos para tratar enfermedades neurodegenerativas y daño neuronal es considerable, pero estos avances se han visto obstaculizados por una serie de problemas no resueltos en cuanto a innocuidad (que comprenden el riesgo teórico de transformación cancerosa de las células trasplantadas), ética (particularmente con el uso de tejido fetal) y eficacia.

En el encéfalo en desarrollo, la matriz extracelular envía señales estimuladoras e inhibidoras que incitan la migración neuronal, la proliferación de dendritas y la extensión axónica. Después de la lesión neuronal, la reexpresión de moléculas inhibidoras como los condroitinsulfatos de proteoglucanos evita la regeneración hística (tisular). En un modelo de lesión medular de rata, la condroitinasa degradó dichas moléculas inhibidoras e intensificó la regeneración axónica y la recuperación motora. También interfieren en la regeneración de los axones algunas proteínas de la mielina, específicamente Nogo, la glucoproteína mielínica oligodendrocítica (*oligodendrocyte myelin glycoprotein*, OMGP) y la glucoproteína propia de la mielina (*myelin-associated glycoprotein*, MAG). Los anticuerpos contra Nogo estimulan la regeneración después de la isquemia focal experimental. Sustancias como Nogo, OMGP y MAG se fijan al mismo receptor nervioso, Nogo, que gobierna su función inhibidora a través de ciertas señales al receptor p75 de neurotrofina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

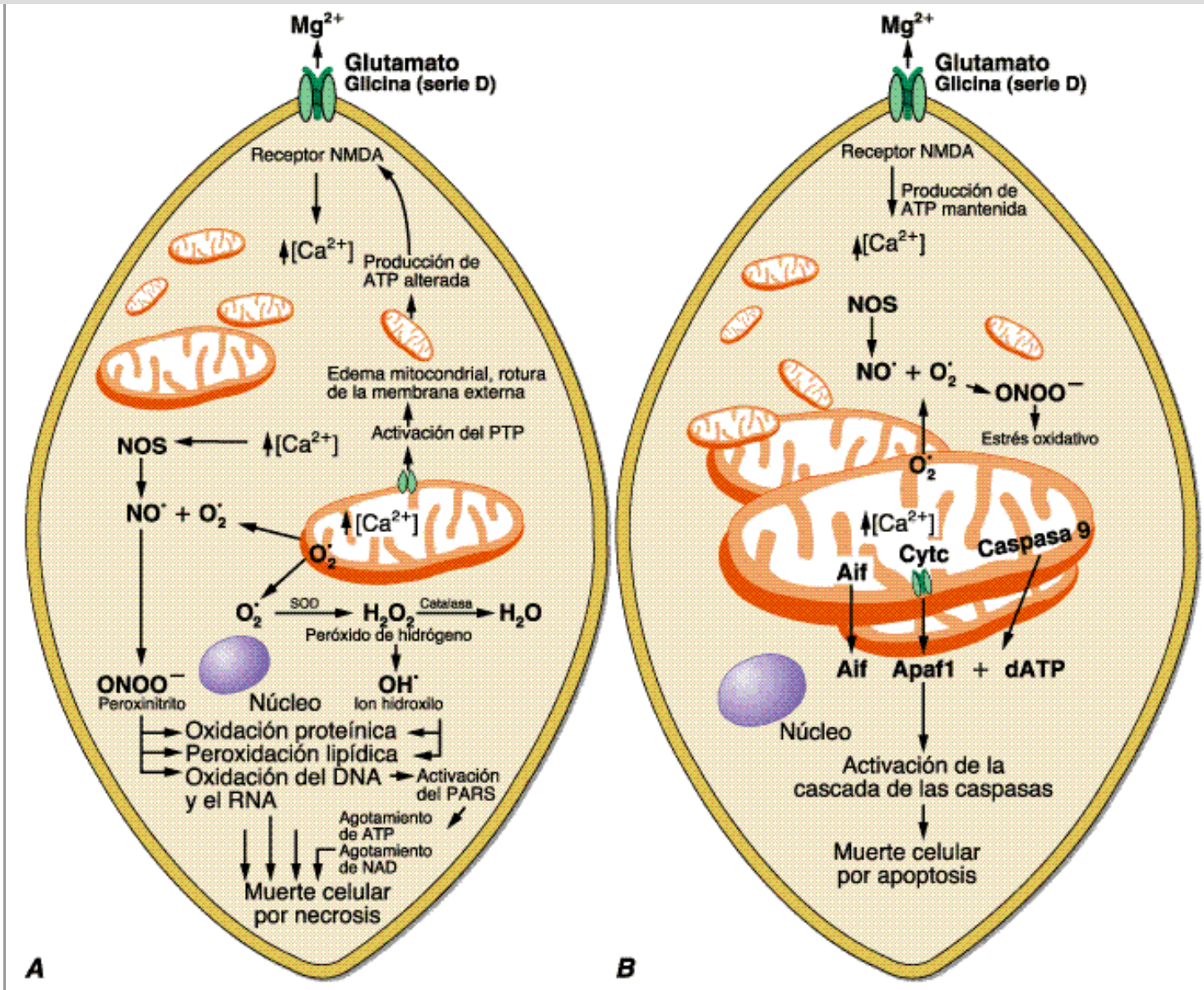
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Muerte celular: excitotoxicidad y apoptosis

La *excitotoxicidad* hace referencia a la muerte de las neuronas producida por la activación de los receptores de los aminoácidos excitadores (fig. 345-3). Pruebas evidentes del papel de la excitotoxicidad, sobre todo en el daño neuronal isquémico, derivan de los experimentos realizados en modelos animales. Los modelos experimentales de enfermedad cerebrovascular se asocian con un aumento de las concentraciones extracelulares de glutamato, un aminoácido neurotransmisor excitador; por otra parte, es posible atenuar el daño neuronal mediante la desnervación de las neuronas que contienen glutamina o la administración de antagonistas de los receptores del glutamato. La distribución de las células que son sensibles a la isquemia tiene una estrecha relación con la de los receptores del *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (excepto en el caso de las células cerebelosas de Purkinje, que son vulnerables a la hipoxia y a la isquemia pero no tienen receptores del NMDA); además, los antagonistas competitivos y no competitivos del NMDA son eficaces en la prevención de la isquemia focal. En la isquemia cerebral global se activan unos receptores diferentes a los del NMDA (los del ácido caínico y los del AMPA), además, los antagonistas de estos receptores tienen propiedades protectoras. Los antagonistas del NMDA también atenúan el daño cerebral experimental inducido por la hipoglucemia.

FIGURA 345-3.



Participación de las mitocondrias en la muerte celular. Un daño excitotóxico grave (*A*) provoca la muerte celular mediante necrosis, mientras que un daño excitotóxico leve (*B*) provoca apoptosis. Después de un daño grave (como es la isquemia), se produce una intensa activación del glutamato de los receptores del NMDA, un aumento de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+}, la activación de la óxido nítrico sintasa (*nitric oxide synthase,* NOS) y un aumento del Ca^{2+} mitocondrial y de la producción de superóxido seguida de la formación de ONOO−. Esta secuencia acaba dañando macromoléculas celulares como el DNA, originando la activación de la poli-ADP-ribosa polimerasa (PARS). Tanto el amontonamiento de Ca^{2+} mitocondrial como el daño oxidativo definen la activación del poro de paso de la permeabilidad (*permeability transition pore,* PTP) que se relaciona con la muerte celular por excitotoxicidad. Puede haber daño excitotóxico leve tanto por una anomalía en un receptor de aminoácidos de la excitotoxicidad, lo que permite un mayor flujo de Ca^{2+}, como por una alteración en el funcionamiento de otros canales iónicos o en la producción de energía, lo que provoca que las concentraciones de glutamato en el medio activen al receptor del NMDA supeditado al voltaje. Este hecho puede entonces determinar un aumento del Ca^{2+}, mitocondrial y de la producción de radicales libres, a pesar de mantenerse relativamente la producción de trifosfato de adenosina (ATP). En esta situación las mitocondrias liberan citocromo c (*cytochrome c,* Cyt c), caspasa 9, factor inductor de apoptosis (*apoptosis-inducing factor,* Aif) y quizá también otros mediadores que conducen a la apoptosis. Todavía se está investigando cuál es el papel preciso que desempeña el PTP en esta forma de muerte celular, aunque parece que en ella interviene el transportador del nucleótido de adenina, que es un componente fundamental del poro de paso de la permeabilidad.

La excitotoxicidad no es un suceso único, sino más bien una cascada del daño celular. La excitotoxicidad provoca entrada de calcio en las células, siendo secuestrada gran parte de este calcio en las mitocondrias en lugar de en el citoplasma. El aumento del calcio mitocondrial provoca una disfunción metabólica y la producción de radicales libres, activa las proteincinasas, las fosfolipasas, la sintasa de óxido nítrico, las

proteasas y las endonucleasas, e inhibe la síntesis de proteínas. La activación de la sintasa de óxido nítrico genera óxido nítrico ($NO\bullet$), que reacciona con el superóxido ($O\bullet_2$) para generar peroxinitrito ($ONOO^-$), que desempeña un papel directo en el daño neuronal. Otra vía crucial es la activación de la ribosa-poli-ADP polimerasa, que se produce como respuesta al daño del DNA mediado por los radicales libres. Experimentalmente, los ratones con mutaciones que suponen la pérdida del gen de la sintasa de óxido nítrico neuronal o de la polimerasa de ribosa-poli-ADP, o los ratones que expresan en exceso la dismutasa de superóxido, son resistentes a la isquemia focal.

La *apoptosis*, o muerte celular programada, desempeña un papel importante tanto en circunstancias fisiológicas como patológicas. Durante la embriogénesis, las rutas apoptóticas actúan destruyendo las neuronas que no consiguen diferenciarse adecuadamente o alcanzar sus destinos previstos. Cada vez hay más datos que apoyan la existencia de un aumento de la muerte celular por apoptosis en diferentes enfermedades neurológicas agudas y crónicas. La apoptosis se caracteriza por la pérdida del volumen celular, la condensación de la cromatina y la fragmentación del DNA, mientras que la muerte celular por necrosis se asocia con edema citoplásmico y mitocondrial seguida de la disolución de la membrana celular. Dependiendo de la gravedad de la lesión inicial, la muerte celular por apoptosis y por necrosis pueden ser simultáneas o bien secuenciales. Las reservas energéticas de la célula desempeñan un papel importante en estas dos formas de muerte celular, potenciándose la apoptosis en situaciones en las que se mantienen los niveles de trifosfato de adenosina (ATP). En diversas enfermedades neurológicas se ha demostrado la presencia de fragmentación del DNA, como en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la ALS. El trastorno neurológico de origen genético relacionado con la apoptosis que se ha caracterizado mejor es la atrofia muscular espinal infantil (enfermedad de Werdnig-Hoffmann), de la que son responsables dos genes que participan en la apoptosis.

Las mitocondrias desempeñan un papel fundamental en el control de las vías específicas de la apoptosis. La redistribución del citocromo c y del factor inductor de la apoptosis (*apoptosis-inducing factor*, AIF) desde las mitocondrias durante la apoptosis, provoca la activación de una cascada de proteasas intracelulares conocidas como caspasas. Después del daño del DNA, de la activación de la polimerasa de poli-ADP-ribosa y de la translocación de AIF en el interior del núcleo, surge apoptosis independiente de la caspasa. La producción excesiva de la proteína apoptótica BCL2 evita la redistribución del citocromo c y la proteína proapoptótica BAX la estimula. Las dos vías mencionadas pueden ser estimuladas por activación de un gran poro en la membrana interna de la mitocondria, conocido como *poro de transición de permeabilidad*, aunque en otras circunstancias tales fenómenos ocurren de manera independiente. Estudios recientes sugieren que el bloqueo del poro mitocondrial reduce la muerte celular por hipoglucemia o por isquemia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Agregación proteínica y neurodegeneración

La posibilidad de que la agregación proteínica participe en la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas es actualmente un tema importante de investigación. La agregación proteínica es una de las principales bases histopatológicas de las enfermedades neurodegenerativas. El depósito de amiloide beta desempeña un papel muy importante en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. Las mutaciones genéticas en la enfermedad de Alzheimer familiar determinan la producción de grandes cantidades de amiloide beta de 42 aminoácidos, que tiende a agregarse más que el amiloide beta de 40 aminoácidos. Las mutaciones en los genes que codifican la proteína tau asociada a los microtúbulos provocan una alteración en el procesamiento de corte y empalme de tau y en la producción de ovillos neurofibrilares en la demencia frontotemporal y en la parálisis supranuclear progresiva. El parkinsonismo familiar se asocia con mutaciones de la sinucleína alfa, de la parkina y de la hidrolasa carboxiterminal de ubicuina (*ubiquitin*). La parkina, una proteína ligada a ubicuina, origina la enfermedad de Parkinson de tipo autonómico recesivo y de comienzo temprano. La principal característica histopatológica de la enfermedad de Parkinson es el cuerpo de Lewy, una inclusión eosinófila citoplásmica que contiene neurofilamentos y sinucleína alfa. La enfermedad de Huntington y las degeneraciones cerebelosas se asocian con expansiones de las repeticiones de poliglutamina de las proteínas, que se agregan formando inclusiones neuronales intranucleares. La ALS familiar se asocia con mutaciones de la superóxido dismutasa y con inclusiones citoplásmicas que contienen superóxido dismutasa. En la diabetes insípida neurohipofisaria autosómica dominante, las mutaciones de la vasopresina producen un procesamiento anormal de las proteínas, su acumulación en el retículo endoplásmico y la muerte celular (cap. 319).

La principal cuestión científica que se plantea actualmente es si los agregados proteínicos contribuyen a la muerte celular o si son simplemente un producto secundario. Los agregados proteínicos suelen contener ubicuina, lo que los señala para su degradación por el componente 26S del proteosoma. Una incapacidad para degradar los agregados proteínicos podría provocar una disfunción celular, la alteración del transporte axonal y la muerte celular por mecanismos apoptóticos.

En modelos experimentales de enfermedad de Huntington y degeneración cerebelosa, no hay una correlación precisa de los agregados proteínicos, con la muerte de las neuronas. Un cúmulo importante de datos sugiere que las proteínas mutantes con expansiones poliglutamínicas en tales

enfermedades se ligan a los factores de transcripción y ello contribuye a la patogenia de la enfermedad. Los agentes que regulan la transcripción génica protegen el sistema nervioso de tales enfermedades en modelos animales. Se han creado compuestos diversos para bloquear la producción de amiloide beta, su agregación o ambos fenómenos y se les estudia en investigaciones clínicas incipientes en seres humanos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

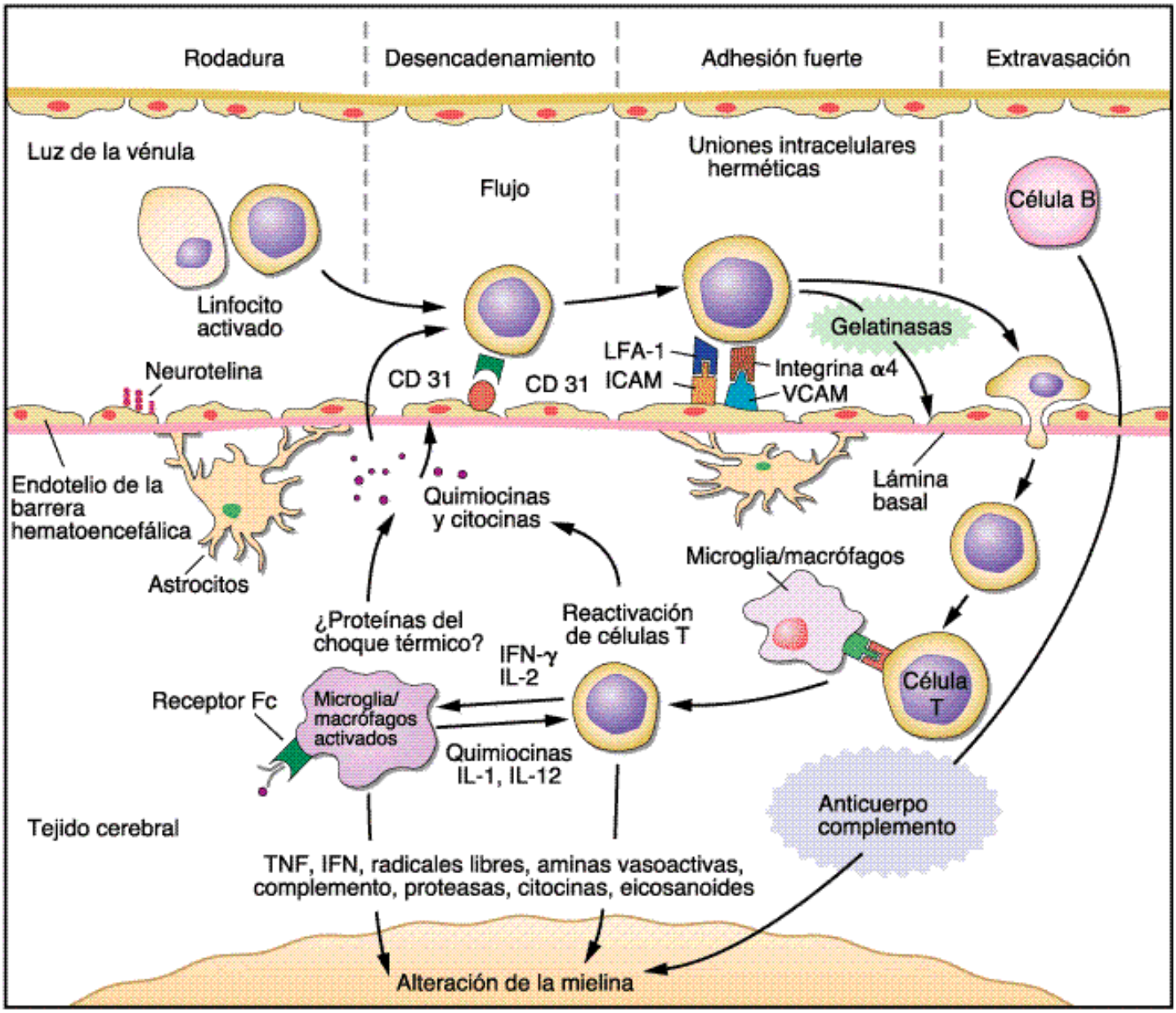
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Neuroinmunología

El sistema nervioso se ha considerado tradicionalmente como un órgano inmunológicamente privilegiado, un concepto que deriva en principio del hecho de que los injertos de tejido implantados en el cerebro no sufrían un rechazo eficaz. En este sentido, el privilegio inmunitario del SNC recibe el apoyo de mecanismos diversos como la ausencia de una función de vigilancia eficaz por parte de las células T; la ausencia de un sistema linfoide tradicional; la expresión limitada de las moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor (*major histocompatibility complex*, MHC), necesarias para que las células T reconozcan al antígeno; los efectos de las citocinas reguladoras segregadas espontáneamente o como respuesta a mediadores como el factor de crecimiento nervioso (NGF), que crean un medio inmunodeprimido y también por la expresión de ligandos del fas, que induce la apoptosis de las células inmunitarias que expresan fas y que penetran en el cerebro. La barrera hematoencefálica (*blood-brain barrier*, BBB) aísla parcialmente al cerebro del entorno periférico y contribuye a dicho privilegio inmunitario. Anatómicamente, la barrera se forma por la presencia de uniones intercelulares herméticas entre las células endoteliales y por una relativa ausencia de conductos transendoteliales para la difusión pasiva de las moléculas solubles. La BBB sirve para mantener la homeostasis del SNC excluyendo de él las sustancias neuroactivas del suero, como los neurotransmisores y los factores neurotróficos. Debido a la presencia de la BBB, para poder entrar en el SNC las moléculas lipídicas insolubles tienen que utilizar los canales iónicos o los sistemas de transporte específicos (como los de la glucosa y los de diferentes aminoácidos). Las prolongaciones pediculadas de los astrocitos que rodean a la superficie basal subendotelial de los pequeños vasos sanguíneos cerebrales contribuyen a formar y mantener la barrera hematoencefálica.

El concepto de privilegio inmunitario no concuerda con la experiencia clínica que demuestra que en el sistema nervioso se producen fácilmente respuestas inmunitarias intensas frente a las infecciones y que las enfermedades autoinmunitarias del sistema nervioso son relativamente frecuentes. Aunque por las razones expuestas anteriormente en el SNC no se producen con facilidad respuestas inmunitarias primarias (de sensibilización), no ocurre lo mismo con las respuestas inmunitarias secundarias. Cuando se produce una sensibilización a antígenos del sistema nervioso *fuera* de éste (p. ej., en un ganglio linfático regional), se generan de inmediato linfocitos T activados autorreactivos que atraviesan rápidamente la BBB y por mecanismos inmunitarios, provocan un daño hístico. El prototipo de enfermedad del SNC mediada por este mecanismo de las células T es la encefalomielitis alérgica experimental (EAE), un modelo de laboratorio para las enfermedades desmielinizantes autoinmunitarias humanas como la esclerosis múltiple y la encefalomielitis diseminada aguda; en la figura 345-4 se ilustra la secuencia de sucesos de la encefalomielitis alérgica experimental.

FIGURA 345-4.



Modelo de encefalomielitis alérgica experimental (EAE). Los pasos fundamentales para el inicio y la progresión de la enfermedad comprenden la activación periférica de las células T autorreactivas preexistentes; su alojamiento en el SNC y extravasación a través de la barrera hematoencefálica; la reactivación de las células T por los autoantígenos expuestos; la secreción de citocinas; la activación de la microglia y de los astrocitos; el reclutamiento de una segunda onda de inflamación; y la destrucción por mecanismos inmunitarios de la mielina. ICAM, molécula de adhesión intercelular (*intercellular adhesion molecule*); LFA-1, antígeno 1 asociado a la función leucocitaria (*leukocyte function-associated antigen-1*); VCAM, molécula de adhesión a las células vasculares (*vascular cell adhesion molecule*); IFN, interferón; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*).

En circunstancias normales, la BBB es impermeable a los anticuerpos. Para que los autoanticuerpos penetren en el SNC primero tiene que romperse la BBB. Se cree que en los procesos inflamatorios, esta rotura ocurre principalmente por la acción de citocinas proinflamatorias que se producen en el cerebro como consecuencia de las interacciones entre las células T patógenas y las células presentadoras de antígeno (*antigen-presenting cells*, APC). A diferencia de la BBB, en el sistema nervioso periférico (SNP) la barrera hematonerviosa es incompleta. No existen uniones intercelulares herméticas endoteliales y además, la capacidad de las moléculas cargadas eléctricamente, como los anticuerpos, para cruzar la barrera parece ser mayor en dos regiones del SNP: proximalmente en las raíces raquídeas y distalmente en la unión neuromuscular. Esta característica anatómica quizá contribuye a la propensión que presentan las enfermedades autoinmunitarias del SNP mediadas por anticuerpos para dañar los nervios proximales (síndrome de Guillain-Barré) o la unión

neuromuscular (miastenia grave, síndrome de Eaton-Lambert).

Las principales células presentadoras de antígeno en el SNC son las células de la microglia y los macrófagos; ambos tipos celulares expresan moléculas del MHC de clase II, así como moléculas coestimuladoras necesarias para la presentación del antígeno. Las neuronas no expresan las moléculas del MHC de clase II, sin embargo, algunas neuronas expresan proteínas del MHC de clase I, cuya concentración aumenta posteriormente en respuesta a la actividad neuronal. Las moléculas del MHC de clase I pueden comportarse como moléculas de señalización postsináptica retrógrada que interactúa con las moléculas presinápticas CD3 para estabilizar las sinapsis activas y modular a través de la sinapsis la función neuronal. También quizá participa la activación de la microglia, elemento que contribuye a la muerte celular en las enfermedades neurodegenerativas y crónicas; este tema está en fase de investigación intensiva.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana
a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bradbury EJ et al: Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury. Nature 416:636, 2002 [PMID: 11948352]

Dawson TM, Dawson VL: Rare genetic mutations shed light on the pathogenesis of Parkinson's disease. J Clin Invest 111:145, 2003 [PMID: 12531866]

Gage FH: Neurogenesis in the adult brain. J Neurosci 22:612, 2002 [PMID: 11826087]

Nakatoni H et al: Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. Cell 110:429, 2002

Ross CA: Polyglutamine pathogenesis: Emergence of unifying mechanisms for Huntington's disease and related disorders. Neuron 35:819, 2002 [PMID: 12372277]

Sanai N et al: Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. Nature 427:740, 2004 [PMID: 14973487]

Soto C: Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. Nature Rev Neurosci 4:49, 2003 [PMID: 12511861]

Watkins TA, Barres BA: Nerve regeneration: Regrowth stumped by shared receptor. Curr Biol 12:654, 2002

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente con enfermedades neurológicas: introducción

Las enfermedades neurológicas o del sistema nervioso son frecuentes y costosas. Se calcula que 180 millones de estadounidenses padecen alguna enfermedad de dicho sistema y su coste anual es de 634 000 millones de dólares (cuadro 346-1). En forma global, las enfermedades neurológicas originan 28% de los años vividos con alguna discapacidad. Casi todos los pacientes con síntomas neurológicos son atendidos por internistas y médicos generales pero no por neurólogos, situación que continuará conforme se reduzcan los sistemas asistenciales en los que predomina la atención primaria de salud. En la actualidad existen tratamientos útiles para estas enfermedades y por ello es importante seguir una estrategia adecuada. Existen muchos errores por depender excesivamente de métodos neuroimagenológicos caros y pruebas de laboratorio costosas que a pesar de ser útiles, no sustituyen a los datos de la anamnesis y la exploración física adecuados. La estrategia apropiada para estudiar al paciente con una enfermedad del sistema nervioso inicia con el propio paciente y se orienta al problema clínico. En primer lugar, los aspectos anatómicos y después las facetas fisiopatológicas; sólo de esta manera se podrá realizar un diagnóstico. La evaluación directa del paciente aporta datos que servirán para las investigaciones ulteriores y garantiza el uso juicioso de tecnología, para realizar un diagnóstico preciso e iniciar rápidamente el tratamiento.

Cuadro 346-1. Magnitud del ataque de enfermedades del sistema nervioso y psiquiátricas en Estados Unidos

Enfermedad	Millones de pacientes	Coste en miles de millones de dólares
Adicciones	17.5	160
Alzheimer, enfermedad de	4	100
Ceguera/amaurosis	13	38.4
Cerebrovascular, accidente	3	30
Craneoencefálicas, lesiones	2	25
Depresión/enfermedad maniacodepresiva	17.5	47.3
Desarrollo, trastornos del	8.6	30
Dolor	80	100
Epilepsia	2.5	3.5

Esquizofrenia	2	30
Huntington, enfermedad de	0.03	—
Médula espinal, lesión de	0.25	5
Múltiple, esclerosis	0.3	2.5
Parkinson, enfermedad de	1	6
Sordera/hipoacusia	28	56
Total	180	634

Fuente: Modificado de Dana Alliance for Brain Initiatives.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

El método neurológico

Localización de las lesiones

La prioridad es identificar la región del sistema nervioso que posiblemente sea el origen de los síntomas. ¿Es posible localizar el trastorno de un sitio específico, es multifocal o es difuso? ¿Los síntomas están circunscritos al sistema nervioso o aparecen en el marco de una enfermedad diseminada? ¿El problema tiene su origen en los sistemas nerviosos central (SNC), periférico (SNP), o en ambos? Si está confinado al SNC: ¿Las manifestaciones patológicas provienen de la corteza encefálica, los ganglios basales, el tallo encefálico, el cerebelo o la médula espinal? ¿Participan las meninges sensibles al dolor? En caso de que la enfermedad se circunscriba al sistema nervioso periférico (SNP): ¿Podría originarse en nervios periféricos y de ser así, están afectados predominantemente nervios motores o sensitivos o es posible que la lesión se localice en la unión neuromuscular o en los músculos?

Los primeros datos para ubicar el área anatómica afectada surgen en la anamnesis y en estos casos la exploración física se orienta a confirmar o descartar las impresiones iniciales y esclarecer dudas surgidas por el interrogatorio. Frecuentemente está indicado realizar una exploración más detallada de una región particular del SNC o del SNP. Por ejemplo, la exploración de la persona que acude inicialmente con antecedentes de parestesias y debilidad ascendentes, debe orientarse a decidir, entre otras cosas, si la lesión está localizada en la médula espinal o en los nervios periféricos. La dorsalgia focal, la presencia de un punto sensitivo en la médula espinal y la incontinencia sugieren que el trastorno proviene de la médula, en tanto que una distribución de hipoestesia en "guante y media" sugiere neuropatía periférica; la arreflexia generalmente denota neuropatía periférica, pero también existe en casos de choque espinal o en trastornos agudos de la médula espinal.

La localización del sitio exacto de la lesión tiene, entre otras ventajas, limitar las causas y reducirlas a un número finito y "manejable". Además, protege de errores trágicos. Los síntomas de vértigo recurrente, diplopía y nistagmo no deben hacer pensar inmediatamente en "esclerosis múltiple" como explicación, sino en el "tallo encefálico" o "protuberancia anular" (sitio); si se aplica tal estrategia no se omitirá (por no haber pensado en ella), una posible malformación arteriovenosa del tallo encefálico. De la misma manera, inicialmente la combinación de neuritis óptica y paraparesia atáxica espástica debe sugerir alguna lesión del nervio óptico y de la médula espinal. La esclerosis múltiple, la sífilis del SNC y la hipovitaminosis B_{12} son enfermedades tratables que a veces originan

tal síndrome. Una vez esclarecido el sitio del cual proviene la lesión, se podrá abordar el siguiente planteamiento en cuanto a la identidad: ¿Cuál es la lesión?

Definición de los aspectos fisiopatológicos

La anamnesis permite identificar una serie de claves que orienten en los aspectos fisiopatológicos del cuadro clínico. Los trastornos neuronales primarios (sustancia gris) se manifiestan inicialmente en forma de perturbaciones cognitivas tempranas, trastornos cinéticos o convulsiones, en tanto que la lesión de la sustancia blanca origina predominantemente cuadros de haces largos en las vías motoras, sensitivas, visuales y cerebelosas. Los síntomas progresivos y simétricos suelen tener origen metabólico o degenerativo; en tales casos las lesiones no están circunscritas nítidamente. Así, la persona con paraparesia y la demarcación neta de un punto sensitivo en la médula espinal posiblemente tenga hipovitaminosis B_{12}. El síntoma de Lhermitte (sensaciones similares a un choque eléctrico desencadenadas por la flexión del cuello), se debe a la generación de impulsos ectópicos en las vías de la sustancia blanca y aparece al desmielinizarse la médula cervical. Los síntomas que se agravan después de la exposición al calor o al ejercicio indican un bloqueo de la conducción en axones desmielinizados, como se observa en la esclerosis múltiple. Algunos episodios recurrentes de diplopía y disartria que aparecen con el ejercicio o la fatiga indican un trastorno en la transmisión neuromuscular, como la miastenia grave. El escotoma visual de ensanchamiento lento con bordes luminosos llamado *espectro de fortificación*, denota depresión cortical cada vez más amplia, típicamente con migraña.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

La anamnesis neurológica

Como en todos los aspectos de la medicina clínica, valorar la descripción de los síntomas (que otras personas corroboran), permite a menudo la localización precisa y la identificación de la causa de la sintomatología, incluso antes de que se realice la exploración del sistema nervioso. El análisis de los datos obtenidos en el interrogatorio es importante antes de realizar la exploración física neurológica. Es importante investigar cada dato hasta donde sea posible, para dilucidar el sitio de la lesión, los aspectos fisiopatológicos básicos posibles y las causas potenciales. Por ejemplo, en el caso de una persona que señala debilidad del brazo derecho: ¿Cuáles son las manifestaciones de su cuadro? ¿Tiene dificultad para cepillarse el cabello o alcanzar desde arriba la zona de su nuca (en sentido proximal), abrocharse los botones de la camisa o abrir un recipiente con tapa giratoria (distal)? Los vínculos negativos también son importantes. La persona con hemiparesia derecha sin deficiencia de lenguaje, posiblemente tenga una lesión (en la cápsula interna, el tallo encefálico o la médula espinal), diferente de la del individuo con hemiparesia derecha y afasia (hemisferio izquierdo). Datos adicionales de la anamnesis incluyen:

1. *Evolución cronológica de la enfermedad.* Es importante determinar la fecha exacta de aparición de los síntomas y la rapidez de su evolución. Si una manifestación neurológica comienza en término de segundos o minutos, ello indicará a menudo un trastorno vascular, una convulsión o jaqueca. Los síntomas sensitivos de una extremidad que comienzan y se propagan en cuestión de segundos a zonas vecinas de la misma extremidad para pasar a otras regiones del cuerpo, sugieren la presencia de una convulsión. Un inicio gradual con síntomas menos "localizados" orienta hacia un ataque isquémico transitorio (*transient ischemic attack*, TIA). La evolución cronológica de los síntomas semejante pero más lenta que se acompaña de cefalea, náuseas y perturbaciones visuales, sugiere jaqueca. La presencia de síntomas sensitivos positivos (como disestesias o sensaciones difíciles de describir) o movimientos motores involuntarios sugiere un episodio convulsivo; a diferencia de ello, la pérdida transitoria de la función (síntomas negativos) sugiere un ataque isquémico transitorio (TIA). El cuadro de comienzo incierto, en que los síntomas aparecen, se estabilizan para evolucionar en horas o días, también sugiere enfermedad cerebrovascular; el antecedente de remisión o regresión transitoria denota que probablemente la alteración es causada por isquemia y no por hemorragia. La evolución gradual de los síntomas en el curso de horas o días sugiere un trastorno tóxico, metabólico, infeccioso o inflamatorio. Los síntomas en evolución que se

acompañan de manifestaciones generalizadas como fiebre, rigidez de cuello y alteración del nivel de conciencia orientan hacia la posibilidad de un proceso infeccioso. Los síntomas recidivantes y remitentes que afectan niveles diferentes del sistema nervioso sugieren esclerosis múltiple u otros cuadros inflamatorios: tales trastornos a veces originan síntomas nuevos que evolucionan rápidamente en cuestión de horas. Los síntomas de evolución lenta sin remisiones son característicos de enfermedades neurodegenerativas, infecciones crónicas, intoxicaciones graduales y neoplasias.

2. *Descripción de los síntomas por el paciente*. Los mismos términos suelen significar cosas o hechos diferentes para cada paciente. El término "mareo" significa tanto síncope inminente, como sensación de desequilibrio o vértigo verdadero. "Insensibilidad" denota la pérdida completa de la sensibilidad, una sensación positiva como el "hormigueo" o bien parálisis. "Visión borrosa" es un término que se utiliza para describir la pérdida de la visión en un ojo, como sería la ceguera monocular transitoria o la diplopía. La interpretación del significado verdadero de los términos usados por los pacientes para describir sus síntomas se complica mucho más si existen diferencias en las lenguas y culturas originales.

3. *Corroboración de los datos por parte de terceros.* Casi siempre es útil obtener información adicional de los parientes, los amigos u observadores, para corroborar o ampliar la descripción hecha por el paciente. La amnesia, la afasia, la pérdida de la introspección, las intoxicaciones y otros factores reducen la capacidad del sujeto para comunicarse normalmente con el explorador o le impiden señalar los factores que contribuyeron a la enfermedad. Los episodios de inconciencia obligan a solicitar a los observadores que aporten detalles para saber exactamente lo que ocurrió durante el hecho.

4. *Antecedentes familiares.* Muchas enfermedades del sistema nervioso tienen un componente genético primario. Si se cuenta con datos familiares, por lo común se detecta la presencia de algún trastorno de tipo mendeliano como la enfermedad de Huntington o la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth. Se necesitan preguntas más minuciosas respecto a los antecedentes familiares para la detección de trastornos poligénicos como la esclerosis múltiple, la jaqueca y muchos tipos de epilepsia. Es importante obtener los antecedentes de todas las enfermedades, además de los trastornos neurológicos y psiquiátricos. La propensión familiar de hipertensión o cardiopatías es importante en un individuo cuyo cuadro inicial es un accidente cerebrovascular. Se conocen muchas enfermedades hereditarias del sistema nervioso que se acompañan de manifestaciones en múltiples órganos y sistemas y que aportan claves que conducen hacia el diagnóstico (como neurofibromatosis, enfermedad de Wilson y síndromes neurooftálmicos).

5. *Antecedentes personales* (enfermedades clínicas). Muchas enfermedades del sistema nervioso se manifiestan en el contexto de trastornos generalizados. La diabetes mellitus, la hipertensión y las anormalidades de los lípidos sanguíneos predisponen a la aparición de enfermedad cerebrovascular. Una tumoración solitaria en el encéfalo pudiera ser un absceso en un individuo con valvulopatía cardíaca, una hemorragia primaria en un sujeto con una coagulopatía; un linfoma o toxoplasmosis en el paciente de SIDA o metástasis en una persona con cáncer subyacente. Algunos pacientes con cáncer manifiestan inicialmente un síndrome paraneoplásico (cap. 87) o bien alguna complicación de la quimioterapia o radioterapia. El síndrome de Marfan y las conjuntivopatías similares predisponen a la disección de las arterias intracraneales y hemorragia subaracnoidea aneurismática; el riñón poliquístico también se acompaña de esta última. El asma de aparición reciente sugiere la posibilidad de poliarteritis nudosa. Diversos cuadros neurológicos surgen con enfermedades tiroideas u otras endocrinopatías. Es especialmente importante averiguar la presencia de enfermedades generalizadas en personas con neuropatía periférica. Muchos individuos en coma dentro del hospital tienen alguna causa metabólica, tóxica o infecciosa.

6. *Uso y abuso de fármacos y drogas y exposición a toxinas*. Es esencial interrogar los antecedentes farmacológicos, que incluyen el uso y abuso de fármacos y drogas prescritos por un médico e ilícitos. Los aminoglucósidos exacerban los síntomas de debilidad en personas con trastornos de la transmisión neuromuscular como miastenia grave y originar mareos como consecuencia de ototoxicidad. La vincristina y otros antineoplásicos originan en ocasiones neuropatía periférica y los inmunosupresores como la ciclosporina originan en ocasiones encefalopatía. La ingestión excesiva de vitaminas puede causar trastornos; por ejemplo, la vitamina A causa en ocasiones hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral) o la piridoxina provoca neuropatía periférica. Muchos pacientes no se percatan que los somníferos que se adquieren sin receta, los productos antigripales y las píldoras anorexígenas en realidad son fármacos. Estos pacientes no se percatan de que el alcohol, que es la neurotoxina que se consume con más frecuencia, y otras drogas adictivas como la cocaína y la heroína originan anormalidades neurológicas diversas. El antecedente de exposición ambiental o laboral a las neurotoxinas constituye una pista esencial; se necesita a veces consultar con los compañeros o el patrón del enfermo.

7. *Elaboración de una impresión del enfermo*. El médico aprovechará la oportunidad al interrogar al paciente, de elaborar una impresión de él. ¿Los datos que aporta son directos o lo hace de manera sinuosa? ¿Aporta signos de ansiedad, depresión o hipocondriasis? ¿Hay alguna clave que oriente hacia defectos del lenguaje, la memoria, introspección o comportamiento inapropiado? La evaluación neurológica comienza en cuanto el paciente llega al consultorio y se hace la presentación inicial.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Exploración neurológica

La exploración del sistema nervioso es una tarea difícil y compleja; tiene muchos componentes y se necesitan conocimientos teóricos y prácticos que se adquieren sólo después del empleo repetido de las técnicas en un gran número de personas con enfermedades neurológicas o sin ellas. Dominar en forma absoluta la exploración completa del sistema nervioso tiene importancia sólo para los neurólogos y especialistas afines. Sin embargo, es importante que todos los médicos clínicos y en particular los médicos generales, conozcan los aspectos básicos de la misma, especialmente las técnicas que son eficaces para descartar o detectar cualquier disfunción.

No existe una secuencia aceptada unánimemente para realizar la exploración, pero muchos comienzan con una evaluación del estado psíquico, a la que sigue la revisión de pares craneales, aparato motor y sensitivo, coordinación y marcha. Ya sea la exploración básica o integral, es importante realizarla en forma ordenada y sistemática para evitar errores y omisiones graves. De esta manera, la mejor forma de obtener experiencia en cuanto a la exploración es escoger una estrategia personal, practicarla frecuentemente y realizarla siempre de la misma manera.

La exploración neurológica que se describe, menciona las partes más frecuentes, con énfasis particular en los componentes que, según los expertos, son más útiles para evaluar e identificar los problemas más comunes del sistema nervioso. Cada sección incluye también una descripción somera de la exploración mínima necesaria para la identificación inicial y adecuada de anormalidades en una persona que no tiene síntomas de alguna disfunción neurológica. El examen inicial de detección que se realiza en la forma mencionada concluye en 3 a 5 minutos.

Es importante destacar algunos aspectos de la exploración. En primer lugar, al registrar las observaciones, es importante describir lo que el médico detectó y no utilizar un término indefinido (como sería el "paciente emitió un quejido al frotarle el esternón", en vez de "mostró respuesta disminuida"). En segundo lugar, las anormalidades sutiles del SNC se detectan mejor si se compara la ejecución de tareas por parte del paciente, que requieren de la activación simultánea de ambos hemisferios cerebrales (p. ej., intentar el movimiento de pronación con el brazo en extensión total y los ojos cerrados; extinción en un lado, del estímulo táctil leve aplicado en ambos lados y con los ojos cerrados; o disminución de la oscilación del brazo o asimetría leve durante la marcha). En tercer lugar, si algunas actividades desencadenan la molestia o síntoma, habrá que "reproducirlas" en el consultorio. Si el individuo se queja de mareo cuando gira la cabeza en una dirección, se le

pedirá que lo haga y se buscarán signos acompañantes durante la exploración (como sería nistagmo o dismetría). Si el individuo siente dolor después de caminar dos cuadras se le pedirá que salga del consultorio, que camine dicha distancia y que vuelva inmediatamente, y se repetirán las partes importantes de la exploración. Por último, el médico debe adaptar los métodos que conoce al problema del enfermo para evaluar los cambios que suceden con el tiempo. Algunos ejemplos son: caminar 7.5 m de distancia (normal, 5 a 6 s; observar si necesita ayuda); percusión repetitiva de los dedos de la mano o del pie (normal, 20 a 25 percusiones en 5 s) o la escritura manual.

Exploración del estado psíquico

- Como mínimo: durante la entrevista el operador intentará detectar problemas de la comunicación y valorar si el paciente tiene memoria e introspección de hechos pasados y recientes.

(Consúltense también los caps. 23, 257 y 350) La exploración del estado psíquico inicia cuando el médico ve y habla con el enfermo. Si en el interrogatorio existen dudas o preocupación por anormalidades de la función cortical superior o si se detectan problemas de la esfera cognitiva durante el interrogatorio, convendrá la evaluación detallada del estado psíquico. Es importante la capacidad del sujeto para entender el lenguaje usado en la exploración; sus antecedentes culturales y experiencia académica, problemas sensitivos o motores u otros cuadros coexistentes y así decidir los métodos a utilizar e interpretar los resultados.

El miniexamen de Folstein del estado psíquico (*mini-mental status examination*, MMSE) (cuadro 350-4) es un estudio estandarizado de la función cognitiva, fácil de aplicar y que requiere menos de 10 min. Se utilizan cifras ajustadas a la edad para definir el rendimiento normal, la sensibilidad es de 85% y la especificidad es de cerca de 85% para establecer demencia senil moderada o profunda especialmente en individuos cultos. Si se dispone de tiempo, el MMSE es uno de los mejores métodos para verificar el estado psíquico actual del enfermo y es útil como una evaluación de inicio para comparar evaluaciones posteriores del mismo examen.

Los elementos individuales de la exploración del estado psíquico se subdividen en: nivel de conciencia, orientación, habla y lenguaje, memoria, fondo de información, introspección y juicio, pensamiento abstracto y cálculos.

El *nivel de conciencia* es el estado de percepción que la persona tiene de sí misma y del entorno y varía desde la conciencia plena hasta el coma. Si el individuo no está totalmente consciente el explorador debe describir las respuestas con el estímulo mínimo necesario para desencadenar una reacción que va desde órdenes verbales hasta un estímulo breve y doloroso como la presión del músculo trapecio. Es importante diferenciar las reacciones dirigidas hacia el estímulo y que denotan una función encefálica intacta (como sería abrir los párpados y mirar al examinador o apartar una extremidad para alejarla del estímulo doloroso), de respuestas reflejas de origen medular (como la respuesta de la triple flexión que incluye la flexión del tobillo, la rodilla y la cadera en reacción a un estímulo doloroso del pie). La *orientación* se valora al solicitar a la persona que diga su nombre, lugar donde se encuentra, día de la semana y fecha; el sentido del tiempo es uno de los primeros

elementos que se deterioran en diversos trastornos. El *habla* se valora al observar la articulación, rapidez, ritmo y prosodia (como serían los cambios en el tono y la acentuación de sílabas y palabras). El *lenguaje* o idioma se valoran al observar el contenido de la expresión verbal y escrita, la reacción a órdenes verbales y la capacidad de leer. La prueba típica es solicitar a la persona que diga los componentes de su atuendo, un reloj o una pluma, que repita la frase "para todo perro hay un garrote"; que siga una orden verbal de tres frases; que escriba una oración y que lea y responda una orden escrita. La *memoria* debe analizarse con base en tres escalas cronológicas: 1) la memoria inmediata se evalúa al señalar tres frases y se pide al paciente que las repita inmediatamente; 2) para valorar la memoria a corto plazo se solicita a la persona que recuerde 5 y 15 min más tarde, las tres frases, y 3) la memoria a largo plazo se estudia al valorar la capacidad del paciente para relatar una historia cronológica coherente de su enfermedad o situaciones personales. El *fondo común* de información se valora al plantear preguntas de hechos históricos, actuales e importantes con atención al nivel académico y experiencias vitales. Las anormalidades de la *introspección y el juicio* (*criterio personal*) se detectan durante la entrevista y se puede profundizar pidiendo al paciente que describa la forma en que reaccionaría a situaciones diversas (p. ej., "¿Qué haría usted si se hallara una cartera en la banqueta?"). El *pensamiento abstracto* se valora solicitando a la persona que describa semejanzas entre diversos objetos o conceptos (p. ej., manzana y naranja; escritorio y silla; poesía y escultura) o que mencione objetos que poseen los mismos atributos (como una lista de animales cuadrúpedos). La *capacidadde cálculo* se valora al pedir al individuo que realice una operación aritmética adecuada para su edad y nivel de enseñanza (como sería la sustracción seriada de sietes desde 100 o de tres desde 20; o problemas aritméticos sencillos).

Exploración de pares craneales

- Como mínimo: revisar fondos de ojo, campos visuales, diámetro y reactividad de las pupilas, movimientos extraoculares y de la cara.

(Consúltense también los caps. 25, 26 y 355) Los pares craneales (*cranial nerves*, CN) se estudian mejor en orden numérico, excepto al agrupar tercero, cuarto y sexto por tener función similar.

Primer par (olfatorio)

Por lo común no se estudia el nervio olfatorio, salvo que se sospeche alguna enfermedad de la porción inferior del lóbulo frontal, como un meningioma. Con los párpados cerrados se pide a la persona que huela alguna sustancia poco olorosa como un dentífrico o café y que la identifique.

Segundo par (óptico)

El médico valorará la agudeza visual (con anteojos o lentes de contacto) y para ello utilizará una tabla de Snellen o un cartelón semejante. Se estudiarán los campos visuales por confrontación, es decir, comparando los del paciente con los del explorador. Como prueba de detección suele bastar el examen de los campos visuales de ambos ojos simultáneamente; pero habrá que evaluar los campos en forma individual si se sospecha un problema visual, con base en los datos de la

anamnesis u otros elementos de la exploración, o si en las pruebas de detección se identifica alguna anormalidad. El explorador se coloca cara a cara frente al paciente a 0.6 a 1.0 m de distancia y pone sus manos en la periferia de los campos visuales, en un plano equidistante entre él y el enfermo. Se pide al paciente que mire directamente al centro de la cara del explorador y que indique el momento y el sitio en que detecta el movimiento de alguno de los dedos. La maniobra se inicia en los cuadrantes inferiores y después con los superiores, de modo que el explorador mueve el dedo índice de alguna o ambas manos simultáneamente, y observa si la persona detecta los movimientos. Un solo movimiento de poca amplitud del dedo basta para obtener una respuesta normal. Los estudios de perimetría focal y pantalla tangente se utilizarán para la "localización gráfica" de defectos del campo visual de manera plena, o para buscar anormalidades sutiles. Es necesario explorar el fondo de ambos ojos con un oftalmoscopio y observar el color, el tamaño y el grado de turgencia o elevación del disco óptico así como el color y la textura de la retina. Se revisan los vasos retinianos en cuanto a su calibre, regularidad, "muescas" arteriovenosas en los puntos de cruce, hemorragias, exudados y otras anomalías.

III, IV y VI pares (nervios motor ocular común, patético y motor ocular externo)

Es importante describir el diámetro y forma de las pupilas, su reacción a la luz y a la acomodación (es decir al converger ambos ojos mientras siguen el dedo del explorador acercándolo hacia el puente de la nariz). Para evaluar los movimientos extraoculares se pedirá al enfermo que conserve fija la cabeza en tanto sigue el movimiento del dedo, que se desplazará lentamente en los planos horizontal y vertical y se buscará cualquier paresia, nistagmo o anormalidades de la búsqueda uniforme (movimientos sacádicos, ataxia del motor ocular común y otras). Si es necesario, se valorará la posición relativa de los ojos, con la mirada primaria y multidireccional, comparando los reflejos de luz intensa fuera de las pupilas. Sin embargo, es más útil saber si la persona describe diplopía en cualquier dirección de la mirada. La diplopía verdadera casi siempre se resuelve cuando el individuo cierra un ojo. El nistagmo horizontal se evalúa mejor a 45° y no en el extremo lateral de los campos visuales (situación incómoda para el paciente); el dedo debe sostenerse en la posición lateral unos segundos para detectar cualquier anormalidad.

V par (trigémino)

Se explora la función sensitiva en los tres territorios de las ramas del nervio trigémino (oftálmico, maxilar superior e inferior) y en cada lado de la cara. Como ocurre con otros elementos de la exploración sensitiva, basta para el estudio de detección la evaluación de dos modalidades sensitivas derivadas de vías anatómicas diferentes (como el tacto leve y la temperatura). Si algunos datos de la anamnesis lo sugieren, conviene evaluar otras modalidades, el reflejo corneal y el componente motor del trigémino (acción del músculo masetero al cerrar la boca fuertemente).

VII par (facial)

Aquí se busca asimetría de la cara en el reposo y con movimientos espontáneos. También se evalúa

la elevación de las cejas, la aparición de arrugas en la frente, el cierre de los párpados, la sonrisa y el inflar los carrillos. Se buscarán en particular diferencias en la mitad inferior de los músculos de la cara en comparación con la mitad superior; la debilidad de los dos tercios inferiores de la cara con conservación del tercio superior sugiere una lesión de motoneurona superior, en tanto que la debilidad de toda esa mitad sugiere una lesión de motoneurona inferior.

VIII par (vestibulococlear)

En este punto se valora la capacidad del sujeto para captar el frote de un dedo o la voz susurrada en cada oído. Si el interrogatorio o la exploración física detectan alguna anormalidad, se realizan pruebas más específicas de conducción aérea y ósea en mastoides (Rinne) y de lateralización, colocando un diapasón que suene a 512 Hz en el centro de la frente (Weber). Habrá que hacer audiometría formal después de identificar cualquier problema. ⇢ ***Para comentarios sobre la evaluación de la función del nervio vestibular en casos de mareo o coma consultar los capítulos 20 y 257, respectivamente.***

Nervios glosofaríngeo y neumogástrico (IX y X pares)

Se observa la posición y la simetría del paladar blando y la úvula en el reposo y con la fonación ("aah"). También se valorará el reflejo nauseoso o faríngeo al estimular la pared retrofaríngea en cada lado con un objeto estéril y romo (como un abatelenguas), pero tal reflejo a menudo no se detecta en personas normales.

XI par (nervio espinal)

Aquí se valora al músculo trapecio por medio de la contracción de los hombros (encoger los hombros) y por la rotación de la cabeza hacia cada lado (esternocleidomastoideo) contra resistencia.

XII par (hipogloso)

Se revisa la lengua en busca de atrofia o fasciculaciones, posición con la protrusión y fuerza cuando se le extiende contra la superficie interna de los carrillos.

Exploración motora

- Como mínimo: buscar atrofia muscular y valorar el tono de las extremidades. Estudiar la fuerza de la extremidad escapular evaluando el "impulso" pronador y la fuerza de los extensores de la muñeca o de los dedos. Se percutirán el bíceps, la rótula y el tendón de Aquiles para estudiar los reflejos. También se estudia la fuerza de la extremidad pélvica al solicitar a la persona que camine en forma normal y que lo haga sobre los talones y las puntas de los pies.

(Véase también el cap. 21) La exploración motora incluye observaciones del aspecto, tono, fuerza y reflejos de los músculos. La marcha constituye, en parte, una evaluación de la función motora, pero generalmente se valora por separado al finalizar la exploración.

Aspecto

Es importante revisar y palpar los grupos musculares, con iluminación suficiente y con la persona

en posición cómoda y simétrica. Se buscarán fasciculaciones, dolor a la palpación y atrofia o hipertrofia de músculos. Algunos individuos exhiben movimientos involuntarios (como tics, mioclono, coreoatetosis) durante el reposo; con la postura sostenida (temblor de "pildorero" propio de la enfermedad de Parkinson) o con movimientos voluntarios (temblor intencional de la enfermedad del cerebelo o el temblor de tipo familiar).

Tono

El tono muscular se evalúa midiendo la resistencia contra el movimiento pasivo de una extremidad relajada. Las personas a menudo tienen dificultad para relajarse durante tal procedimiento y por ello es útil distraerlas para minimizar los movimientos activos. En las extremidades escapulares el tono se evalúa por la pronación y supinación rápidas del antebrazo y flexión y extensión en la muñeca. En las extremidades pélvicas, con el individuo en decúbito dorsal, el explorador coloca sus manos detrás de las rodillas y hará un movimiento de elevación rápida; con el tono normal los tobillos se arrastrarán siguiendo la superficie de la mesa, un tramo variable, antes de elevarse, en tanto que en situaciones de hipertonía, el talón mostrará un movimiento inmediato de levantamiento desde el plano inferior. La hipotonía es más frecuente en trastornos de la motoneurona inferior o de nervios periféricos. La hipertonía se manifiesta en forma de espasticidad (la resistencia depende del ángulo y la velocidad de movimiento; enfermedad de haces corticoespinales), rigidez, resistencia similar en todos los ángulos de movimiento; enfermedad extrapiramidal, o paratonía (cambios fluctuantes de la resistencia; problemas en las vías de los lóbulos frontales o dificultad normal para relajación). La rigidez en rueda dentada se observa en el mal de Parkinson y en ella el movimiento pasivo desencadena interrupciones espasmódicas en la resistencia.

Potencia

La evaluación del impulso pronador es un método útil para valorar debilidad de la extremidad escapular. Se pide a la persona que sostenga ambos brazos en extensión completa y en sentido paralelo al suelo y cierre los ojos. Tal posición debe conservarse durante casi 10 s; signos de debilidad son cualquier flexión en el codo o dedos de la mano o pronación del antebrazo, en particular si es asimétrica. La fuerza muscular se valora con mayor detalle al solicitar al individuo que imponga el esfuerzo máximo al músculo o grupo muscular en estudio. Es importante aislar los músculos en la medida de lo posible; es decir, sostener la extremidad de manera que solamente los músculos de interés se activen. También es útil palpar músculos accesibles, conforme se contraen. La graduación de la fuerza muscular y la evaluación del esfuerzo es un arte que necesita tiempo y paciencia para dominarlo. Por costumbre la fuerza muscular se clasifica en la escala siguiente:

0 = ausencia de movimiento

1 = indicios leves o aislados de contracción, pero ningún movimiento concomitante en alguna articulación

2 = el sujeto mueve el miembro si se elimina la fuerza de gravedad

3 = el sujeto mueve el miembro contra la gravedad, pero no contra la resistencia

4− = movimiento contra un grado pequeño de resistencia

4 = movimiento contra resistencia moderada

4+ = movimiento contra resistencia intensa

5 = potencia completa

Sin embargo, en muchos casos es más práctico utilizar los términos siguientes:

Parálisis = ausencia de movimientos

Debilidad intensa = movimiento después de eliminar la fuerza de gravedad

Debilidad moderada = movimiento contra la gravedad, pero no contra resistencia leve

Debilidad leve = movimiento contra resistencia moderada

Potencia completa

Es importante observar el perfil y la magnitud de la debilidad al evaluarla. La debilidad unilateral o bilateral de los extensores de la extremidad escapular o de los flexores de la extremidad pélvica ("debilidad piramidal") sugiere una lesión de la vía piramidal, la debilidad proximal bilateral sugiere miopatía y la debilidad distal bilateral sugiere neuropatía periférica.

Reflejos

Reflejos de estiramiento muscular (miotáticos)

Los reflejos de esta categoría que se estudian son bicipital (**C5**, C6), el del supinador largo (C5, **C6**) y el tricipital (**C7**, C8) en las extremidades escapulares y el rotuliano o cuadricipital (**L3**, L4) y el aquilino (**S1**, S2) en las extremidades pélvicas. Es importante que el sujeto se relaje y coloque el músculo en un punto intermedio entre la contracción y la extensión plenas. Los reflejos aumentan si se solicita a la persona que contraiga voluntariamente otros grupos musculares distantes (maniobra de Jendrassik). Por ejemplo, es posible reforzar los reflejos de la extremidad escapular si el individuo voluntariamente aprieta la mandíbula y también se intensifica el reflejo aquilino al "trabar" los dedos flexionados de las dos manos y se intenta separarlos. Para cada reflejo estudiado habrá que evaluar en forma seriada ambos lados y es importante evaluar el estímulo mínimo necesario para desencadenar un reflejo y no la respuesta máxima. Los reflejos se clasifican con la escala siguiente:

0 = ausente

1 = presente, pero disminuido

2 = normal

3 = aumentado

4 = clono

Reflejos cutáneos

El reflejo plantar es desencadenado al estimular la zona lateral de la planta del pie con un estímulo intenso como el de un abatelenguas y se inicia cerca del talón desplazándose a la parte anterior del pie y el primer dedo. El reflejo normal comprende la flexión plantar de los dedos del pie. Si hay lesiones de motoneurona superior por arriba del nivel S1 de la médula espinal, se advierte una extensión paradójica del primer dedo, que se acompaña de extensión lateral y superior de los demás dedos (la llamada *respuesta plantar extensora* o *signo de Babinski*). Los reflejos abdominales superficiales se desencadenan al estimular suavemente la superficie del abdomen cerca del ombligo en sentido diagonal con un objeto duro (abatelenguas) y al observar el movimiento del ombligo. En circunstancias normales, el ombligo se desplazará hacia el cuadrante estimulado. Si hay lesiones de neurona motora superior los reflejos no se producirán. Su aparición es útil cuando se conservan los reflejos superiores (nivel T9 de médula espinal), pero no inferiores (T12) del abdomen, lo cual denota una lesión medular entre T9 y T12 o cuando la respuesta es asimétrica. Otros reflejos cutáneos útiles son el cremasteriano (elevación ipsolateral de un testículo después de estimular la cara interna del muslo, es mediado por L1 y L2) y el anal (contracción del esfínter anal cuando se frota la piel perianal; mediado por S2, S3 y S4). Es importante buscar estos reflejos en toda persona en quien se sospeche daño de la médula espinal o de las raíces lumbosacras.

Reflejos primitivos

En caso de lesión de las vías del lóbulo frontal aparecen algunos reflejos primitivos que normalmente han desaparecido en el adulto. La respuesta de succión aparece al tocar levemente con un abatelenguas el centro de los labios y la respuesta "de puntos cardinales" en el ángulo de la boca. El individuo desplazará los labios para succionar o girará su boca en dirección del estímulo. El reflejo de prensión se obtiene al tocar la palma de la mano entre el pulgar y el índice y para ello el explorador usa sus dedos; la respuesta positiva es que el individuo toma con fuerza la mano del explorador. En muchos casos, al estimular la porción dorsal de la mano provocará que el individuo suelte la mano del operador. La respuesta palmomentoniana es una contracción del músculo del mentón en sentido ipsolateral al estímulo de rascado aplicado diagonalmente a la palma.

Exploración de la función sensitiva

- Como mínimo: señalar a la persona si percibe el tacto leve y la temperatura de un objeto frío en cada zona distal de extremidades. Se evaluará el doble estímulo simultáneo, por medio del tacto leve en las manos.

(véase también cap. 22) La valoración de la función sensitiva es la parte menos fiable de la exploración, porque las reacciones son subjetivas y difíciles de cuantificar. En el sujeto cooperador y

con discernimiento, la exploración de la sensibilidad es útil para la localización precisa de una lesión. En las personas que no colaboran o que no entienden el sentido de los estudios esta evaluación será inútil. El estudio debe orientarse a la lesión sospechada. Por ejemplo, en anormalidades de la médula espinal, raíces raquídeas o nervios periféricos hay que evaluar todas las modalidades sensitivas mientras se investiga un perfil compatible con el nivel medular y distribución por dermatomas o nervios. En sujetos con lesiones a nivel del tallo encefálico o por arriba del mismo, basta con la valoración inicial de las modalidades sensitivas primarias en la porción distal de extremidades, así como los métodos de valoración "cortical".

En cada extremidad se estudian las cinco modalidades sensitivas primarias que son tacto leve, dolor, temperatura, vibración y posición de articulaciones. El tacto leve se valora al estimular la piel con el tacto único y suave de un dedo del explorador o un filamento de algodón. El dolor se explora utilizando un alfiler nuevo y la temperatura se valora con un objeto metálico (como un diapasón) que haya estado en agua caliente o a temperatura corporal. La vibración se estudia con un diapasón que suena a 128 Hz y se aplica en la falange distal del primer dedo del pie o el índice, exactamente por debajo del lecho ungueal. Al colocar un dedo en la cara contraria de la articulación que se estudia, el explorador comparará el umbral de percepción de la vibración del paciente, con la suya propia. Para la evaluación de la posición de articulaciones el explorador sostiene un dedo de la mano o la extremidad en sentido lateral y en sentido distal a la articulación que estudia; por lo común se captan "excursiones" pequeñas de 1 o 2 mm. La maniobra de Romberg es fundamentalmente un estudio de la propiocepción. Se solicita a la persona que esté de pie con ambos pies muy cercanos (como se necesita para conservar el equilibrio con los ojos abiertos), para después solicitar que los cierre. La pérdida de equilibrio al cerrar los ojos es una respuesta anormal.

La función sensitiva "cortical" es mediada por los lóbulos parietales y representa la integración de las modalidades sensitivas primarias; su evaluación adquiere importancia cuando se encuentra intacta la sensación primaria. La estimulación simultánea doble es útil como método de detección para evaluar la función de la corteza encefálica; con los ojos cerrados del paciente, el explorador toca levemente una o ambas manos y le pide que identifique los estímulos. Si hay una lesión de lóbulo parietal el individuo no podrá identificar el estímulo en la mitad contralateral cuando lo tocan ambas manos. Otras modalidades que dependen de la corteza parietal incluyen la discriminación de dos estímulos aplicados en sitios muy cercanos (discriminación de dos puntos) que percibe como separados; identificación de un objeto por el tacto y la manipulación (estereognosia) y la identificación de números o letras "escritos" en la superficie de la piel (grafestesia).

Exploración de la coordinación

- Como mínimo: evaluar los movimientos de alternancia rápida de los dedos de la mano y los pies y la maniobra del dedo dirigido a la punta de la nariz.

(Consúltese también el cap. 21) La coordinación es un término que señala la concertación y fluidez de los movimientos. Incluso actos sencillos obligan a la colaboración de músculos agonistas y antagonistas, conservación de la postura y actuación de servomecanismos complejos para controlar

la rapidez y amplitud de un movimiento. Parte de esto depende de la función normal de los ganglios cerebelosos y basales. Sin embargo, también necesita que la fuerza muscular esté intacta y haya información cinestésica y propioceptiva. Por esto, si la exploración detecta anormalidades de los sistemas motor o sensitivo, habrá que evaluar la coordinación del individuo, sin olvidar tales limitaciones.

Los movimientos alternantes rápidos de extremidades superiores (diadococinesia) se estudian por separado en cada lado al pedir a la persona que contraiga el puño, extienda parcialmente el dedo índice y después con dicho dedo percuta la porción distal del pulgar con la mayor rapidez posible. En la extremidad pélvica el individuo golpea rápidamente el pie contra el piso o la mano del explorador. La prueba de llevar el dedo a la punta de la nariz valora principalmente la función cerebelosa; se pide al individuo que toque con su índice repetidas veces la punta de la nariz y después el dedo extendido del explorador que se mueve con cada repetición. Un método semejante en la extremidad pélvica es pedir a la persona que eleve la pierna y toque el dedo del explorador con el primer dedo del pie. Otro estudio para valorar la función cerebelosa, en las extremidades inferiores es la maniobra de tobillo-rodilla-borde tibial; en decúbito dorsal la persona desliza el talón de cada pie desde la rodilla pasando por el borde tibial del otro miembro. En todos estos movimientos se valoran exactitud, velocidad y ritmo.

Exploración de la marcha

- Como mínimo: observar a la persona al caminar normalmente, al hacerlo sobre sus talones y puntas de los pies y siguiendo una línea recta.

(Véase también cap. 21) Observar a la persona durante la marcha es la parte más importante de la exploración neurológica. La marcha normal obliga a la participación de innumerables sistemas, es decir, potencia, sensación y coordinación, que actúan en forma altamente integrada. Es posible identificar ciertas anormalidades inesperadas que obligan al explorador a volver con mayor detalle a otros aspectos de la exploración. El paciente debe ser observado durante la marcha y los giros normales, al caminar sobre sus talones y sobre la punta de sus dedos y al seguir una línea recta, al alternar el talón de un pie con los dedos del otro. En la exploración se observa en ocasiones disminución de la oscilación del brazo en un lado (ataque de vías corticoespinales); una postura agachada y una marcha de pasos cortos (mal de Parkinson), una marcha inestable de base amplia (ataxia), marcha en tijeras (espasticidad) u otra marcha con golpeteo de los pies y elevación exagerada de la pierna (enfermedad de columna posterior o nervios periféricos) o la persona parece estar atorada (apraxia con enfermedad de lóbulo frontal).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico neurológico

Los datos clínicos obtenidos de la anamnesis y la exploración se interpretan en términos de neuroanatomía y neurofisiología y se integran en algunos de los síndromes conocidos (véase cuadro 346-2; Internet). Con base en el síndrome establecido, el médico podrá identificar el sitio anatómico que explique mejor las manifestaciones patológicas, reducir lista de posibilidades diagnósticas y escoger los estudios de laboratorio que aportarán datos. Los estudios de laboratorio comprenden: 1) electrólitos en suero, biometría hemática completa y estudios renales, hepáticos, del sistema endocrino e inmunitario; 2) estudio de líquido cefalorraquídeo; 3) estudios neuroimagenológicos específicos (cap. 347), o 4) estudios electrofisiológicos (caps. 348 y 363). Para elaborar un diagnóstico etiológico se integrarán los datos de localización anatómica, inicio y evolución de la enfermedad, otra información médica y resultados de estudios de laboratorio.

Cuadro 346–2. Síndromes anatómicos seleccionados en Neurología

Signos	Localización anatómica	Comentarios
Afasia	Hemisferio izquierdo, corteza perisilviana	En zurdos puede tener representación bilateral o predominio en el hemisferio derecho
Pérdida de fuerza de brazo y cara, sin afectar a la pierna	Suele ser la rama superior de la arteria cerebral media izquierda	Émbolo; puede haber afasia expresiva (de Broca), apraxia buco-lingual
Afasia sin pérdida de fuerza	Rama inferior de la arteria cerebral media izquierda	Émbolo o hemorragia; generalmente afasia receptiva (de Wernicke), puede haber cuadrantanopsia inferior o hemianopsia
Síndrome de Gerstmann: agnosia digital, confusión derecha-izquierda, acalculia y agrafia	Lóbulo parietal izquierdo, circunvolución angular	Puede asociarse hemianopsia derecha
Confusión, delirio	Hemisferios cerebrales, bilateral, o parte superior del tronco encefálico	Si no hay signos focales, el origen más probable es metabólico o hipóxico

Amnesia	Parte medial de los lóbulos temporales, bilateral	Aguda: ictus "del extremo de la basilar", amnesia global transitoria; crónica: enfermedad de Alzheimer, alcohol
Abulia (demencia apática)	Lóbulos frontales, bilateral	Tumor, infarto, hidrocefalia
Demencia, incontinencia, marcha inestable (apráxica)	Lóbulos frontales	Hidrocefalia, hidrocefalia normotensiva, otras demencias
Apraxia (incapacidad de realizar habilidades motoras aprendidas)	Lóbulo frontal o parietal izquierdo	Infarto; apraxia bucolingual (cara y boca) con infarto de la rama superior de la arteria cerebral media
Anosognosia (ignorancia de déficit)	Lóbulo parietal derecho	Tumor, infarto
Ceguera; pupilas reactivas	Lóbulos occipitales	Infarto de la arteria basilar
Ceguera; pupilas no reactivas	Retina, nervios ópticos	Neuritis óptica, arteritis temporal, enfermedad ocular
Hemianopsia	Tracto óptico, radiaciones ópticas, lóbulo occipital (contralateral)	Infarto: arterias cerebrales media o posterior; hemorragia
Hemianopsia bitemporal	Quiasma óptico	Tumor hipofisario; aneurisma, arteria carótida interna
Hemiplejía	Tracto corticoespinal: corteza, cápsula, tronco encefálico	Si cara/brazo/pierna sin cambio sensorial, probablemente cápsula; cara no afectada si por debajo del mesencéfalo; origen en el troncoencéfalo revelado por signos "de vecindad"
Monoplejía, pierna	Tracto corticoespinal	Infarto de la arteria cerebral anterior (debilidad del hombro, ausencia de nistagmo opticocinético hacia la lesión) o médula espinal torácica (puede tener nivel sensorial)
Paraplejía (ambas piernas)	Tractos corticoespinales	Médula espinal torácica o arterias cerebrales anteriores, bilateral (hombros débiles, puede haber abulia)
Rigidez en rueda dentada	Estriado (caudado/putamen), sustancia negra	Enfermedad de Parkinson, enfermedad de Wilson
Corea	Núcleo caudado	Enfermedad de Huntington, corea de Sydenham (postestreptocócica)
Hemibalismo	Núcleo subtalámico (contralateral)	Ictus "de la punta de la basilar" (arteria interpeduncular)

Parálisis del tercer nervio craneal, hemiplejía contralateral (síndrome de Weber)	Mesencéfalo: salida del tercer nervio craneal y tracto corticoespinal	Infarto basilar (arteria mesencefálica paramediana); síndrome de Benedikt con temblor (núcleo rojo) en el lado parético
Parálisis del tercer nervio craneal, ataxia de la rama ipsolateral (síndome de Nothnagel)	Tercer nervio craneal y pedúnculo cerebeloso superior	Tumor, infarto de la rama de la arteria basilar
Parálisis de la mirada vertical, nistagmo de convergencia y retracción (síndrome de Parinaud)	Mesencéfalo dorsal	Pinealoma, presión intracraneal aumentada
Oftalmoplejía internuclear, ataxia ipsolateral, hemiplejía contralateral	Protuberancia medial: arteria basilar, ramas paramedianas	Infarto, tumor, enfermedad desmielinizante; si es la protuberancia inferior puede tener deficiencias propioceptivas (contralaterales) o del sexto nervio craneal (ipsolaterales)
Mareo, vómitos, ataxia ipsolateral, parálisis de la mirada horizontal, síndrome de Horner (miosis, ptosis, hipohidrosis), anestesia contralateral al dolor y a la temperatura	Cerebelo, protuberancia lateral	Infarto: arteria cerebelosa superior; con lesiones inferiores de la protuberancia lateral puede tener entumecimiento o debilidad facial ipsolateral, sordera
Parálisis de los nervios craneales sexto y séptimo, hemiplejía contralateral (síndrome de Millard-Gubler)	Base de la protuberancia, a menudo lesión compresiva	También puede haber parálisis de la mirada ipsolateral (síndrome de Foville) − los ojos se desvían hacia el lado hemipléjico
Parálisis de los nervios craneales séptimo y octavo	Ángulo pontocerebeloso	Neurinoma del acústico, meningioma, zóster
Parálisis del paladar blando o de la lengua, anestesia al dolor y a la temperatura en el brazo/ pierna contralateral	Médula, medial	Infarto de la arteria vertebral o basilar, enfermedad desmielinizante, tumor
Vértigo, nistagmo, entumecimiento facial, ataxia, parálisis del paladar con voz ronca, síndrome de Horner, anestesia contralateral al dolor y a la temperatura	Médula lateral	Síndrome de Wallenberg o medular lateral debido a infarto de la arteria vertebral o de la arteria cerebelosa posteroinferior; disección causa frecuente en jóvenes

Miosis, ptosis, hipohidrosis (síndrome de Horner)	Lesión simpática cervical: tronco encefálico, médula, ganglio simpático cervical o nervio posganglionar	Además de las enfermedades del SNC, tumor de Pancoast, aneurisma de la arteria carótida
Anestesia al dolor y a la temperatura en hombros, miembros superiores	Médula espinal cervical, lesión intramedular cerca del canal central	Astrocitoma, siringomielia, enfermedad desmielinizante
Debilidad ipsolateral, ataxia, pérdida de la propiocepción (sensación de vibración y sentido de la posición), anestesia contralateral al dolor y a la temperatura (síndrome de Brown-Séquard)	Médula espinal (síndrome del cordón hemiespinal)	Nivel medular estimado 1-2 niveles por encima de la lesión verdadera
Entumecimiento sacro, pérdida de la función intestinal o vesical	Cono medular o nervios sacros	Tumores, anomalías del desarrollo
Debilidad con fasciculaciones	Células del asta anterior o raíz nerviosa anterior	Esclerosis lateral amiotrófica (espasticidad frecuente), atrofias musculares espinales
Pérdidas sensitivas en guante o en calcetín	Nervio periférico	En neuropatías es frecuente la pérdida precoz de los reflejos
Mano caída (debilidad de la extensión de la muñeca, dedos y pulgar); pérdida sensitiva variable en el dorso de la mano, cara radial	Nervio radial; las lesiones proximales producen pérdida de fuerza del braquiorradial o del tríceps	Trauma o compresión en la muñeca o en el codo
Quemazón y entumecimiento de los dedos pulgar, índice y medio con debilidad de la abducción del pulgar en ángulo recto con la palma de la mano	Nervio mediano; con lesiones proximales pérdida de abducción de la muñeca o de pronación del antebrazo	Síndrome del túnel carpiano, puede ser debido a trauma ocupacional, sinovitis, mixedema
Pérdida de fuerza de interóseos, flexores de los dedos cuarto y quinto, pérdida senitiva de la mitad cubital del cuarto dedo y de todo el quinto dedo	Nervio cubital	Mano en garra característica; con frecuencia hay lesión en el codo
Debilidad de la flexión de la cadera y de la rodilla, pérdida del reflejo rotuliano, pérdida sensitiva de la cara anterior / medial del muslo y de la cara medial de la pierna	Nervio femoral	Lesión con tumores pélvicos, absceso, alguna vez con el parto; mononeuropatía diabética frecuente

Entumecimiento anterolateral del muslo (meralgia parestésica)	Nervio femorocutáneo lateral	Asociado a obesidad, embarazo, traumatismo, diabetes
Pie caído, eversión débil del pie, pérdida sensitiva del dorso del pie y de la superficie medial de la pierna	Nervio peroneo	Se lesiona con facilidad cuando gira alrededor del cuello del peroné (sentarse con las piernas cruzadas, escayola, etc.)
Flexores del pie o de los dedos de los pies débiles, inversión del pie, ausencia del reflejo de Aquiles, pérdida sensitiva de la planta del pie, talón, parte posterior o lateral de la pierna	Nervio tibial posterior	Síndrome del túnel del tarso por compresión cuando el nervio discurre por detrás del maleolo medial; cuando hay lesión del nervio ciático se combinan signos de los nervios peroneo y tibial posterior

Hay que destacar que los datos de la exploración neurológica pueden ser normales incluso en los pacientes con alguna enfermedad grave del sistema nervioso como convulsiones, meningitis crónica o TIA. Es posible que un sujeto comatoso ingrese sin antecedentes disponibles y en estos casos se sigue la estrategia descrita en el capítulo 257. En otros enfermos, el interrogatorio improcedente se sustituye por una serie de exámenes, los cuales ayudan a deducir la evolución de la enfermedad. En casos difíciles es útil recordar los cuadros inusuales de trastornos comunes, que surgen con mayor frecuencia que las de origen raro. Por lo anterior, incluso en instituciones de atención terciaria, los diversos accidentes cerebrovasculares suelen provenir de émbolos y no de vasculitis y la demencia senil con mioclono por lo regular denota enfermedad de Alzheimer y no prionopatía ni un trastorno paraneoplásico. Por último, la labor más importante de un médico general que atiende a una persona con un nuevo signo neurológico es evaluar la urgencia con que la enviará a un especialista. En estos casos es importante identificar rápidamente a los pacientes que quizá tengan infecciones del sistema nervioso, accidentes cerebrovasculares agudos y compresión de médula espinal u otras tumoraciones tratables y preparar los medios para su atención inmediata.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Blumenthal H: *Neuroanatomy Through Clinical Cases*. Sinauer Associates, 2002

Dana Alliance for Brain Initiatives: *Delivery Results: A Progress Report on Brain Research*. New York, Dana Press, 1996

Victor M et al: *Principles of Neurology*, 7th Ed. New York, McGraw-Hill, 2001

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Métodos imagenológicos en enfermedades neurológicas: introducción

El médico que atiende a personas con síntomas del sistema nervioso tiene cada vez más opciones imagenológicas que comprenden a la tomografía computadorizada (CT), la angiografía por CT (*computed tomography angiography*, CTA), la CT de perfusión (*perfusion computed tomography*, pCT), las imágenes por resonancia magnética (MRI), la angiografía por MR (*magnetic resonance angiography,* MRA), la MRI funcional (*functional magnetic resonance imaging,* fMRI), la espectroscopia por MR (*magnetic resonance spectroscopy*, MRS), la neurografía por MR y la MRI de perfusión (*perfusion magnetic resonance imaging*, pMRI). Además dispone de un número cada vez mayor de técnicas neurorradiológicas intervencionistas que comprenden a la angiografía; embolización y colocación de endoprótesis en vasos e intervenciones en columna como discografía, inyección selectiva de raíces nerviosas e inyecciones epidurales. Los avances más recientes como la angiografía por CT con detector múltiple de MRA con gadolinio han restringido las indicaciones de la angiografía habitual, que se reserva actualmente para personas en quienes es esencial conocer el detalle de vasos finos o en quienes se planean tratamientos intervencionistas (cuadro 347-1).

Cuadro 347-1. Directrices para utilizar CT, ecografía y MRI

Cuadro patológico	Técnica recomendada
Hemorragias	
Hemorragia aguda del parénquima	CT > MR
Subaguda/crónica	MRI
Subaracnoidea	CT, CTA, punción lumbar → angiografía
Aneurisma	Angiografía > CTA, MRA
Infarto isquémico	
Infarto hemorrágico	CT
Infarto blando	MRI > CT
Disección de carótida o arteria vertebral	MRI/MRA
Insuficiencia vertebrobasilar	CTA, MRI/MRA
Estenosis carotídea	CTA > ecografía Doppler, MRA

Sospecha de tumoración	
Neoplasia primaria o metastásica	MRI + medio de contraste
Infección/absceso	MRI + medio de contraste
Inmunodepresión con signos locales	MRI + medio de contraste
Malformación vascular	MRI +/− angiografía
Trastornos de sustancia blanca	MRI
Enfermedad desmielinizante	MRI +/− medio de contraste
Demencia	MRI
Traumatismo	
Traumatismo agudo	CT (sin medio de contraste)
Lesión tangencial/hemorragia crónica	MRI
Cefalea/jaqueca	CT (sin medio de contraste)/MRI
Convulsiones	
Primera vez, sin deficiencias neurológicas focales	¿CT como método de detección?
Compleja parcial/refractaria	MRI con la modalidad T2W coronal
Neuropatía de pares craneales	MRI con medio de contraste
Enfermedad meníngea	MRI con medio de contraste
COLUMNA	
Dorsalgia baja	
Sin deficiencias neurológicas	MRI o CT después de cuatro semanas
Con deficiencias neurológicas	MR > CT
Estenosis raquídea	MRI o CT
Espondilosis cervical	MRI o mielografía con CT
Infección	MRI + medio de contraste, CT
Mielopatía	MRI + con medio de contraste > mielografía
Malformación arteriovenosa	MRI, mielografía/angiografía

Nota: CT, tomografía computadorizada, MRI, imágenes por resonancia magnética; MRA, angiografía con resonancia magnética; CTA, angiografía por CT; T2W, con tiempo de relajación T2.

En términos generales, la MRI es más sensible que la CT para la detección de lesiones en el sistema nervioso central (SNC), particularmente las de médula espinal, pares craneales y estructuras de la fosa posterior del cráneo. La MR por difusión, secuencia que detecta la reducción del movimiento microscópico del agua, es la técnica más sensible para identificar accidentes isquémicos y es útil para detectar encefalitis, abscesos y prionopatías. Sin embargo, la CT se puede practicar en forma rápida y es más usual, de tal forma que es el método ideal para la evaluación inicial de individuos en quienes se sospecha accidente cerebrovascular, hemorragia y traumatismo intracraneal o

raquídeo. La CT también es más sensible que la MRI para observar los detalles óseos y está indicada en la evaluación inicial de la pérdida auditiva de conducción, así como en lesiones que afectan la base del cráneo y la bóveda craneal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tomografía computadorizada

Técnica

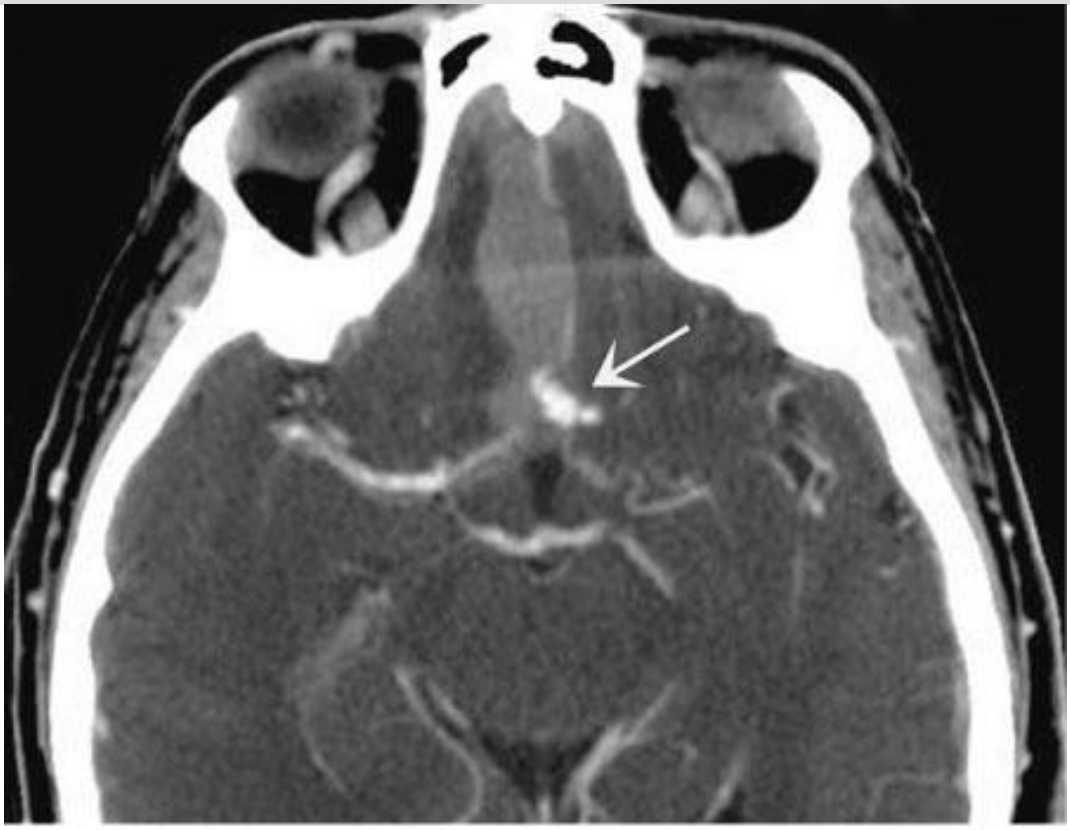
La imagen de la CT es una representación seccional de estructuras anatómicas, generada por el análisis en computadora de la atenuación de los rayos X que pasan a través de una sección del cuerpo. Al rotar alrededor del paciente los rayos X, colimados hasta obtener el corte con la anchura deseada, pasan por regiones escogidas del organismo. Los rayos X que no son atenuados por el cuerpo son detectados por instrumentos (detectores) sensibles alineados a 180° en relación con el tubo de rayos X. Una computadora calcula una imagen de retroproyección desde un perfil de atenuación de rayos X de 360°. La mayor atenuación, como la causada por los huesos origina zonas de alta densidad, en tanto que las partes blandas que tienen poca atenuación de los rayos X, tienen menor densidad. La resolución de una imagen depende de la dosis de radiación, la colimación (espesor del corte), el campo de visión y el tamaño de matriz de la imagen. Un escáner moderno de CT es capaz de lograr cortes de 0.5 a 1 mm de espesor con una resolución submilimétrica y con una velocidad de 0.5 a 1 s por corte; de esta manera, se completan en 20 a 60 s los estudios completos del encéfalo.

En la CT helicoidal se utiliza un tipo de escáner en que se obtiene la información mientras el individuo es desplazado a través de los rayos X. En la modalidad helicoidal la mesa se mueve continuamente a través de los rayos X en rotación y así genera una hélice de información que se puede mostrar en cortes de diverso espesor. Los detectores únicos o múltiples (de cuatro a 34) colocados a 180° en relación con la fuente de rayos X pueden originar múltiples cortes por revolución del haz alrededor del paciente. Estos rastreos de detección múltiple han acortado el tiempo necesario para cada estudio y permiten la evaluación rápida de la anatomía de vasos, así como las características de perfusión del parénquima encefálico (figs. 347-1 y 347-2). Las ventajas del rastreo con el detector múltiple son: lapsos breves en el uso del escáner, disminución del movimiento del enfermo y de órganos y la posibilidad de generar imágenes dinámicas durante la administración del medio de contraste, que pueden utilizarse para la elaboración de angiogramas por CT de vasos y también imágenes de perfusión con CT (figs. 347-1B y 347-2). Las imágenes de CTA pueden ser transformadas en tridimensionales para tener imágenes similares a las de una angiografía (figs. 347-1C y 349-12). La CTA es útil para evaluar la bifurcación carotídea y la anatomía de los vasos intracraneales.

FIGURA 347-1.



A



B



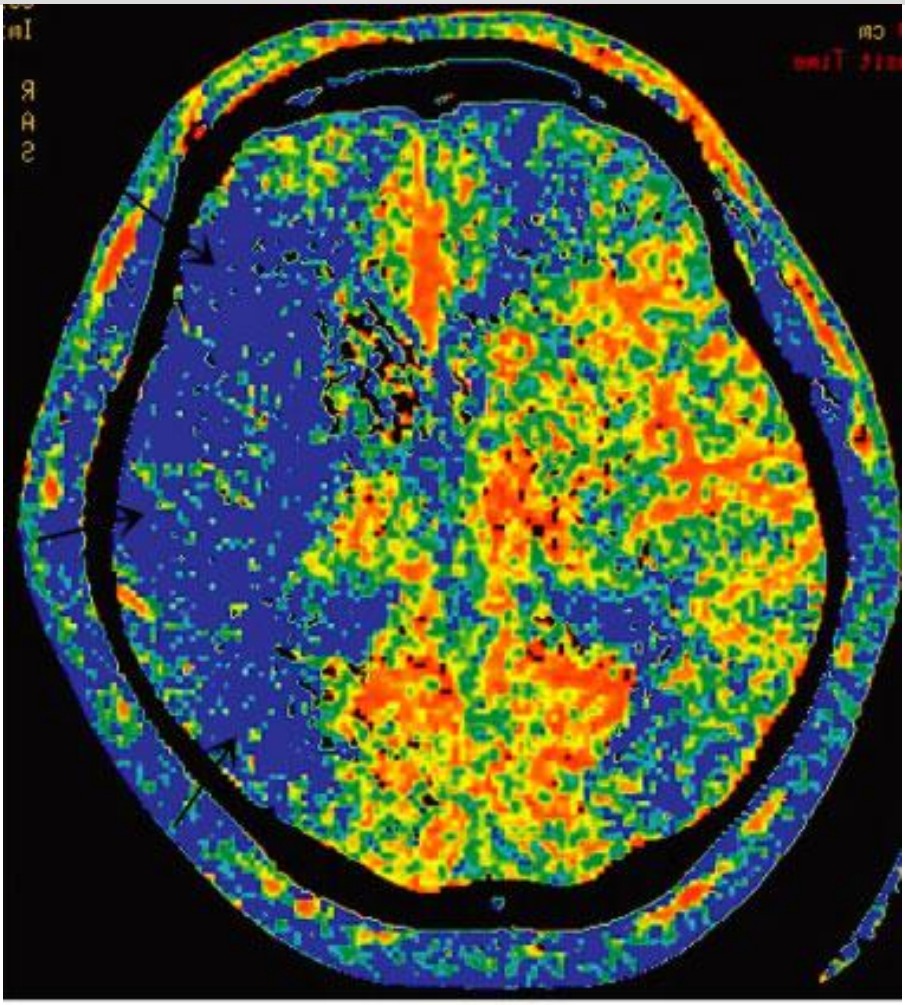
C

Angiografía por CT (CTA) de un aneurisma roto en la arteria cerebral anterior. Varón de 45 años con un cuadro inicial de cefalea aguda. *A.* CT sin medio de contraste que demostró hemorragia intraventricular, subaracnoidea y del lóbulo frontal. *B.* Un segmento de la angiografía con CT demostró agrandamiento sospechoso en la arteria cerebral anterior (*flecha*). *C.* La reconstrucción superficial tridimensional hecha en una estación operativa confirmó la presencia del aneurisma en la arteria cerebral anterior e indicó su orientación y relación con vasos vecinos (*flecha*). La imagen de CTA se obtuvo por rastreos de CT helicoidales de 1 mm de espesor realizados durante la introducción rápida de un medio de contraste intravenoso.

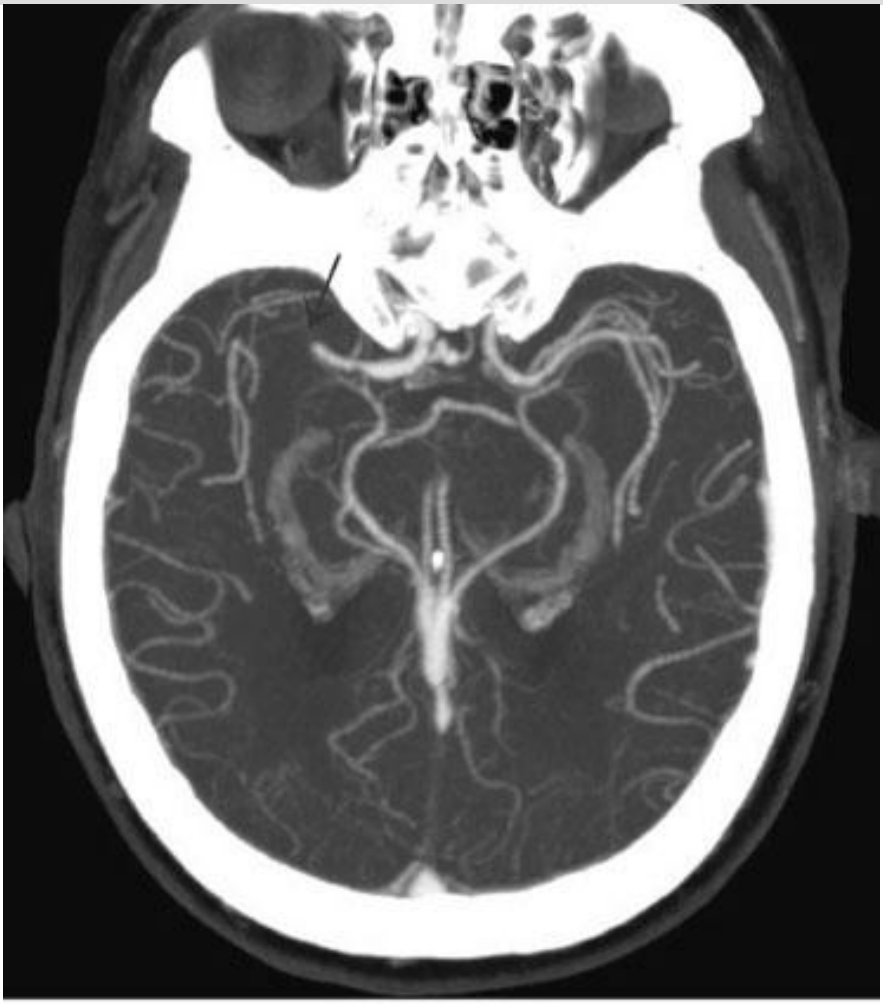
FIGURA 347-2.



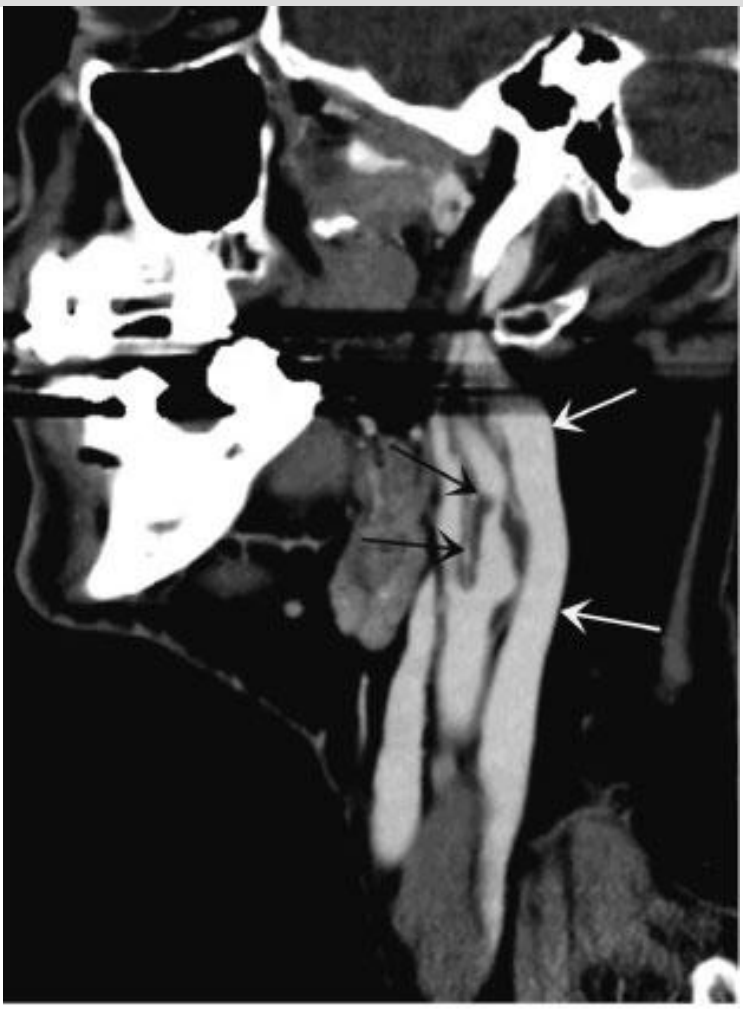
A



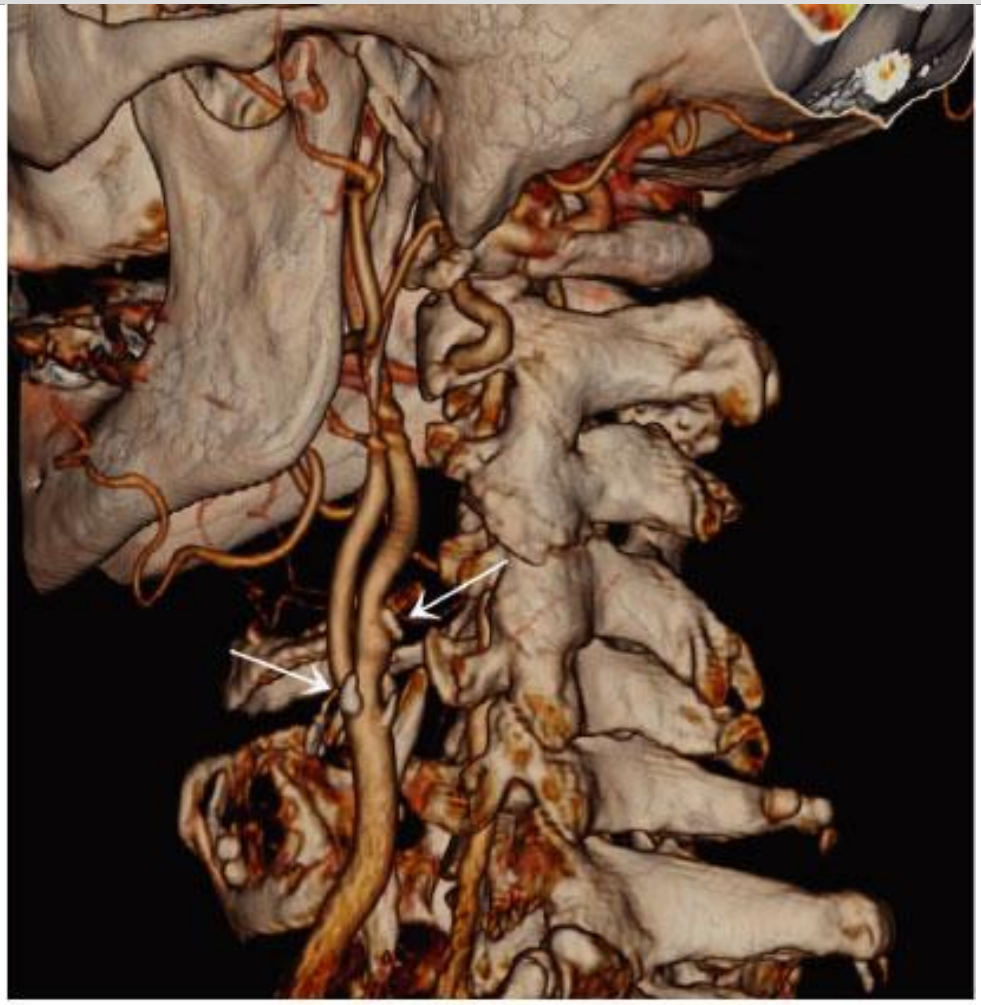
B



C



D



E

Varón de 49 años con dolor agudo del cuello y hemiparesia derecha. *A.* CT axil sin medio de contraste que mostró una densidad grande de la arteria cerebral media del lado derecho (*flecha*), acompañada de una zona hipodensa sutil que abarcaba el putamen derecho (*puntas de flecha*). *B.* Mapa con un tiempo medio de tránsito calculado a partir del estudio de perfusión de la CT logrado con la inyección de 40 ml de medio de contraste, lapso en el cual se obtuvieron 45 imágenes en el corte. La prolongación del tiempo medio de tránsito es visible en todo el hemisferio derecho (*flechas*). *C.* Proyección axil de intensidad máxima, del estudio de CTA a través del polígono de Willis, que demostró una oclusión repentina en la porción proximal de la arteria cerebral media derecha (*flecha*). Sin embargo, en sentido distal a la oclusión se restauró el flujo por medio de arterias colaterales y el paciente sufrió un infarto en ganglios basales derechos. *D.* Reformateo sagital en toda la arteria carótida interna derecha. Una placa de baja densidad con mucho lípido (*flechas*) disminuyó el calibre interior de la arteria carótida interna (*flechas negras*). Se observa la vena yugular interna (*flechas blancas*). *E.* Imágenes de CTA superficial tridimensional (otro paciente) en quien se identifica calcificación y angostamiento de la arteria carótida interna derecha, compatible con una enfermedad ateroesclerótica.

El medio de contraste se introduce antes de practicar la CT o durante su realización, para identificar estructuras vasculares y defectos en la barrera hematoencefálica (*blood-brain barrier*, BBB) que aparecen en trastornos como tumores, infartos e infecciones. En el SNC normal, solamente los vasos y las estructuras no incluidas dentro de la barrera hematoencefálica (como la hipófisis, el plexo coroides y la duramadre) muestran mayor contraste después de introducir el material radiológico. El empleo de agentes yodados tiene el peligro de una reacción alérgica e incrementa los gastos y la dosis de radiación. Son útiles para definir tumoraciones y esenciales para la práctica de

estudios de CTA, pero la decisión de usar medio de contraste debe ser evaluada con gran cuidado.

Indicaciones

La tomografía computadorizada es el mejor estudio inicial para evaluar traumatismo del encéfalo y la columna, sospecha de hemorragia subaracnoidea, e hipoacusia de conducción (cuadro 347-1). La CT complementa a la resonancia magnética en la evaluación de la base del cráneo, las órbitas y estructuras óseas de la columna. En este último órgano, la CT es útil para evaluar a individuos con estenosis del conducto raquídeo y espondilosis, pero se prefiere la MRI en individuos con deficiencia neurológica. También se puede realizar la CT después de inyectar material intrarraquídeo de contraste para valorar las cisternas intracraneales (*cisternografía por CT*) en busca de una fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) y también el espacio subaracnoideo medular *(mielografía por CT*).

Complicaciones

La CT es un método seguro, rápido y fiable. La exposición a radiación es de 3 a 5 cGy por estudio y se cuidará de disminuir tal dosis cuando se practique la CT en niños. Las complicaciones más frecuentes son las producidas por los medios de contraste intravenosos. Se utilizan dos grupos de medios de contraste, que son los de composición iónica y los no iónicos. Los primeros son relativamente seguros y baratos, pero se acompañan de una mayor incidencia de reacciones y efectos adversos. Como consecuencia, han sido sustituidos en gran medida por compuestos no iónicos más innocuos (cuadro 347-2).

Cuadro 347-2. Directrices para utilizar medio de contraste intravenoso en personas con deficiencia de la función renal

Creatinina sérica µmol/L (mg/100 ml)[a]	Recomendación
<133 (<1.5)	Utilizar medio iónico o no iónico a razón de 2 ml/kg de peso hasta un total de 150 ml
133-177 (1.5-2.0)	Medio no iónico; hidratar a los diabéticos a razón de 1 ml/kg/h x 10 h
>177 (>2.0)	Pensar en el uso de CT sin medio de contraste o MRI; si es necesario, usar medio de contraste no iónico
177-221 (2.0-2.5)	Medio no iónico sólo si es necesario (véase antes); contraindicado en diabéticos
>265 (>3.0)	Se administra el medio no iónico por vía IV sólo a individuos a quienes se practicará diálisis en término de 24 h

[a] El riesgo alcanza su máximo en personas con niveles cada vez mayores de creatinina.

Nota: CT, tomografía computadorizada; MRI, imágenes por resonancia magnética.

La *nefropatía por medio de contraste* puede ser consecuencia de cambios hemodinámicos, obstrucción de túbulos renales y daño celular o de reacciones inmunológicas a los agentes

radiológicos. Para establecer este diagnóstico, se utiliza el incremento de 85 μmol/L (1 mg/100 ml) de creatinina sérica, como mínimo, dentro de las siguientes 48 h posteriores al uso de medio de contraste, aunque hay que descartar otras causas de insuficiencia renal aguda. El pronóstico generalmente es favorable y en una a dos semanas los niveles de creatinina sérica vuelven a la normalidad. Entre los factores de riesgo de esta nefropatía están senectud, enfermedad renal preexistente, diabetes, deshidratación y grandes dosis de medio de contraste. Es importante hidratar antes de administrar los agentes de contraste a todo diabético y a todo sujeto con insuficiencia renal leve, aunque también hay que considerar otras técnicas imagenológicas como la resonancia magnética. Los medios hipoosmolares no iónicos producen menos anormalidades en la corriente sanguínea renal y menor daño al endotelio, pero deben utilizarse con gran cautela en pacientes graves (cuadro 347-3).

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16436769]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16436766]

Cuadro 347-3. Indicaciones para usar medios de contraste no iónicos

• Reacción adversa previa a los medios de contraste, con excepción de la sensación de calor, hiperemia o un episodio de náuseas o vómitos
• Asma u otra neumopatía grave
• Antecedente de alergias atópicas (se recomienda el tratamiento previo a base de corticosteroides/ antihistamínicos)
• Niños menores de dos años
• Insuficiencia renal o creatinina >177 μmol/L (>2.0 mg/100 ml)
• Disfunción cardíaca, que comprende descompensación cardíaca reciente o inminente, arritmias graves, angina de pecho inestable, infarto reciente del miocardio e hipertensión pulmonar
• Diabetes
• Debilidad intensa

Otras reacciones adversas son raras, pero en algunos casos aparece sensación de calor en todo el cuerpo y sabor metálico durante la administración intravenosa de medios de contraste yodados. Las reacciones más graves son las anafilácticas y van desde la aparición de algunas ronchas hasta el broncoespasmo, la anafilaxis aguda y la muerte. La patogenia de las reacciones alérgicas no se conoce con detalle, pero al parecer comprende la liberación de mediadores como histamina, reacciones de antígeno-anticuerpo y activación del complemento. Las reacciones alérgicas graves aparecen en cerca de 0.04% de los individuos a quienes se aplican medios no iónicos, cifras seis veces menores que la observada con los medios iónicos. Algunos factores de riesgo son el antecedente de una reacción similar a medios de contraste, las alergias a los mariscos y la atopia (asma y rinitis estacional). En estos pacientes hay que pensar en un método de CT o MRI que no requiera medio de contraste. Si es indispensable el medio yodado de contraste, habrá que utilizar algún agente no iónico con un tratamiento previo a base de glucocorticoides y antihistamínicos

(cuadro 347-4). Los individuos que muestran reacciones alérgicas al medio yodado por lo general no reaccionan al medio de contraste a base de gadolinio usado en la MR, aunque sería prudente que aquéllos con el antecedente de alergias al medio de contraste de la MR, sean sometidos al tratamiento previo.

Cuadro 347-4. Directrices para usar premedicación en caso de alergia previa al medio de contraste

12 h antes de estudio:
Prednisona, 40 mg, PO *o* metilprednisolona, 32 mg PO
2 h antes del estudio:
Prednisona, 40 mg PO *o* metilprednisolona, 32 mg PO *y*
Cimetidina, 300 mg PO *o* ranitidina, 150 mg PO
Inmediatamente antes del estudio:
Benadril, 50 mg IV (como otra posibilidad se puede administrar PO 2 h antes del estudio)

Nota: PO, vía oral; IV, vía intravenosa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Resonancia magnética

Técnica

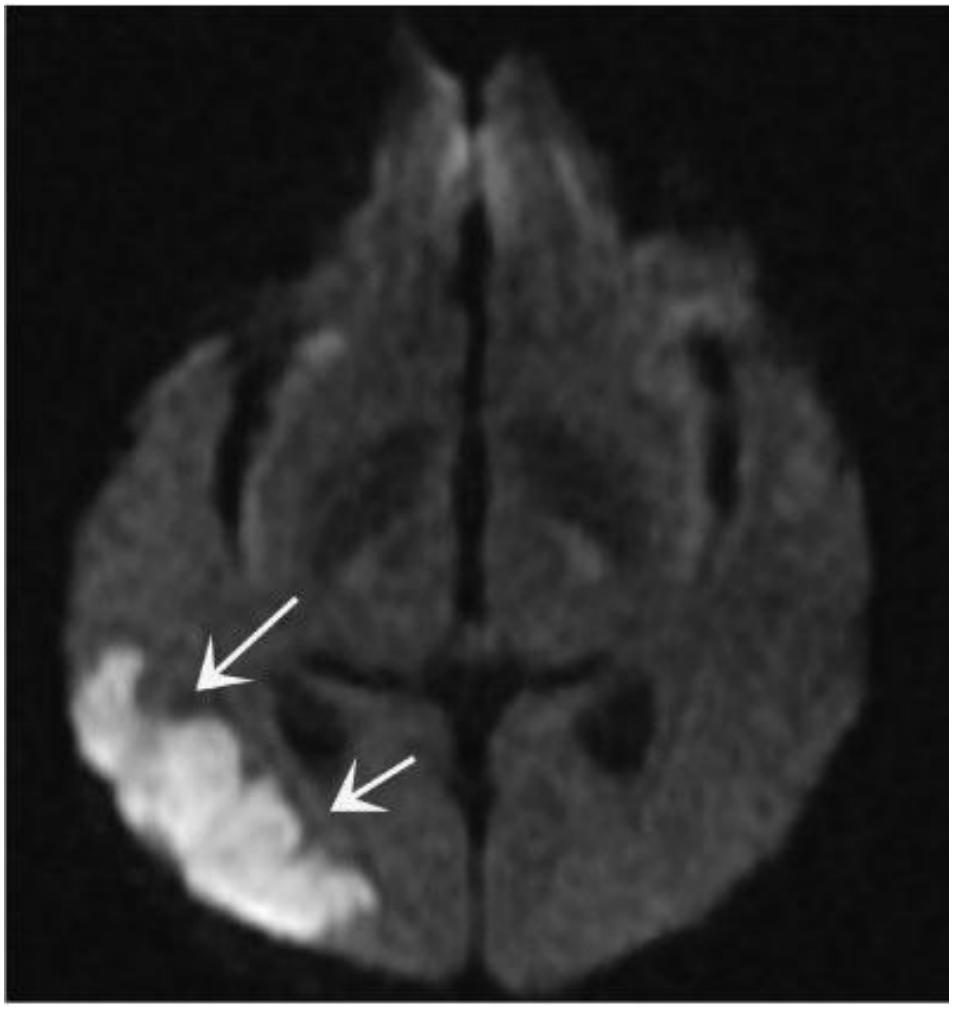
La resonancia magnética entraña la interacción compleja entre los protones de hidrógeno y tejidos biológicos, un campo magnético estático (el imán o magneto) y la energía en la forma de ondas de radiofrecuencia (Rf) específica, introducida por espirales colocadas cerca de la zona de interés del cuerpo. La localización espacial se logra por gradientes magnéticos que rodean al imán principal y que originan cambios leves del campo magnético en todo el volumen en estudio. El estado de energía de los protones de hidrógeno es excitado transitoriamente por Rf que se aplica con una frecuencia específica para el campo de potencia del imán. La vuelta al estado de energía en equilibrio (*relajación*) de los protones hace que se libere energía de Rf (*eco*) detectada por las espigas que generaron los pulsos de Rf. El eco es transformado por medio de análisis de Fourier, en la información usada para elaborar una imagen de resonancia magnética; de este modo, es un mapa de la distribución de los protones de hidrógeno y la intensidad de la señal depende del número de protones y también de diferencias en el tiempo de relajación (véase más adelante en este capítulo) de los protones de hidrógeno en diferentes moléculas.

Tiempos de relajación T1 y T2

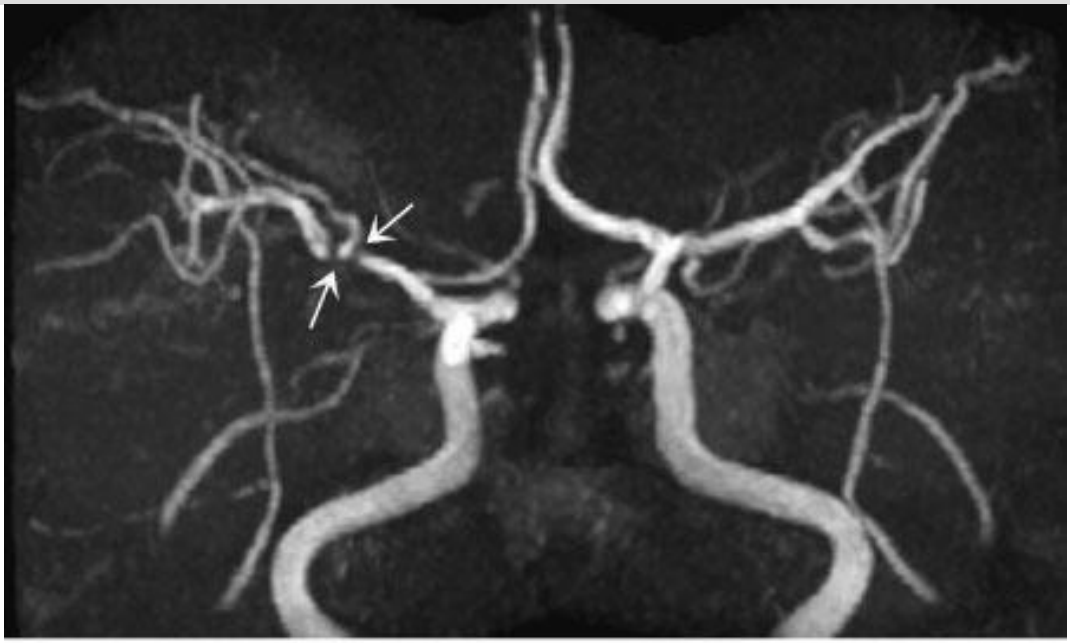
La rapidez con que se recupera el equilibrio de los protones perturbados recibe el nombre de *velocidad de relajación* y varía entre los tejidos normales y los anormales. La velocidad de relajación de un protón de hidrógeno en un tejido recibe la influencia de interacciones locales con moléculas vecinas y átomos en la cercanía. Dos velocidades de relajación T1 y T2 influyen en la intensidad de señal en la imagen. El tiempo de relajación T1 es el tiempo medido en milisegundos en el cual 63% de los protones de hidrógeno vuelven a su estado de equilibrio normal, en tanto que la relajación T2 es el tiempo para que se desfasen 63% de los protones por interacciones con protones vecinos. La intensidad de la señal dentro de algunos tejidos y el contraste de la imagen se modulan al modificar los parámetros de adquisición u operación, como el intervalo entre los pulsos de Rf (TR) y el que media entre el pulso de Rf y la recepción de la señal (TE). Se producen las llamadas imágenes con tiempo de relajación T1 (*T1-weighted*, T1W) al conservar en forma relativamente breve TR y TE. Las imágenes con tiempo de relajación T2 (T2W) se generan al usar tiempos TR y TE más largos. La grasa y la hemorragia subaguda tienen tiempos de relajación T1 breves y una señal de alta intensidad en las imágenes T1W. Las estructuras que contienen más

agua como el líquido cefalorraquídeo y el edema, tienen tiempos de relajación T1 y T2 largos, una señal de baja intensidad en las imágenes T1W y una señal de alta intensidad en las imágenes T2W (cuadro 347-5). La sustancia gris contiene 10 a 15% más de agua que la sustancia blanca, lo cual explica gran parte del contraste generado en la MRI (fig. 347-3). Las imágenes T2W son más sensibles que las T1W en casos de edema, desmielinización, infarto y hemorragias crónicas, en tanto que las imágenes con tiempo de relajación T1 son más sensibles a hemorragias subagudas y estructuras que contienen grasa.

FIGURA 347-3.



A



B

A. MR con variante de difusión, ecoplanar y axil en que se observa una gran zona en que disminuye la difusión y es compatible con una isquemia cerebral aguda (*flecha*) en el lóbulo frontotemporal posterior derecho. La disminución de la función es compatible con edema citotóxico y acompaña más a menudo al infarto cerebral agudo. *B.* Angiografía por MR-tiempo de vuelo a través del polígono de Willis, en que se identifica una estenosis muy intensa (alto grado) en la bifurcación de la arteria cerebral media izquierda (*flechas*).

Cuadro 347-5. Algunas intensidades de uso común en las secuencias de MRI con tiempos de relajación T1 y T2

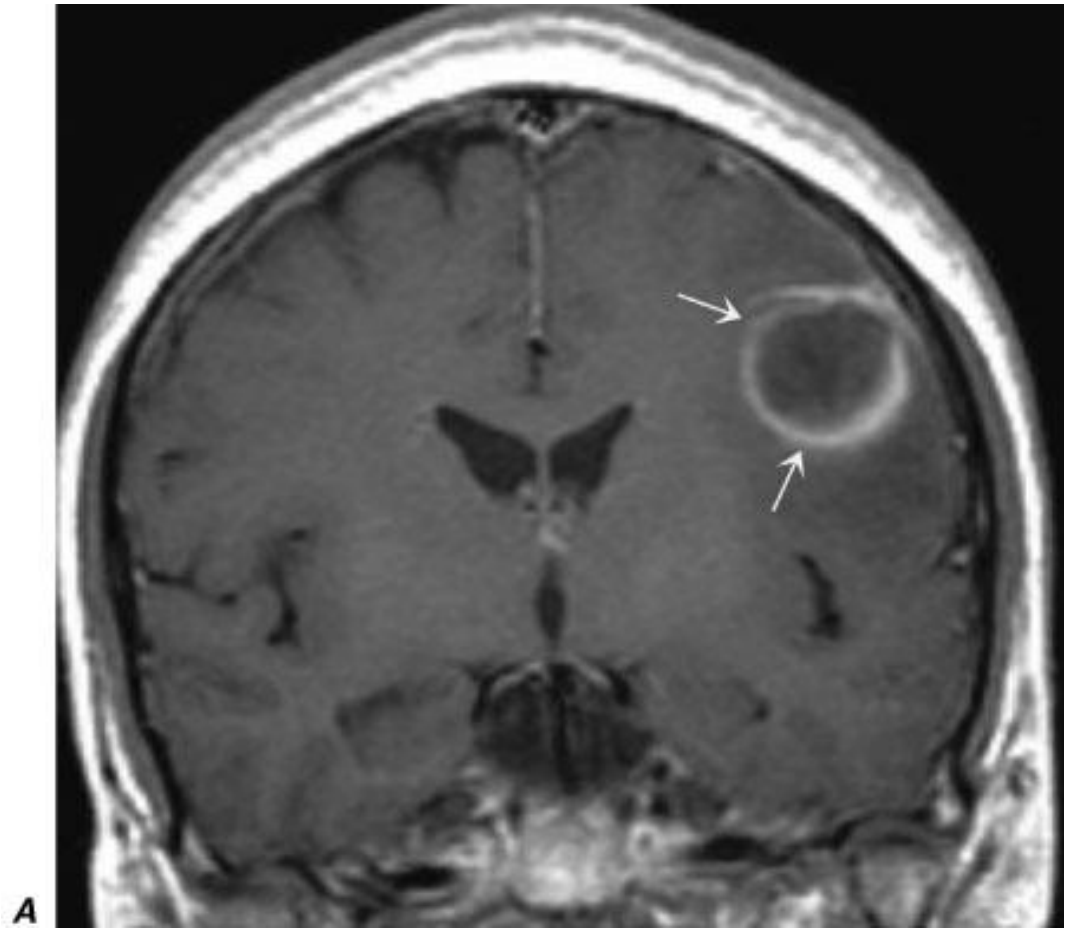
			Intensidad de señal			
Modalidad imagenológica	**TR**	**TE**	**LCR**	**Grasa**	**Tejido encefálico**	**Edema**
T1W	Breve	Breve	Bajo	Baja	Bajo	Bajo
T2W	Largo	Largo	Alto	Alta	Alto	Alto

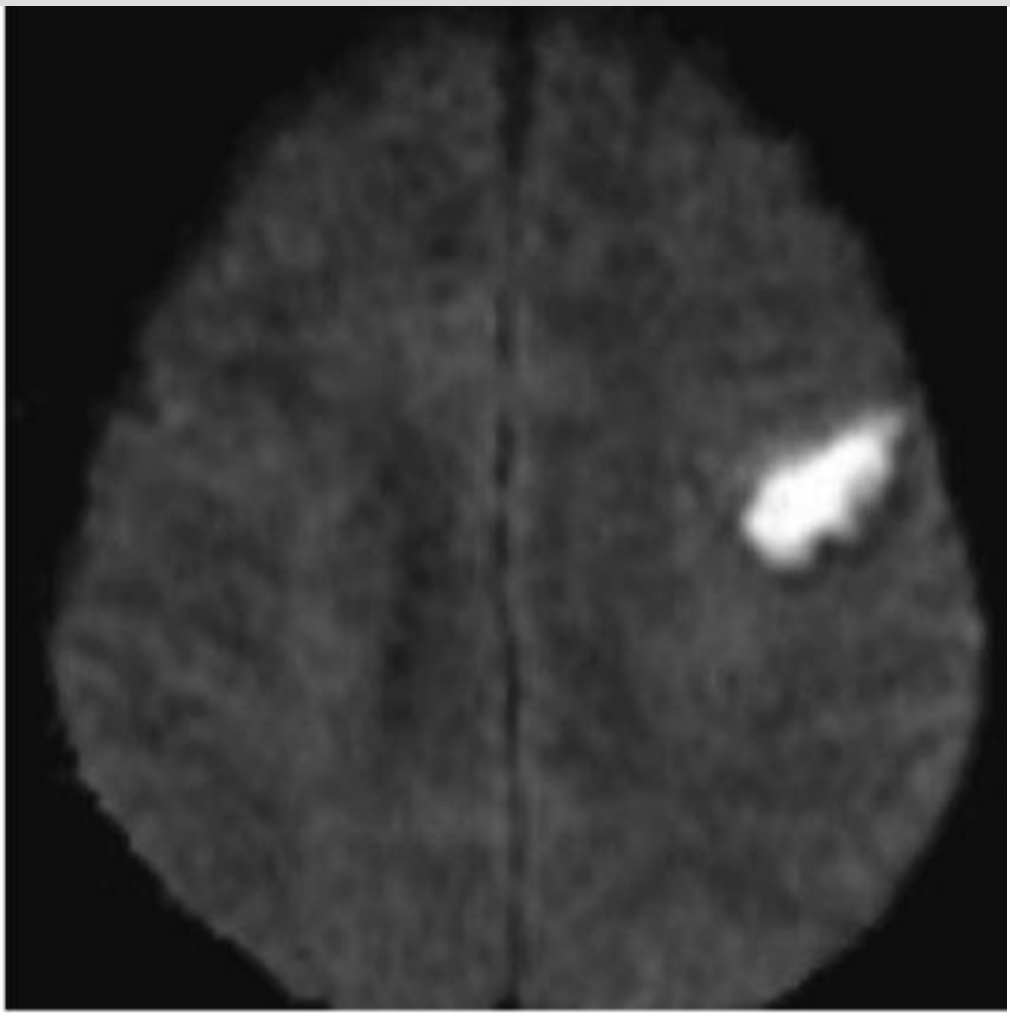
Nota: TR, intervalo entre los pulsos de radiofrecuencia (Rf); TE, intervalo entre el pulso (Rf) y la recepción de la señal; LCR, líquido cefalorraquídeo, T1W y T2W y MRI con tiempo de relajación T1 y T2.

Existen muchas secuencias de pulsos de MR y es posible practicar cada una en diversos planos (figs. 347-3, 347-4 y 347-5). La selección del mejor protocolo que esclarecerá una duda clínica depende de una anamnesis precisa y la indicación para el estudio. La recuperación de inversión atenuada por líquido (*fluid-attenuated inversion recovery*, FLAIR) es una secuencia de pulsos útil que origina imágenes T2W en que queda suprimida la señal de alta intensidad (normal) de líquido cefalorraquídeo (fig. 347-5A). Las imágenes con FLAIR son más sensibles que las obtenidas por técnicas ecográficas de la columna, para detectar lesiones dentro del LCR o en zonas vecinas. Los métodos ecográficos por gradientes son más sensibles a la susceptibilidad magnética, como se observa con la sangre, el calcio y el aire y están indicados en individuos con traumatismos craneoencefálicos. Las imágenes por MR se generan en plano sagital, coronal, axil u oblicuo, sin cambiar la posición del paciente. Cada plano obtenido obliga a seguir una secuencia separada que

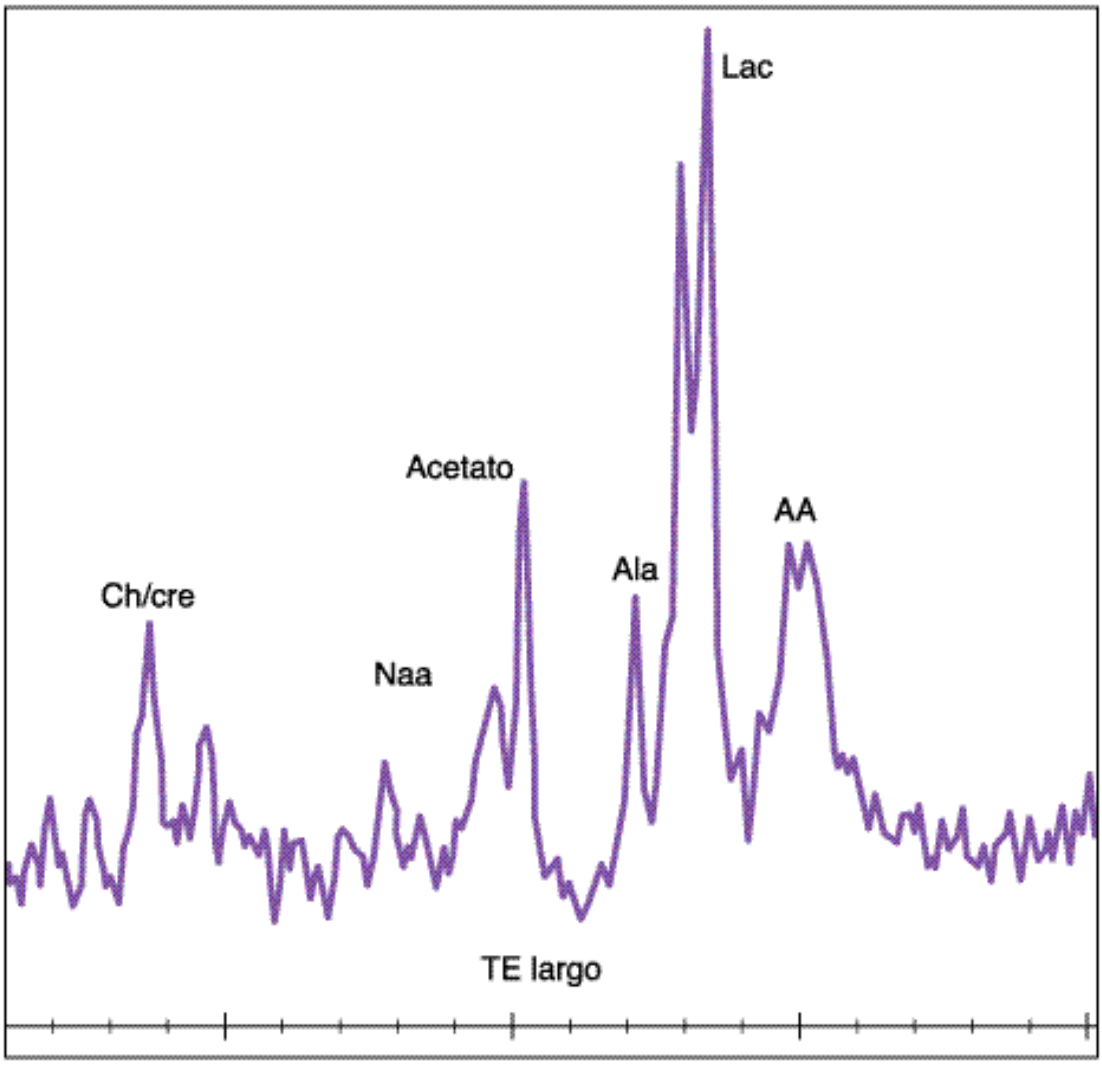
dura 1 a 10 min. También con la MRI es posible obtener imágenes volumétricas tridimensionales de las que se obtienen datos importantes que pueden ser reordenados para identificar algunos cuadros patológicos.

FIGURA 347-4.





B

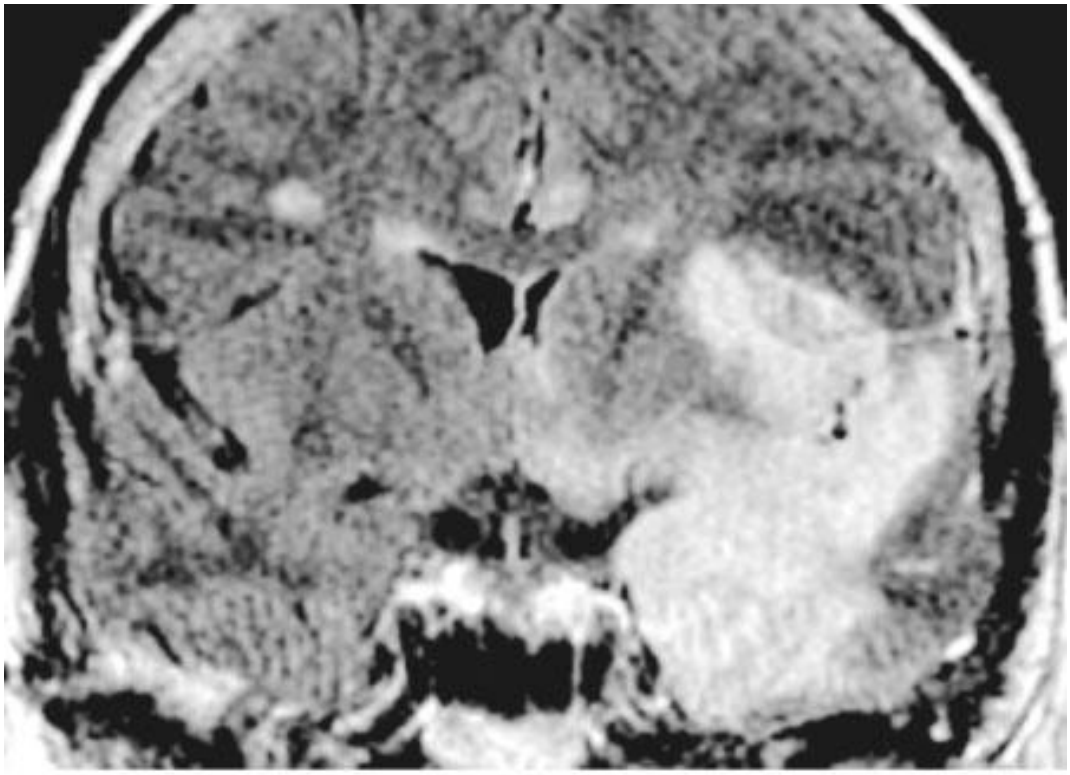


C

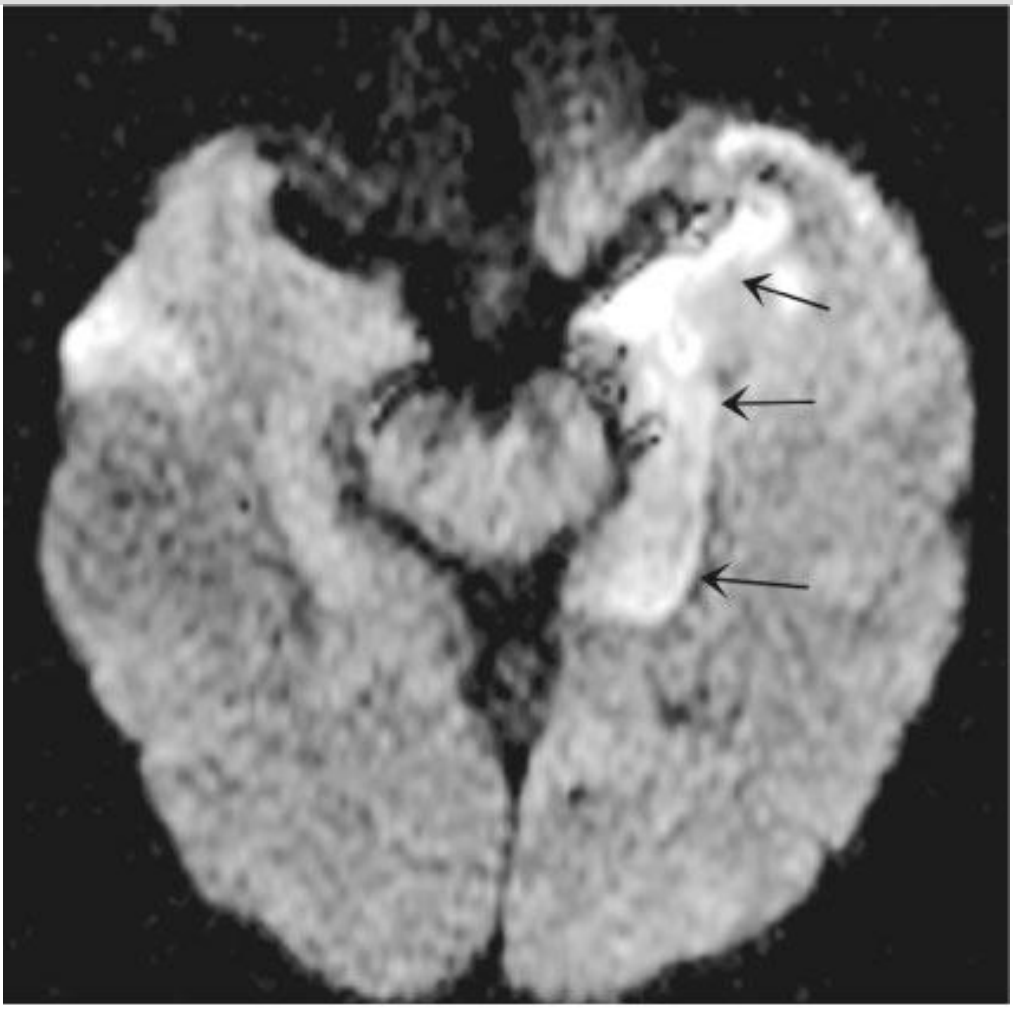
C

Mujer de mediana edad con fiebre y hemiparesia derecha. *A.* La imagen con tiempo de relajación T1 de tipo coronal después de introducir medio de contraste señaló una masa anular "contrastada" en el lóbulo frontal izquierdo (*flechas*). *B.* La imagen por difusión axil señaló disminución de la difusión (señal de alta intensidad) en el interior de la lesión. La limitación de la difusión en estas situaciones sugiere fuertemente un absceso cerebral. *C.* Espectroscopia monoprotónica con voxel practicada con TE de 288 ms. Además de la disminución del pico Naa, entre los picos anormales están los que señalan la presencia de acetato, alanina (Ala), lactato (Lac) y aminoácidos (AA). Los picos son muy sugestivos de un absceso cerebral. En la biopsia se identificó un absceso por estreptococos. Ch/cre, antecedentes/efecto de radiación acumulativa (*case history/cumulative radiation effect*).

FIGURA 347-5.



A



B

Encefalitis herpética. Varón de 40 años atendido por primera vez, con alteraciones del estado psíquico y fiebre. *A.* En FLAIR con tiempo de relajación T2 coronal se observó expansión y una señal de gran intensidad en el lóbulo temporal medial izquierdo, la corteza insular y la circunvolución del cíngulo izquierdo. *B.* Imagen por difusión en que se advierte señal de gran intensidad que denota limitación de la difusión y que abarcó el lóbulo temporal medial izquierdo y el hipocampo (*flechas*); es más compatible con destrucción neuronal y se le observa en el infarto agudo y también en encefalitis infecciosa e inflamatoria. La evaluación con reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction,* PCR) del LCR confirmó que se trataba de encefalitis herpética. (Por cortesía de *Howard Rowley, MD, University of Wisconsin.*)

Resonancia magnética con medio de contraste

El gadolinio, metal pesado, es el elemento a partir del cual se elaboran todos los agentes de contraste intravenoso aprobados para usar en la MR. Es una sustancia paramagnética que actúa al acortar los tiempos de relajación T1 y T2 de los protones vecinos de agua, con lo cual surge una señal intensa en las imágenes T1W y débil en las imágenes T2W (para esta última modalidad se necesita que haya una concentración local suficiente que se logra por aplicación intravenosa rápida). A diferencia de los agentes yodados, el efecto de los medios de contraste para la MR depende de la presencia de protones locales de hidrógeno en los cuales debe actuar para obtener el efecto buscado. El gadolinio es quelado hasta la forma de DTPA (ácido dietilentriaminopentacético), lo cual permite su excreción innocua por los riñones. Se administran 0.2 ml/kg de peso corporal se por vía intravenosa; el coste es alrededor de 60 dólares por dosis. El complejo de gadolinio-DTPA

no cruza la barrera hematoencefálica intacta, pero destacará las lesiones en que se haya transgredido dicha barrera (fig. 347-4A) y las zonas encefálicas que normalmente no poseen dicha barrera. Es tolerado de manera satisfactoria y rara vez surgen reacciones alérgicas intensas a él, aunque han sido señaladas algunas. El índice de reacciones adversas en individuos con el antecedente de atopia o asma es de 3.7%; sin embargo, la frecuencia aumenta a 6.3% en sujetos con el antecedente de una reacción alérgica inespecífica al medio de contraste yodado. Se puede administrar a niños y adultos y no causa insuficiencia renal.

Complicaciones y contraindicaciones

Desde la perspectiva del paciente la posibilidad de ser sometido a un examen de resonancia magnética puede ser amedrentadora y se necesita colaboración de su parte, mayor que en el caso de la CT. La persona está sobre una mesa que se desplaza y penetra en un largo túnel dentro del imán. En promedio, 5% de la población siente claustrofobia por el método y se puede administrar una sedación leve, aunque el problema persiste en algunos casos. A diferencia de la CT, el movimiento del paciente durante una secuencia de resonancia distorsiona todas las imágenes; por esta razón, si el paciente no colabora, habrá que sedarlo para que se practique el estudio o realizar una CT. En términos generales, los niños menores de 10 años por lo general necesitan sedación consciente para realizar la resonancia, sin que haya degradación por artefactos cinéticos.

Se considera que la resonancia magnética es innocua, incluso con potencias altísimas de campo (más de 3 a 4 T). Sin embargo, han surgido lesiones graves por la atracción de objetos ferromagnéticos por el imán, que actúan como proyectiles si se les acerca mucho a él. En forma semejante, los implantes ferromagnéticos como los clips colocados en aneurismas, pueden girar en el interior del aparato y dañar vasos y causar incluso la muerte. Los cuerpos metálicos extraños en los ojos se han desplazado y originado hemorragia intraocular; conviene revisar a la persona en busca de tales fragmentos en esos órganos si hubo el antecedente de que la persona trabaja con metales o alguna vez se le introdujeron cuerpos extraños metálicos en el ojo. Los marcapasos cardíacos implantados constituyen una contraindicación para el uso de la MRI, por el peligro de inducir arritmias. Es importante estudiar a todo el personal asistencial y a los pacientes para evitar los accidentes al activar el imán o magneto. En el cuadro 347-6 figuran las contraindicaciones más comunes para practicar una resonancia magnética.

Cuadro 347-6. Contraindicaciones comunes para practicar MR

Presencia de un marcapaso cardíaco o electrodos permanentes de marcapaso
Desfibrilador interno
Prótesis cocleares
Estimuladores del crecimiento óseo
Estimuladores de la médula espinal
Dispositivos de goteo accionados electrónicamente
Clips en aneurisma intracraneal (algunos)
Implantes oculares (algunos) o un cuerpo extraño metálico dentro del ojo
Prótesis en pistón de estapedectomía de McGee
Implante Omnifase del pene
Catéter de Swan-Ganz
Tapones del estoma magnéticos
Implantes dentales magnéticos
Esfínteres magnéticos
Filtros ferromagnéticos de IVC, espirales y endoprótesis (lapso seguro, seis semanas después del implante)
Delineador tatuado de ojos (contiene material ferromagnético y puede irritar los ojos)

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Angiografía por resonancia magnética

En las secuencias corrientes de eco-espín de la MR, los protones en movimiento (como la sangre que fluye o el LCR) emiten señales complejas que van desde las de gran intensidad hasta las débiles, en comparación con el fondo de tejido estacionario. La sangre en movimiento rápido vuelve a un estado sin señales (ausencia de flujo) en las imágenes corrientes de T1W o T2W de eco-espín. La sangre con flujo más lento, como en las venas o en puntos distales a las estenosis arteriales, puede emitir señales intensas. Sin embargo, el uso de secuencias de pulsos especiales llamadas *secuencias de eco-gradiente* puede incrementar la intensidad de las señales de los protones móviles, a diferencia de la poca intensidad del fondo que es propia del tejido estacionario. De esta manera, surgen imágenes similares a las de la angiografía y pueden ser manipuladas en tres dimensiones para definir la anatomía vascular y sus relaciones.

En la actualidad se utilizan regularmente dos técnicas de MRA que son "tiempo de vuelo" (*time-of-flight*, TOF) y de contraste de fase. TOF, que es la técnica más usada, se basa en la supresión del tejido estacionario, para que genere un fondo de intensidad leve en que destaque la señal de alta intensidad de la sangre en movimiento que penetra en la zona y así se puedan resaltar las arterias y venas. La típica secuencia de angiografía-TOF origina una serie de cortes finos contiguos (de 0.9 mm de espesor) que podría ser considerada como una pila y manipulada para generar datos de imágenes angiográficas que se pueden reformatear y estudiar en diversos planos y ángulos, muy semejante a lo que se obtiene con la angiografía común (fig. 347-3*B)*. La MRA con intensificación sin medio de contraste genera un mapa del flujo vascular y no el mapa anatómico que se obtiene con la angiografía corriente.

La MRA con contraste de fase tiene un tiempo de operación más largo que la TOF, pero además de generar información anatómica semejante a las de la TOF, se puede utilizar para revelar la velocidad y la dirección del flujo sanguíneo en un vaso particular. Al seleccionar diversos parámetros de obtención de imágenes se destacan las velocidades distintas de la sangre y de esta forma se obtienen imágenes venosas y arteriales selectivas en la MRA. Una ventaja de la modalidad de contraste de fase es la supresión excelente de estructuras del fondo que tienen gran intensidad.

La MRA también se puede practicar durante la introducción del medio de contraste por goteo intravenoso. En fecha reciente la MRA con intensificación por medio de contraste se ha vuelto el método habitual en casos de usar la MRA para estudiar los vasos extracraneales. La técnica se basa

en la obtención rápida de imágenes por el empleo de secuencias de TOF tridimensionales coronales durante el goteo rápido de 15 a 20 ml de gadolinio-DTPA. Para obtener buenos resultados es indispensable contar con una técnica apropiada y cronometrar exactamente la obtención de imágenes en relación con la llegada al torrente del medio de contraste. Entre las ventajas están el acortamiento del tiempo de obtención de imágenes (1 a 2 min en comparación con 10 min) y la disminución del número de artefactos propios del flujo de sangre.

La resolución espacial con la MRA es menor que la que se obtiene con la angiografía habitual basada en filmes y por ello, es difícil detectar los detalles de vasos finos como se requieren en el estudio de la vasculitis. La MRA también es menos sensible a la sangre que circula lentamente y de este modo quizá no permita diferenciar con precisión las oclusiones completas, de las casi completas. El movimiento del cuerpo del enfermo o de sus estructuras anatómicas puede distorsionar las imágenes de la MRA y crear artefactos. A pesar de las limitaciones mencionadas, la resonancia ha sido útil para valorar la circulación extracraneal de las arterias carótidas y vertebrales y también para el estudio de arterias intracraneales y senos durales de mayor calibre. También es útil en la detección no cruenta de aneurismas intracraneales y malformaciones vasculares.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Resonancia magnética ecoplanar

Las mejorías recientes en factores como gradientes, programas (*Software*) y procesadores de alta velocidad en computadoras, permiten realizar con enorme rapidez la resonancia magnética del encéfalo. Con la MRI ecoplanar (*echo-planar MRI*, EPI) se activan e interrumpen en forma muy veloz, gradientes rápidos para crear la información usada para elaborar una imagen. En el estudio habitual de eco-espín se pueden obtener imágenes del encéfalo en 5 a 10 min. En el caso de la EPI, toda la información necesaria para procesar una imagen se acumula en 50 a 150 ms y la observación de todo el encéfalo se obtiene en 1 a 2 min, según el grado de resolución necesaria o buscada. La MRI rápida disminuye el movimiento del paciente y de sus órganos y permite obtener imágenes por difusión (figs. 347-3, 347-4, 347-5 y 349-13), imágenes de riego (perfusión) durante la administración del medio de contraste en fMRI y estudios cinemáticos.

Las técnicas de perfusión y difusión son procedimientos de EPI que son útiles en la detección temprana de lesión isquémica del encéfalo y pueden ser útiles para demostrar la presencia de infartos e isquemia en tejido que puede ser viable pero que está en peligro de mostrar infartos (p. ej., la penumbra isquémica). Las imágenes obtenidas con la técnica de difusión (*diffusion-weighted imaging*, DWI) valoran el movimiento microscópico del agua; la restricción del movimiento se manifiesta en la forma de una señal de alta intensidad relativa en las imágenes obtenidas por difusión. La DWI es la técnica más sensible para detectar infarto cerebral agudo de menos de siete días y también es sensible para captar la presencia de encefalitis y abscesos, patologías que presentan disminución de la difusión o señales intensas.

La MRI por perfusión entraña la captación de imágenes EPI durante la administración endovenosa rápida de medio de contraste. Se pueden identificar anormalidades relativas de perfusión. El operador calcula en las regiones de interés el volumen sanguíneo cerebral relativo, el tiempo medio del tránsito y el flujo sanguíneo cerebral durante toda la obtención de la imagen. El retraso en el tiempo promedio de tránsito y la disminución del volumen sanguíneo de la corriente cerebral se observan típicamente en infartos. El incremento del volumen sanguíneo o el volumen normal en casos de disminución del flujo sanguíneo puede denotar la presencia de tejido en peligro de infarto. Las imágenes pMRI también se utilizan en la evaluación de tumores encefálicos y se ha demostrado que son útiles para diferenciar entre los tumores primarios intraaxiles, de los extraaxiles o de las metástasis.

La resonancia por difusión de fascículos (*diffusion tract imaging*, DTI) es una técnica especial de difusión con la cual se demuestran los fascículos de sustancia blanca y su relación con las lesiones del encéfalo. La resonancia por difusión detecta el movimiento microscópico del agua en los fascículos y de esta manera se observa la dirección que siguen. Esta técnica nueva puede ser muy útil para la evaluación de la maduración del encéfalo y también para identificar entidades patológicas que alteran la integridad de la sustancia blanca.

La fMRI del encéfalo es una técnica de EPI que localiza regiones de actividad en el encéfalo después de activación de algunas funciones. La actividad de las neuronas hace que aumente la llegada de sangre oxigenada a una región específica del encéfalo y así surge una modificación pequeña en el equilibrio de oxihemoglobina y desoxihemoglobina, con lo cual aumenta 2 a 3% la intensidad de la señal dentro de las venas por las que la sangre regresa. Posteriores investigaciones dilucidarán si la eficacia de estas técnicas tiene relación con su coste o si son útiles en humanos, pero en la actualidad es posible localizar en el período preoperatorio las cortezas somatosensitiva y auditiva. El procedimiento ha sido útil para los neurocientíficos interesados en investigar el sitio y localización de algunas funciones encefálicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Neurografía por resonancia magnética

Esta técnica es un método promisorio para detectar la intensificación de señales de nervios irritados, inflamados o con infiltrados. Las imágenes se obtienen con una variante de eco-espín rápida con supresión de grasa o secuencias breves de recuperación de inversión y a veces señalan con mayor precisión algunos nervios que intervienen en síndromes dolorosos. Los nervios irritados o con infiltraciones emitirán señales intensas en la variante de tiempo de relajación T2.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) se basa en la detección de aquéllos emitidos durante la desintegración de un radionúclido inyectado al enfermo. La fracción más usada es 2-[^{18}F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG), análogo de la glucosa, que es captada por células en forma competitiva con la 2-desoxiglucosa. Después de 45 a 60 min se forman imágenes múltiples de la captación activa de glucosa. Dichas imágenes indican diferencias en la actividad regional del carbohidrato en estructuras encefálicas normales y patológicas. La menor actividad de FDG en los lóbulos parietales se ha vinculado con la enfermedad de Alzheimer. La PET de FDG se utiliza más bien para detectar metástasis extracraneales. La PET no se usa predominantemente para diferenciar un tumor, de la necrosis por radiación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mielografía

Técnicas

La mielografía se realiza con la instilación de un medio de contraste yodado hidrosoluble especial, en el espacio subaracnoideo lumbar o cervical. Por lo general, después de la mielografía se realiza un rastreo con CT (*mielografía con CT*) para definir mejor la médula espinal y las raíces con defectos de llenado en el espacio subaracnoideo opacificado. La *mielografía por CTen dosis pequeñas*, que se realiza por medio de una CT después de inyectar en el espacio sub-aracnoideo un volumen pequeño de medio de contraste relativamente diluido, ha sustituido a la mielografía ordinaria en muchas indicaciones y con ello se reduce la exposición a la radiación y a los medios de contraste. Gracias a los escáneres nuevos de detección múltiple se pueden realizar rápidamente estudios de CT, al grado de que se han hecho rutinarias, técnicas como el reformateo en planos sagital y coronal que equivalen a las proyecciones de la mielografía tradicional.

Indicaciones

La mielografía habitual ha sido sustituida en gran medida por la mielografía por CT y MRI para el diagnóstico de enfermedades del conducto raquídeo y la médula espinal (cuadro 347-1). Entre las indicaciones que aún quedan para la mielografía tradicional con radiografías simples están la evaluación de casos sospechosos de quistes meníngeos o aracnoideos y la localización de fístulas arteriovenosas de la duramadre espinal o del LCR. Con la mielografía habitual y la que se hace con CT se tiene información más exacta en caso de haber realizado fusión y con la colocación de dispositivos para la fusión espinal.

Contraindicaciones

La mielografía es una técnica relativamente innocua; sin embargo, debe practicarse con cuidado en cualquier individuo con hipertensión intracraneal o con antecedente de reacción alérgica a medios de contraste intracraneal. En individuos en quienes se sospecha bloqueo raquídeo, la técnica preferida es la MR. Si se necesita una mielografía, se instilará debajo de la lesión sólo un pequeño volumen de medio de contraste, para minimizar el peligro de deterioro neurológico. Es importante evitar la punción lumbar en los individuos con trastornos de la coagulación, incluso en los que reciben anticoagulantes y las personas con infecciones de los tejidos blandos.

Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes de la mielografía que afectan hasta 38% de los pacientes, son cefalea, náuseas y vómitos. Al parecer, los síntomas son consecuencia de los efectos neurotóxicos del agente de contraste, fuga persistente de LCR en el sitio de punción o reacciones psicológicas al método. Durante la punción lumbar puede surgir un síncope vasovagal, intensificado por la posición erecta utilizada durante la mielografía lumbar. La hidratación adecuada antes de la mielografía y después de practicada reducirá la incidencia de tal complicación. La cefalea postural (que surge después de la punción lumbar) por lo general depende de la fuga de LCR en el sitio de punción, con lo cual surge hipotensión de LCR; el tratamiento se expone en el capítulo 14. La hipoacusia es una complicación rara de la mielografía; puede ser consecuencia del efecto tóxico directo del medio de contraste o de alguna alteración en el equilibrio tensional entre LCR y la perilinfa del oído interno. La punción de la médula espinal es una complicación rara pero grave del método en el segmento cervical (C1-2) y lumbar alto. El peligro de la punción alcanza su máximo en sujetos con estenosis raquídea o con cuadros que disminuyen el volumen del LCR. En este caso, la inyección de volumen en la zona lumbar, seguida de una CT de cortes delgados o MRI, es una alternativa más segura en vez de la punción a nivel cervical. Las reacciones por el medio de contraste intrarraquídeo son raras, pero a veces originan meningitis aséptica y encefalopatía; esta última por lo general depende de la dosis y aparece cuando penetra el medio de contraste en el espacio subaracnoideo intracraneal. En 0.1 a 0.3% de los pacientes aparecen convulsiones después de la mielografía. Los factores de riesgo en este sentido son la aparición de un cuadro convulsivo previo y el uso de una dosis de producto yodado total mayor de 4 500 mg. Otros síntomas son hipertermia, alucinaciones, depresión y estados de ansiedad. Las reacciones adversas mencionadas han disminuido en frecuencia con la obtención de medios de contraste hidrosolubles no iónicos, así como con maniobras como elevar la cabeza del enfermo y la hidratación abundante después de la mielografía.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Intervenciones en la columna

Discografía

La evaluación de la dorsalgia y la radiculopatía obliga a veces a la práctica de métodos diagnósticos para reproducir el dolor o aliviarlo y así se conozca su origen preciso. La discografía se realiza colocando bajo guía fluoroscópica una aguja de calibre 22 a 25 en el disco intervertebral e inyectando de 1 a 3 ml de medio de contraste. El operador registra la presión intradiscal y también evalúa la respuesta del enfermo a la introducción del medio de contraste. En forma típica, durante la inyección de un disco normal no se percibe dolor o si surge es mínimo y la estructura en cuestión no acepta más de 1 ml de medio de contraste, incluso si se hace con presiones de 415 a 690 kPa (60 a 100 lb/pulg^2). Después de realizada la discografía se practica una CT y radiografías simples.

Inyecciones selectivas de raíces nerviosas y plano epidural espinal

Los bloqueos percutáneos selectivos de raíces nerviosas y epidurales, con mezclas de glucocorticoides y anestésicos, pueden ser terapéuticos y también diagnósticos, en particular si alivian el dolor. En forma típica se introducen, bajo orientación por CT o guía fluoroscópica, de 1 a 2 ml de una mezcla en partes iguales de un glucocorticoide de larga acción y un anestésico como la bupivacaína a 0.75% en el espacio epidural intrarraquídeo o en un sitio cercano al punto de salida de una raíz nerviosa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Angiografía

Técnica

La angiografía por catéter está indicada en la evaluación de sujetos con enfermedades de los vasos, en particular los intracraneales de menor calibre. Sin embargo, conlleva el máximo riesgo de complicaciones entre todos los métodos imagenológicos diagnósticos, por la necesidad de introducir un catéter en un vaso, dirigirlo al sitio buscado, inyectar medio de contraste para observar el vaso y extraerlo en tanto se conserva la homeostasia. Los métodos terapéuticos a través del catéter (véase más adelante en este capítulo) son opciones importantes para tratar algunas enfermedades cerebrovasculares. La decisión de utilizar un método angiográfico con fines diagnósticos o terapéuticos obliga a la evaluación cuidadosa de las finalidades de la investigación y los riesgos que conlleva.

Para mejorar la tolerancia a los medios de contraste, es necesario que todo individuo a quien se practique angiografía esté hidratado perfectamente antes de realizar la técnica y después de practicarla. La vía femoral es la más usada y por ello habrá que comprimir la arteria después de practicar el procedimiento, para evitar que surja un hematoma. Después de realizar la técnica se valorará el sitio de punción y los pulsos distales; entre las complicaciones están un hematoma en el muslo o émbolos en la extremidad pélvica.

Indicaciones

En el cuadro 347-1 figuran algunas de las indicaciones para practicar la angiografía tradicional. Esta técnica ha sido sustituida en muchas situaciones por CT/CTA o MRI/MRA; a pesar de ello, aún se le utiliza para valorar alteraciones de vasos finos intracraneales (como en casos de vasculitis), para evaluar malformaciones vasculares y aneurismas y en métodos terapéuticos endovasculares.

Complicaciones

La punción de la arteria femoral permite el acceso retrógrado hasta la aorta, el cayado aórtico y los grandes vasos. La complicación más peligrosa de la angiografía cerebral es el accidente cerebrovascular. Se puede formar un trombo en la punta del catéter o en su interior o con el propio catéter o la guía desprender un trombo o placa ateroesclerótica o por la fuerza de líquido inyectado y enviar émbolos en sentido distal en la circulación cerebral. Entre los factores de riesgo de que surjan complicaciones isquémicas están la escasa experiencia por parte del médico, ateroesclerosis,

vasospasmo, deficiente gasto cardíaco, menor capacidad en el transporte de oxígeno, senectud y posiblemente jaqueca. El riesgo de complicaciones neurológicas varía, pero es de casi 4% en lo relativo al ataque isquémico transitorio y al accidente cerebrovascular, 1% de que quede una deficiencia permanente y menos de 0.1% de muerte.

El medio de contraste iónico inyectado en los vasos cerebrales puede ser neurotóxico si transgrede la barrera hematoencefálica ya sea por alguna enfermedad primaria o al inyectar un agente hiperosmolar. Los medios iónicos no son tolerados tan satisfactoriamente como los no iónicos, tal vez porque inducen cambios en los potenciales eléctricos de la membrana celular. Las personas con dolicoectasia del tronco basilar sufren a veces disfunción reversible del tallo encefálico y amnesia aguda breve durante la angiografía, al filtrarse lentamente el medio de contraste y por la exposición duradera del encéfalo. En raras ocasiones y quizá por inyectar a gran presión el medio de contraste, se rompe un aneurisma intracraneal durante su aplicación y origina hemorragia subaracnoidea.

Angiografía espinal

Puede estar indicada para valorar malformaciones vasculares y tumores e identificar la arteria espinal de Adamkiewicz (cap. 356) antes de la reparación de un aneurisma aórtico. El procedimiento es largo y obliga a utilizar volúmenes relativamente grandes de medio de contraste; la cifra de complicaciones graves que comprenden paraparesia, visión borrosa (subjetiva) y alteraciones del habla es alrededor de 2%. En esta situación se han obtenido buenos resultados con la MRA intensificada por gadolinio y es una técnica promisoria que quizá sustituya a la angiografía espinal diagnóstica en algunas situaciones.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Neurorradiología intervencionista

Los procedimientos en esta área, en desarrollo rápido, han terminado por ser nuevas opciones terapéuticas para sujetos con problemas neurovasculares difíciles de resolver. Entre las técnicas disponibles están la terapia con espiral desprendible en el caso de aneurismas, la embolización de malformaciones arteriovenosas con partículas o líquidos adherentes; la angioplastia con globo, la colocación de endoprótesis en estenosis arteriales o vasoespasmos, la embolización transarterial o transvenosa de fístulas arteriovenosas durales; la oclusión de fístulas entre la carótida y el seno cavernoso y la arteria vertebral por medio de globo; el tratamiento endovascular de las malformaciones de la vena de Galeno; la embolización preoperatoria de tumores y la trombólisis de trombosis arterial o venosa aguda. Muchos de estos trastornos conllevan un elevado peligro de hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular o muerte.

Las cifras más altas de complicaciones se detectan con los tratamientos planeados para combatir enfermedades de máximo riesgo. En una serie grande de aneurismas intracraneales quirúrgicamente difíciles de resolver tratados con globos desprendibles, Higashida et al. notificaron una incidencia de accidente cerebrovascular de 7.4% y de muerte de 9.8%. Habrá que analizar tales cifras dentro del marco de la morbilidad y la mortalidad vinculadas con los aneurismas no tratados y que no se pueden extirpar por cirugía (cap. 349). El advenimiento de la espiral de desprendimiento electrolítico, ha disminuido las cifras en cuestión y ha abierto nuevas posibilidades en el tratamiento de los aneurismas cerebrales. En un estudio reciente doble ciego (ISAT), se detectó una disminución de 28% de la morbilidad y de la mortalidad anual, entre las personas tratadas de un aneurisma de la circulación anterior, por medio de espirales desprendibles, en comparación con la colocación de clips neuroquirúrgicos. Queda por dilucidar la utilidad de las espirales en comparación con las opciones quirúrgicas, pero en muchos centros se ha vuelto una técnica habitual la colocación de ellas en casos de aneurismas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Cha S et al: Intracranial mass lesions: Dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echoplanar perfusion MR imaging. Radiology 223:11, 2002 [PMID: 11930044]

Darby DG et al: Pathophysiological topography of acute ischemia by combined diffusion-weighted and perfusion MRI. Stroke 30:2043, 1999 [PMID: 10512905]

González RG et al: Diffusion-weighted MR imaging: Diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. Radiology 210:155, 1999 [PMID: 9885601]

Muller M et al: Ischemia after carotid endarterectomy: Comparison between transcranial Doppler sonography and diffusion-weighted MR imaging (see comments). Am J Neuroradiol 21:47, 2000 [PMID: 10669224]

Provenzale JM, Sorenson AG: Diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: Theoretic considerations and clinical applications. Am J Roentgenol 173:1459, 1999 [PMID: 10584783]

Rordorf G et al: Diffusion- and perfusion-weighted imaging in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Stroke 30:599, 1999 [PMID: 10066858]

Sorensen AG et al: Hyperacute stroke: Evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging. Radiology 199:391, 1996 [PMID: 8668784]

Yoshiura T et al: Advanced MR techniques: Diffusion MR imaging, perfusion MR imaging, and spectroscopy. Neuroimaging Clin North Am 9:439, 1999 [PMID: 10433637]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Convulsiones y epilepsia: introducción

Una *convulsión* (del latín *convulsio*) es un fenómeno paroxístico producido por descargas anormales, excesivas e hipersincrónicas de un grupo de neuronas del sistema nervioso central (SNC). De acuerdo con la distribución de las descargas, esta actividad anormal del SNC se manifiesta de diferentes formas, que van desde una llamativa actividad convulsiva hasta fenómenos de experiencia subjetiva difíciles de advertir por un observador. Aunque una gran variedad de factores influyen en la incidencia y prevalencia de las convulsiones, casi 5 a 10% de la población tendrá al menos una convulsión durante su vida; la incidencia es mayor en la primera infancia y al final de la vida adulta.

El significado del término convulsión debe distinguirse claramente del de epilepsia. *Epilepsia* describe un trastorno en el que una persona tiene convulsiones *recurrentes* debido a un proceso crónico subyacente. Esta definición implica que una persona que ha sufrido una sola convulsión o convulsiones recurrentes debidas a factores corregibles o evitables, no tiene necesariamente epilepsia. El término epilepsia hace referencia a un fenómeno clínico más que a una sola enfermedad, puesto que existen muchas formas y causas de epilepsia. Sin embargo, entre las muchas causas de epilepsia hay diferentes *síndromes epilépticos*, cada uno con sus peculiares manifestaciones clínicas y patológicas, que sugieren una etiología específica.

Utilizando la definición de epilepsia como dos o más convulsiones no provocadas, la incidencia de epilepsia es de aproximadamente 0.3 a 0.5% en las distintas poblaciones de todo el mundo, habiéndose estimado su prevalencia en cinco a 10 por 1 000 habitantes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Clasificación de las convulsiones

Identificar el tipo de convulsión que ha ocurrido es esencial para enfocar la estrategia diagnóstica a causas particulares, escoger la terapia apropiada y aportar información útil para el pronóstico. En 1981, la International League Against Epilepsy (ILAE) publicó una versión modificada de la Clasificación Internacional de las Convulsiones Epilépticas, que continúa siendo un método útil de clasificación (cuadro 348-1). Este sistema se basa en las manifestaciones clínicas de las convulsiones y en los hallazgos asociados del electroencefalograma (EEG). Otras características potencialmente distintivas, como la etiología o el sustrato celular, no se contemplan en este sistema de clasificación, aunque esto probablemente cambie en el futuro a medida que conozcamos más acerca de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen bajo cada tipo de convulsión específica.

Cuadro 348-1. Clasificación de las convulsiones

1. Convulsiones parciales
a. Convulsiones parciales simples (con signos motores, sensitivos, autónomos o psíquicos)
b. Convulsiones parciales complejas
c. Convulsiones parciales con generalización secundaria
2. Convulsiones primariamente generalizadas
a. De ausencia (pequeño mal)
b. Tónico-clónicas (gran mal)
c. Tónicas
d. Atónicas
e. Mioclónicas
3. Convulsiones sin clasificar
a. Convulsiones neonatales
b. Espasmos infantiles

Un principio fundamental es que existen dos tipos de convulsiones: parciales (focales) o generalizadas. Las *parciales* son aquéllas en que la actividad convulsiva se circunscribe a zonas delimitadas de la corteza cerebral. Las *convulsiones generalizadas* abarcan regiones difusas del encéfalo, simultáneamente. Las primeras por lo general aparecen en caso de anormalidades

estructurales del encéfalo, en tanto que las segundas son consecuencia de anormalidades celulares, bioquímicas o estructurales que tienen una distribución más amplia.

Convulsiones parciales

Las convulsiones parciales se originan en regiones concretas del cerebro. Si la conciencia se mantiene totalmente durante las crisis, las manifestaciones clínicas se consideran relativamente simples y la convulsión se denomina *convulsión parcial simple*. Si la conciencia se altera, la sintomatología es más compleja y la convulsión se denomina *convulsión parcial compleja*. Un subgrupo adicional importante comprende las convulsiones que comienzan como parciales y a continuación se propagan en forma difusa por toda la corteza cerebral, es decir, *convulsiones parciales con generalización secundaria*.

Convulsiones parciales simples

Las convulsiones parciales simples producen síntomas motores, sensitivos, autónomos o psíquicos sin alteración evidente de la conciencia. Por ejemplo, un paciente que sufra una convulsión parcial motora que se origine en la corteza motora primaria derecha, en la vecindad de la región que controla los movimientos de la mano, experimentará la aparición de movimientos involuntarios de la mano contralateral izquierda. Estos movimientos son clónicos (es decir, movimientos repetidos de flexoextensión) con una frecuencia de alrededor de 2 a 3 Hz; en ocasiones se observan posturas exclusivamente tónicas. Teniendo en cuenta que la región cortical que controla los movimientos de la mano está situada inmediatamente adyacente a la región de la expresión facial, la convulsión también origina movimientos anormales de la cara sincrónicos con los movimientos de la mano. El EEG registrado con electrodos en el cuero cabelludo durante la convulsión (EEG ictal) exhibe, si el foco de la convulsión se ubica en la convexidad cerebral, descargas anormales en una región circunscrita situada sobre el área de la corteza cerebral implicada. La actividad convulsiva que se produce dentro de estructuras cerebrales más profundas no suele registrarse con el EEG estándar y para detectarla es necesario aplicar electrodos intracraneales.

Hay que destacar otras tres características de las convulsiones parciales motoras. La primera es que en algunos pacientes los movimientos anormales comienzan en una región muy restringida, como los dedos de la mano, y avanza de manera gradual (durante segundos a minutos) hasta abarcar gran parte de la extremidad. Este fenómeno fue descrito originalmente por Hughlings Jackson y se conoce como "marcha Jacksoniana"; representa el avance de la actividad convulsiva sobre una región cada vez más extensa de la corteza motora. La segunda característica es que, después de la convulsión, algunos pacientes sufren una paresia focal (parálisis de Todd) de la parte afectada durante varios minutos a horas. La tercera es que en raras ocasiones la convulsión se prolonga durante varias horas o días. Esta situación, denominada *epilepsia parcial continua*, a menudo es muy resistente al tratamiento médico.

Las convulsiones parciales simples también se manifiestan en forma de alteraciones sensoriales somáticas (p. ej., parestesias), de la visión (destellos luminosos o alucinaciones elaboradas), del

equilibrio (sensación de caída o vértigo) o de la función autónoma (enrojecimiento facial, sudación, piloerección). Las convulsiones parciales simples se originan en la corteza temporal o frontal y causan alteraciones en la audición, el olfato o las funciones corticales superiores (síntomas psíquicos). Estos últimos comprenden la percepción de olores intensos y poco habituales (p. ej., olor a goma quemada o gasolina) o sonidos raros (toscos o muy complejos) o bien una sensación epigástrica que asciende desde el estómago o el tórax hasta la cabeza. Algunos pacientes refieren sensaciones extrañas, como de miedo, de algún cambio inminente, de distanciamiento, de despersonalización, de *déjà vu* o ilusiones en las que los objetos se vuelven más pequeños (micropsia) o más grandes (macropsia). Cuando estos síntomas preceden a una convulsión parcial compleja o a una convulsión secundariamente generalizada, estas convulsiones parciales simples actúan de aviso y reciben el nombre de *aura*.

Convulsiones parciales complejas

Las convulsiones parciales complejas se caracterizan por una actividad convulsiva focal que se acompaña de una alteración transitoria de la capacidad del paciente para mantener un contacto normal con el medio. De forma práctica, esto significa que el paciente es incapaz de responder a órdenes visuales o verbales durante la convulsión y no se da cuenta de ella ni la recuerda bien. Las convulsiones suelen comenzar con un aura (es decir, con una convulsión parcial simple), que es estereotipada en cada paciente. El comienzo de la convulsión suele consistir en una interrupción brusca de la actividad del paciente, que se queda inmóvil y con la mirada perdida, lo que marca el comienzo del período que el paciente no recordará. La inmovilidad del paciente suele acompañarse de *automatismos*, que son conductas automáticas, involuntarias, que comprenden una amplia gama de manifestaciones. Los automatismos constan de comportamientos muy básicos, como movimientos de masticación, chupeteo con los labios, de deglución o de coger cosas con las manos, o bien de comportamientos más elaborados, como la expresión de una emoción o echar a correr. Después de la convulsión el paciente exhibe un estado de confusión característico, pudiendo durar el intervalo hasta que recupera por completo la conciencia desde segundos hasta 1 h. La exploración minuciosa del paciente inmediatamente después de una convulsión permite detectar una amnesia anterógrada o, en los casos en los que se afecta el hemisferio dominante, una afasia posictal.

En los pacientes con convulsiones parciales complejas el EEG inter-ictal de rutina (es decir, entre convulsiones) suele ser normal o bien exhibir pequeñas descargas denominadas *puntas epileptiformes* u *ondas agudas.* Como las convulsiones parciales complejas suelen originarse en la región medial del lóbulo temporal o en la región inferior del lóbulo frontal, es decir, en regiones lejanas del cuero cabelludo, el EEG que se registra durante la convulsión no siempre ayuda a definir la ubicación. Sin embargo, cuando se utilizan electrodos especiales, como los esfenoidales o los intracraneales de implantación quirúrgica, el foco convulsivo suele detectarse casi siempre.

La gama de posibles comportamientos clínicos relacionados con las convulsiones parciales complejas es tan amplia que es aconsejable ser cautos antes de llegar a la conclusión de que unos

episodios estereotipados de comportamiento extraño o atípico no se deben a una actividad convulsiva. En estos casos se realizan otros estudios electroencefalográficos detallados.

Convulsiones parciales con generalización secundaria

Algunas convulsiones parciales se propagan hasta abarcar a ambos hemisferios cerebrales originando una convulsión generalizada, generalmente del tipo tónico-clónico (descrita más adelante en este capítulo). La generalización secundaria casi siempre es posterior a una convulsión parcial simple, especialmente si su foco se ubica en el lóbulo frontal, aunque también acompañan a las convulsiones parciales originadas en cualquier parte del cerebro. Es difícil distinguir entre una convulsión parcial con generalización secundaria y una convulsión generalizada tónico-clónica primaria, dado que los testigos tienden a prestar más atención a la fase generalizada convulsiva, que es la más espectacular de la convulsión, y a ignorar los síntomas focales más sutiles que aparecen al comienzo. En algunos casos, el comienzo focal de la convulsión sólo se hace evidente cuando una anamnesis detallada identifica el aura previa (es decir, la convulsión parcial simple). Sin embargo, con frecuencia el comienzo focal no es clínicamente evidente y sólo se reconoce realizando un estudio minucioso con EEG. La distinción entre estas dos entidades es extremadamente importante ya que puede haber grandes diferencias en la valoración y el tratamiento entre las convulsiones parciales y las generalizadas.

Convulsiones generalizadas

Por definición, las convulsiones generalizadas se originan simultáneamente en ambos hemisferios cerebrales. Sin embargo, suele ser imposible excluir por completo la existencia de una región focal, de actividad anormal, que inicia la crisis antes de una rápida generalización secundaria. Por este motivo, las convulsiones generalizadas se definen desde un punto de vista práctico como episodios clínicos y electrográficos bilaterales sin un comienzo focal detectable. Afortunadamente, cierto número de subtipos de convulsiones generalizadas tienen características peculiares que facilitan su diagnóstico clínico.

Crisis de ausencia (pequeño mal)

Las crisis de ausencia se caracterizan por breves y repentinos lapsos de pérdida de conciencia sin pérdida del control postural. De forma característica la convulsión dura sólo unos segundos, la conciencia se recupera tan rápido como se perdió y no hay confusión posictal. La pérdida breve de la conciencia puede pasar inadvertida o bien ser la única manifestación de la descarga convulsiva, pero las crisis de ausencia suelen acompañarse de signos motores bilaterales sutiles, como movimientos rápidos de parpadeo, movimientos de masticación o movimientos clónicos de pequeña amplitud de las manos.

Casi siempre las crisis de ausencia comienzan en la infancia (cuatro a ocho años de edad) o al principio de la adolescencia y son el tipo de convulsión principal en 15 a 20% de los niños con epilepsia. En ocasiones se producen cientos de crisis al día, aunque el niño no se dé cuenta o no sea capaz de comunicar su existencia. El paciente quizá se pase el tiempo recomponiendo

constantemente experiencias interrumpidas por las ausencias. Ya que los signos clínicos de las convulsiones son muy sutiles, especialmente para los padres que se enfrentan por primera vez a esta experiencia, no es de extrañar que la primera pista sobre la existencia de una epilepsia con ausencias suela ser un "ensimismamiento" y una disminución del rendimiento escolar que son reconocidos por un profesor.

El sustrato electrofisiológico de las crisis de ausencia típicas son las descargas generalizadas y simétricas de punta-onda de 3 Hz que comienzan y terminan bruscamente sobre un EEG de fondo normal. Los períodos de descargas punta-onda que duran más de unos pocos segundos suelen ser los que tienen traducción clínica, aunque el EEG suele mostrar muchos más períodos de actividad cortical anormal que los que se sospechan clínicamente. La hiperventilación tiende a provocar estas descargas electrográficas e incluso las propias convulsiones y se utiliza de forma rutinaria cuando se registra el electroencefalograma.

Las crisis de ausencia típicas no se asocian a otros problemas neurológicos y responden bien al tratamiento con anticonvulsivos específicos. Aunque las estimaciones varían, aproximadamente 60 a 70% de estos pacientes tendrá una remisión espontánea durante la adolescencia.

Convulsiones (crisis) de ausencia atípicas

Las crisis de ausencia atípicas tienen unas características algo diferentes, tanto desde el punto de vista clínico como en el EEG, de las que presentan las crisis de ausencia típicas. Por ejemplo, el lapso de pérdida de conciencia suele ser de mayor duración y tiene un comienzo y un final menos bruscos y la convulsión se acompaña de signos motores más evidentes que comprenden signos focales o lateralizadores. El EEG muestra un patrón lento y generalizado de punta-onda a una frecuencia de 2.5/s o menos, así como otras actividades anormales. Las crisis de ausencia atípicas suelen acompañarse de anomalías estructurales difusas o multifocales del cerebro y, por tanto, se acompañan de otros signos de disfunción neurológica, como retraso mental. Además, en comparación con las crisis de ausencia típicas, estas convulsiones no responden bien a los anticonvulsivos.

Convulsiones generalizadas tónico-clónicas (gran mal)

Las convulsiones generalizadas tónico-clónicas primarias son el tipo de convulsión principal de, aproximadamente, 10% de todas las personas que sufren epilepsia. Suelen ser también el tipo de convulsión más frecuente como consecuencia de trastornos metabólicos y, por este motivo, con frecuencia aparecen en situaciones clínicas muy diversas. La convulsión suele comenzar de forma brusca sin previo aviso, aunque algunos pacientes refieren síntomas premonitorios vagos en las horas previas a la convulsión. Este pródromo debe distinguirse de las auras estereotipadas que se asocian a las convulsiones focales que se generalizan secundariamente. La fase inicial de la convulsión suele ser una contracción tónica de los músculos de todo el cuerpo, siendo responsable de gran parte de las características típicas de estos episodios. La contracción tónica inicial de los músculos de la espiración y de la laringe produce un gruñido o "grito ictal". Se altera la respiración,

las secreciones se acumulan en la orofaringe y el paciente se vuelve cianótico. La contracción de los músculos mandibulares provoca la mordedura de la lengua. Un considerable incremento del tono simpático origina un aumento del ritmo cardíaco, de la presión arterial y del tamaño pupilar. Transcurridos 10 a 20 s, la fase tónica de la convulsión continúa de forma característica con una fase clónica, producida al superponerse sobre la contracción muscular tónica períodos de relajación muscular. Los períodos de relajación aumentan progresivamente hasta el final de la fase ictal, que normalmente no dura más de 1 min. La fase posictal se caracteriza por la ausencia de respuesta, la flacidez muscular y la salivación excesiva, que origina una respiración con estridor y una obstrucción parcial de la vía aérea. También en este momento aparece incontinencia vesical o intestinal. Gradualmente, los pacientes recuperan la conciencia a lo largo de minutos a horas y durante este período de transición habitualmente se produce una fase de confusión posictal. A continuación los pacientes se quejan de cefalea, fatiga y dolores musculares que se prolongan durante muchas horas. En los pacientes que sufren convulsiones prolongadas o que tienen enfermedades subyacentes del SNC, como atrofia cerebral alcohólica, la duración de la alteración de la conciencia de la fase posictal en ocasiones se prolonga durante varias horas.

Durante la fase tónica de la convulsión el EEG muestra un aumento progresivo de una actividad generalizada rápida de bajo voltaje, seguida de descargas generalizadas y polipuntas de gran amplitud. En la fase clónica, la actividad de gran amplitud se sustituye característicamente por ondas lentas originándose un patrón de punta-onda. El EEG posictal muestra una lentitud difusa que se normaliza gradualmente a medida que el paciente se despierta.

Existen muchas variantes de las convulsiones generalizadas tónico-clónicas, entre ellas las convulsiones tónicas puras y las clónicas puras. Las crisis tónicas breves, que duran únicamente algunos segundos, tienen un interés especial, puesto que suelen asociarse a síndromes epilépticos conocidos, que tienen unos fenotipos de convulsiones mixtos, como el síndrome de Lennox-Gastaut (véase más adelante en este capítulo).

Convulsiones atónicas

Las convulsiones atónicas se caracterizan por una pérdida repentina, durante 1 a 2 s, del tono muscular postural. La conciencia se altera brevemente, pero no suele haber confusión posictal. Algunas convulsiones breves provocan sólo una rápida caída de la cabeza, como un asentimiento, mientras que las convulsiones más prolongadas harán que el paciente se caiga. Este fenómeno es muy espectacular y extremadamente peligroso, ya que existe riesgo de golpearse la cabeza con la caída. El EEG muestra descargas generalizadas y breves de punta-onda, seguidas inmediatamente de ondas lentas difusas que guardan relación con la pérdida del tono muscular. Al igual que las convulsiones tónicas puras, las convulsiones atónicas suelen acompañarse de síndromes epilépticos conocidos.

Convulsiones mioclónicas

Una mioclonía es una contracción muscular breve y repentina de una parte del cuerpo o el cuerpo

entero. Una forma fisiológica frecuente y característica de mioclonía es el movimiento brusco de sacudida que aparece cuando nos quedamos dormidos. Las mioclonías patológicas suelen aparecer asociadas a trastornos metabólicos, enfermedades degenerativas del SNC o a lesiones cerebrales anóxicas (cap. 21). Aunque la diferenciación con otras formas de mioclonías es poco precisa, las convulsiones mioclónicas se consideran verdaderos fenómenos epilépticos, puesto que están originadas por una disfunción cortical (frente a las de origen subcortical o medular). En el EEG se observan descargas sincrónicas en ambos lados de punta- onda, sincronizadas con el mioclono, aunque en ocasiones son disimuladas por artificios cinéticos. Algunas convulsiones mioclónicas coexisten con otras formas de trastornos convulsivos generalizados, pero son el signo predominante de la epilepsia mioclónica juvenil (véase más adelante en este capítulo).

Convulsiones no clasificadas

No todos los tipos de convulsiones pueden clasificarse como parciales o generalizadas; esto es especialmente cierto en el caso de las convulsiones de los neonatos y los lactantes. En estas edades tempranas de la vida, los fenotipos peculiares de convulsiones son, en parte, fruto de las diferencias en cuanto a funciones y conexiones neuronales del SNC inmaduro en comparación con el SNC maduro.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndromes epilépticos

Los síndromes epilépticos son trastornos en los que la epilepsia es una manifestación predominante y en los que hay pruebas suficientes (p. ej., a través de observaciones clínicas, del EEG, radiológicas o genéticas) para sugerir un mecanismo subyacente común. A continuación se exponen tres importantes síndromes epilépticos y en el cuadro 348-2 se enumeran otros ejemplos de base genética conocida.

Cuadro 348-2. Ejemplos de genes vinculados con síndromes de epilepsia[a]

Gen (locus)	Función del gen	Síndrome clínico	Comentarios
CHRNA4 (20q13.2)	Subunidad del receptor de acetilcolina nicotínico; las mutaciones alteran el flujo de calcio a través del receptor, lo que reduce la cantidad de GABA liberado en terminaciones presinápticas	Epilepsia nocturna dominante autosómica del lóbulo frontal (ADNFLE); comienza en la niñez; episodios nocturnos breves con predominancia de movimientos motores; a menudo se diagnostica erróneamente como un trastorno primario del sueño	Raro; identificado originalmente en una gran familia australiana; se observó que otras familias tenían mutaciones en CHRNA2 o CHRNB2 y otras más al parecer tenían mutaciones en otros loci
CHRNB2 (1q21.3)			
KCNQ2 (20q13.3)	Subunidades de conductos de potasio reguladas por voltaje; las mutaciones en las regiones del poro reducen de 20-40% las corrientes de potasio y ello culminará en deficiencias de la repolarización	Convulsiones familiares benignas de neonatos (BFNC); mecanismo hereditario, autosómico dominante; comienza en la primera semana de vida en lactantes por lo demás normales; suele mostrar remisión en semanas o meses; en 10-15% de los casos hay epilepsia a largo plazo	Raro; homología en secuencias y funcional con mutaciones KCNQ1, en las cuales origina síndrome de QT largo y un síndrome cardíaco-auditivo
KCNQ3 (8q24)			

SCN1B (19q12.1)	Subunidad beta del conducto de sodio regulado por voltaje; la mutación perturba el puente de disulfuro que es crucial para la estructura del dominio extracelular; lasubunidad beta mutada lentifica la inactivación del conducto de sodio	Epilepsia generalizada además de episodios febriles (GEFS+); mecanismo hereditario, autosómico dominante; surge con episodios febriles en una mediana de un año y persiste durante más de seis años para seguir con convulsiones variables no vinculadas con la fiebre	No se ha conocido su incidencia; se identificó GEFS+ en otras familias con mutaciones en otras subunidades de conductos de sodio (SCN1A y SCN2A) y subunidad en el receptor $GABA_A$ (GABRG2); notable heterogeneidad fenotípica en la misma familia que incluye miembros que sólo presentan convulsiones con fiebre
LGI1 (10q24)	Gen inactivado por glioma con abundante leucina; había pruebas de su intervención en la evolución de tumores gliales; posiblemente interviene en el desarrollo del sistema nervioso	Epilepsia parcial de tipo dominante autosómico con manifestaciones auditivas (ADPEAF); epilepsia del lóbulo temporal con gran diversidad de síntomas auditivos y sensitivos de otra índole, como principales manifestaciones; suele comenzar entre los 10 y 25 años de vida	Raro; cuando menos una familia ha tenido un síndrome similar con mutaciones; la mutación de LGI1 es la única identificada en la epilepsia del lóbulo temporal y la única mutación que no incluye al gen del conducto iónico, conocida en la epilepsia idiopática
CSTB (21q22.3)	Cistatina B, inhibidor de proteasa cisteínica diferente de caspasa; la proteína normal bloquea la apoptosis neuronal al inhibir de manera directa o indirecta las caspasas (a través de las catepsinas) o controlar la proteólisis	Epilepsia mioclónica progresiva (PME) (enfermedad de Unverricht-Lundborg); mecanismo hereditario, autosómico recesivo; comienza entre los 6 y 15 años; convulsiones mioclónicas, ataxia y deterioro cognitivo progresivo; el encéfalo presenta degeneración neuronal	Es rara en forma general pero relativamente frecuente en Finlandia y zonas occidentales del Mediterráneo (más de un caso en 20 000 habitantes); se desconoce la intervención exacta de la cistatina B en la enfermedad de humanos, aunque tienen un síndrome similar los ratones con mutaciones cero de cistatina B

EPM2A (6q24)	Laforina, tirosina fosfatasa proteínica; quizá influye sobre el metabolismo de glucógeno, que es regulado por fosfatasas	Epilepsia mioclónica progresiva (enfermedad de Lafora); mecanismo hereditario, autosómico recesivo; comienza entre los 6 y 19 años y la persona muere en término de 10 años; degeneración encefálica vinculada con la inclusión intracelular de poliglucosanos, en diversos órganos	Es la PME más común en el sur de Europa, Cercano Oriente, norte de África y subcontinente indio; heterogeneidad genética; se desconoce si el fenotipo convulsivo es causado por degeneración o por efectos directos de la expresión anormal de laforina
Doblecortina (Xq21-24)	Doblecortina, que se expresa predominantemente en los lóbulos frontales; se desconoce su función; quizá es una molécula de señales intracelulares	Lisencefalia clásica vinculada con retardo psíquico profundo y convulsiones en varones; en mujeres hay heterotopia cortical en bandas con signos más sutiles (quizá por inactivación aleatoria del X); dominante ligado al X	Relativamente rara pero su incidencia no se ha precisado; en fecha reciente aumentó su identificación por mejores técnicas imagenológicas; se desconoce la relación que guarda entre un defecto de migración y el fenotipo de convulsiones

[a] Los primeros cuatro síndromes incluidos en el cuadro (ADNFLE, BFNC, GEFS+ y ADPEAF) son ejemplos de epilepsias generalizadas idiopáticas que se relacionan con mutaciones de genes identificados. Los últimos tres síndromes son ejemplos de innumerables trastornos mendelianos en que las convulsiones son sólo una parte del fenotipo.

Nota: GABA, ácido aminobutírico gamma; ADNFLE, epilepsia nocturna dominante autosómica del lóbulo frontal (*autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy*); BFNC, convulsiones familiares benignas de neonatos (*benign familial neonatal convulsions*); GEFS+, epilepsia generalizada además de episodios febriles (*generalized epilepsy with febrile seizures plus*); ADPEAF, epilepsia parcial de tipo dominante autosómico con manifestaciones auditivas (*autosomal dominant partial epilepsy with auditory features*); PME, epilepsia mioclónica progresiva (*progressive myoclonus epilepsy*).

Epilepsia mioclónica juvenil

La epilepsia mioclónica juvenil (*juvenile myoclonic epilepsy*, JME) es un trastorno convulsivo generalizado de causa desconocida que aparece al comienzo de la adolescencia y que suele caracterizarse por sacudidas mioclónicas bilaterales, que pueden ser únicas o repetitivas. Las convulsiones mioclónicas son más frecuentes por la mañana, después de despertar, y en ocasiones son desencadenadas por la privación de sueño. La conciencia no se altera, a menos que las mioclonías sean especialmente intensas. Muchos pacientes presentan también convulsiones generalizadas tónico-clónicas y hasta un tercio tiene crisis de ausencia. Este síndrome es por lo demás benigno y, aunque no es frecuente que se produzca una remisión completa, las convulsiones responden bien a un tratamiento anticonvulsivo adecuado. Suelen existir antecedentes familiares de

epilepsia y los estudios de ligamiento genético sugieren una causa poligénica.

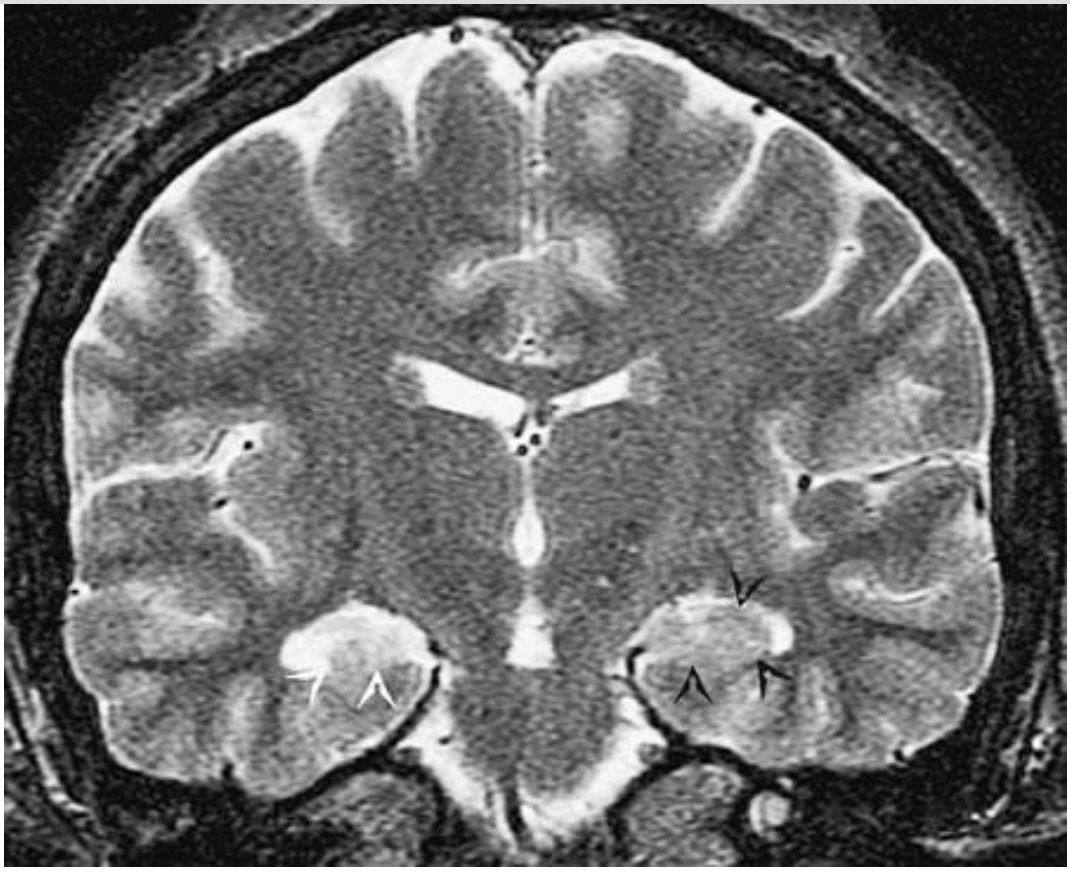
Síndrome de Lennox-Gastaut

El síndrome de Lennox Gastaut afecta a niños y se caracteriza por la siguiente tríada: 1) múltiples tipos de convulsiones (generalmente convulsiones generalizadas tónico-clónicas, atónicas y de ausencias atípicas); 2) descargas de punta-onda lenta (<3 Hz) y otras anomalías diversas en el EEG, y 3) alteración de la función cognitiva en gran parte de los casos, aunque no en todos. El síndrome de Lennox-Gastaut se asocia a enfermedad o disfunción del SNC de diversas causas, entre ellas anomalías del desarrollo, hipoxia o isquemia perinatal, traumatismos, infección y otras lesiones adquiridas. La naturaleza multifactorial de este síndrome sugiere que se trata de una respuesta inespecífica del cerebro a una lesión neural difusa. Por desgracia, muchos pacientes tiene un mal pronóstico debido a la enfermedad del SNC subyacente y a las consecuencias físicas y psicosociales de una epilepsia grave mal controlada.

Síndrome de epilepsia del lóbulo temporal mesial

La epilepsia del lóbulo temporal mesial (*mesial temporal lobe epilepsy*, MTLE) es el síndrome más frecuente que se acompaña de convulsiones parciales complejas y es un ejemplo de epilepsia parcial sintomática con signos característicos de tipo clínico, electroencefalográfico y patológico (cuadro 348-3). Las imágenes por resonancia magnética (MRI) de alta resolución permite identificar a la típica esclerosis del hipocampo que, en muchos pacientes, parece ser un elemento fundamental de la fisiopatología de la MTLE (fig. 348-1). La identificación de este síndrome es importante debido a que suele ser rebelde al tratamiento con anticonvulsivos, pero responde extraordinariamente bien a la cirugía. De los estudios de modelos experimentales de MTLE han surgido avances importantes en el conocimiento de los mecanismos básicos de la epilepsia que se comentan más adelante.

FIGURA 348-1.



Epilepsia de la porción mesial del lóbulo temporal. El EEG indicaba la presencia de un foco en el lóbulo temporal. La MRI de eco espín rápido ponderada en T2 obtenida a través del cuerpo del hipocampo demuestra una hiperdensidad de señal anormal en el hipocampo derecho (*flechas blancas*; compárese con el hipocampo izquierdo normal; *flechas negras*), compatible con esclerosis temporal mesial.

Cuadro 348-3. Características del síndrome de la epilepsia de la porción mesial del lóbulo temporal

Antecedentes
Antecedentes de convulsiones febriles
Antecedentes familiares de epilepsia
Comienzo precoz
Convulsiones secundariamente generalizadas infrecuentes
Las convulsiones pueden remitir y reaparecer
Las convulsiones suelen ser intratables
Observaciones clínicas
Aura frecuente
El paciente queda inmóvil y con la mirada perdida
Automatismos complejos
Posturas unilaterales
Desorientación posictal, pérdida de memoria, disfasia (con el foco en el hemisferio dominante)
Pruebas de laboratorio

En el EEG: puntas unilaterales o bilaterales en la región temporal anterior
Hipometabolismo en la PET interictal
Hipoperfusión en la SPECT interictal
Deficiencia de la memoria para hechos específicos en la prueba intracraneal con amobarbital (de Wada)
Datos en la MRI:
Hipocampo reducido con aumento de señal en secuencias ponderadas en T2
Lóbulo temporal pequeño
Asta temporal agrandada
Datos anatomopatológicos:
En gran parte de los casos pérdida muy selectiva de poblaciones celulares específicas en el hipocampo

Nota: EEG, electroencefalograma; PET, tomografía por emisión de positrones; SPECT, tomografía computadorizada de emisión de fotón único.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Causas de las convulsiones y de la epilepsia

Las convulsiones son la consecuencia de un desequilibro entre la excitación e inhibición dentro del SNC. Teniendo en cuenta el gran número de factores que controla la excitabilidad neuronal, no sorprende que existan muchas formas diferentes de alterar este equilibrio y, por tanto, muchas causas distintas de convulsiones y de epilepsia. Tres observaciones clínicas destacan la forma en que factores diversos son los que gobiernan algunas situaciones o cuadros que originan convulsiones o epilepsia en un paciente particular.

1. *El cerebro normal, bajo determinadas circunstancias es capaz de sufrir una convulsión y existen diferencias entre las personas respecto a la susceptibilidad o el umbral para las convulsiones*. Por ejemplo, la fiebre induce convulsiones en algunos niños que son sanos que no presentarán nunca otros problemas neurológicos, incluida la epilepsia. Sin embargo, las convulsiones febriles aparecen sólo en un porcentaje relativamente reducido de niños. Esto sugiere que existen diversos *factores endógenos* subyacentes que influyen sobre el umbral para sufrir una convulsión. Algunos de estos factores son claramente genéticos ya que se ha demostrado que la existencia de antecedentes familiares de epilepsia influye sobre la probabilidad de que personas normales tengan convulsiones. El desarrollo normal también desempeña un papel importante, pues parece ser que en los diferentes estadios de maduración el cerebro tiene diferentes umbrales convulsivos.

2. *Algunos procesos tienen muchas probabilidades de producir un trastorno convulsivo crónico*. Uno de los mejores ejemplos son los traumatismos craneales penetrantes graves, que se asocian a un riesgo de desarrollar epilepsia de hasta 50%. La gran propensión de las lesiones cerebrales traumáticas graves a desencadenar la aparición de epilepsia sugiere que estas lesiones provocan alteraciones anatomopatológicas permanentes en el SNC, que a su vez transforman una red neuronal presumiblemente normal en una anormalmente hiperexcitable. Este proceso se conoce como *epileptogénesis* y los cambios específicos que provocan la disminución del umbral convulsivo pueden considerarse como *factores epileptógenos*. Otros procesos que se asocian con epileptogénesis son los accidentes cerebrovasculares, las infecciones y las anomalías del desarrollo del SNC. De igual modo, las anomalías genéticas que se asocian a epilepsia probablemente conllevan procesos que desencadenan la aparición de grupos específicos de factores epileptógenos.

3. *Las convulsiones son episódicas*. Los pacientes con epilepsia sufren convulsiones de forma intermitente y, según la causa subyacente, en el período entre las convulsiones muchos pacientes permanecen completamente normales durante meses o incluso años. Esto sugiere que existen *factores desencadenantes* importantes que inducen convulsiones en los pacientes con epilepsia. De igual forma, los factores desencadenantes son responsables de convulsiones aisladas en algunas personas sin epilepsia. Los factores desencadenantes comprenden también a los que se deben a ciertos procesos fisiológicos intrínsecos, como el estrés físico o psicológico, la privación de sueño o los cambios hormonales que acompañan al ciclo menstrual. También comprenden factores exógenos, como la exposición a sustancias tóxicas y a ciertos fármacos.

Estas observaciones refuerzan el concepto de que muchas causas de las convulsiones y de la epilepsia son el resultado de una interrelación dinámica entre factores endógenos, factores epileptógenos y factores desencadenantes. El papel potencial de cada uno de ellos debe ser considerado minuciosamente cuando haya que decidir el tratamiento más adecuado para un paciente con convulsiones. Por ejemplo, la identificación de factores predisponentes (p. ej., antecedentes familiares de epilepsia) en un paciente con crisis febriles obligan a vigilarlo con más frecuencia y realizar una evaluación diagnóstica más agresiva. El hallazgo de una lesión epileptógena ayuda a calcular la recurrencia de la convulsión y la duración del tratamiento. Por último, la supresión o modificación de un factor desencadenante es un método más eficaz y seguro para prevenir futuras convulsiones que el uso preventivo de medicación anticonvulsiva.

Causas según la edad

En la práctica es útil tener en cuenta las etiologías de las convulsiones según la edad del paciente, puesto que la edad es uno de los factores más importantes que determina tanto la incidencia como las causas más probables de las convulsiones o de la epilepsia (cuadro 348-4*).* Son causas potenciales durante el *período neonatal* y la *primera infancia,* la encefalopatía hipóxico-isquémica, los traumatismos, las infecciones del SNC, las anomalías congénitas del SNC y los trastornos metabólicos. Los niños que nacen de madres que consumen sustancias neurotóxicas, como la cocaína, la heroína o el etanol, son propensos a sufrir convulsiones por abstinencia de drogas en los primeros días después del parto. La hipoglucemia y la hipocalcemia, que son en ocasiones complicaciones secundarias a lesiones perinatales, son también causas de convulsiones en el puerperio. Las convulsiones secundarias a errores congénitos del metabolismo suelen aparecer después de que el niño comienza a alimentarse de forma regular, generalmente dos o tres días después del parto. La carencia de piridoxina (vitamina B_6), una causa importante de convulsiones neonatales, se corrige con piridoxina. Las formas idiopáticas o hereditarias de las convulsiones neonatales benignas también aparecen en este período.

Cuadro 348-4. Causas de las convulsiones

Neonatos (<1 mes)	Hipoxia e isquemia perinatales
	Hemorragia intracraneal y traumatismos
	Infecciones agudas del SNC
	Trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, deficiencia de piridoxina)
	Abstinencia de drogas
	Trastornos del desarrollo
	Trastornos genéticos
Lactantes y niños (>1 mes y <12 años)	Convulsiones febriles
	Trastornos genéticos (metabólicos, degenerativos, síndromes epilépticos primarios)
	Infecciones del SNC
	Trastornos del desarrollo
	Traumatismos
	Idiopáticas
Adolescentes (12-18 años)	Traumatismos
	Trastornos genéticos
	Infecciones
	Tumores cerebrales
	Consumo de drogas
	Idiopáticas
Adultos jóvenes (18-35 años)	Traumatismos
	Abstinencia de alcohol
	Consumo de drogas
	Tumores cerebrales
	Idiopáticas
Otros adultos (>35 años)	Accidente cerebrovascular
	Tumores cerebrales
	Abstinencia alcohólica
	Trastornos metabólicos (uremia, insuficiencia hepática, anomalías electrolíticas, hipoglucemia)
	Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas del SNC
	Idiopáticas

Nota: SNC, sistema nervioso central.

Las convulsiones más frecuentes que aparecen *al final de la lactancia y al comienzo de la infancia* son las convulsiones febriles, que son convulsiones que se asocian a la fiebre, pero sin datos de infección del SNC ni otras causas definidas. La prevalencia total es de 3 a 5%, e incluso mayor en algunas partes del mundo, como en Asia. Los pacientes suelen tener antecedentes familiares de convulsiones febriles o de epilepsia. Las convulsiones febriles suelen aparecer entre los tres meses y los cinco años de edad, con un pico de incidencia entre los 18 y 24 meses. El caso típico es el de un niño que sufre una convulsión generalizada tónico-clónica durante una enfermedad febril en el contexto de una infección propia de la infancia, como una otitis media, una infección respiratoria o una gastroenteritis. Es más probable que la convulsión aparezca cuando sube la curva de temperatura (es decir, durante el primer día) más que cuando el curso de la enfermedad está ya avanzado. Una convulsión febril *simple* es un suceso aislado, breve y simétrico. Las crisis febriles *complejas* son las que tienen una actividad convulsiva repetida, duran más de 15 min o tienen signos focales. Una tercera parte aproximadamente de los pacientes con convulsiones febriles tendrá una recidiva, pero menos de 10% sufre tres o más episodios. Las recidivas son mucho más probables cuando la convulsión febril se produce en el primer año de vida. Las convulsiones febriles simples no se asocian con un aumento del riesgo de presentar epilepsia, mientras que las convulsiones febriles complejas tienen un riesgo de 2 a 5%; otros factores de riesgo son la presencia de deficiencias neurológicas previas y los antecedentes familiares de convulsiones no febriles.

La *infancia* es la edad en la que comienzan muchos de los síndromes epilépticos bien definidos. Algunos niños normales presentan convulsiones generalizadas tónico-clónicas idiopáticas sin otros signos que permitan encuadrarlas en síndromes específicos. La epilepsia del lóbulo temporal suele comenzar en la infancia y en ocasiones acompaña a una esclerosis temporal mesial (como parte del síndrome MTLE) o a otras anomalías focales como la disgenesia cortical. Otros tipos de convulsiones parciales, como las generalizadas secundarias, constituyen una manifestación más bien tardía de un trastorno del desarrollo, de una lesión adquirida, como los traumatismos craneales o las infecciones del SNC (sobre todo las encefalitis víricas) y ocasionalmente de un tumor del sistema nervioso central.

La *adolescencia* y el *comienzo de la edad adulta* constituyen un período de transición durante el cual los síndromes epilépticos idiopáticos o de base genética, como la JME y la epilepsia juvenil con ausencias, se hacen menos frecuentes, mientras que las epilepsias secundarias a las lesiones adquiridas del SNC comienzan a predominar. En los pacientes de este grupo de edad, las convulsiones son causadas por traumatismos craneales, infecciones del SNC (incluso infecciones parasitarias como la cisticercosis), tumores cerebrales, anomalías congénitas del SNC, consumo de drogas o abstinencia de alcohol.

En los adolescentes y los adultos los traumatismos craneales son una causa frecuente de epilepsia. La lesión craneal es producida por diversos mecanismos y la probabilidad de presentar epilepsia tiene una estrecha relación con la gravedad de la lesión. Un paciente con una herida craneal

penetrante, una fractura craneal deprimida, una hemorragia intracraneal, un coma postraumático prolongado o una amnesia postraumática, tiene de 40 a 50% de probabilidades de presentar epilepsia, mientras que un paciente con un traumatismo craneal cerrado y contusión cerebral presenta un riesgo de 5 a 25%. Las convulsiones recurrentes suelen aparecer en el plazo de un año después del traumatismo, aunque se conocen intervalos de hasta 10 años o más. En estudios controlados, los traumatismos craneales leves, definidos como una conmoción con amnesia o pérdida de conocimiento inferior a media hora, no se han asociado a un aumento del riesgo de epilepsia. Sin embargo, la mayoría de los epileptólogos conoce pacientes que presentan convulsiones parciales horas o días después de un traumatismo craneal leve y posteriormente presentan convulsiones crónicas del mismo tipo; tales casos representan ejemplos raros de epilepsia crónica secundaria a traumatismos craneales leves.

Las causas de las convulsiones en los *adultos de mayor edad* comprenden al accidente cerebrovascular, los traumatismos (incluso el hematoma subdural), los tumores del SNC y las enfermedades degenerativas. Los accidentes cerebrovasculares causan aproximadamente 50% de los casos nuevos de epilepsia en los pacientes mayores de 65 años. Las convulsiones agudas (es decir, las que se producen en el momento del accidente cerebrovascular) acompañan a los accidentes cerebrovasculares embólicos con una frecuencia mayor que a los hemorrágicos o trombóticos. Las convulsiones crónicas habitualmente aparecen meses o años después del suceso inicial y se asocian a todas las formas de accidentes cerebrovasculares.

Los trastornos metabólicos, como el desequilibrio electrolítico, la hipoglucemia o hiperglucemia, la insuficiencia renal y la hepática, producen convulsiones a cualquier edad, al igual que los trastornos endocrinos, los hematológicos, las vasculitis y muchas otras enfermedades isquémicas producen convulsiones durante un margen de edad muy amplio. También es sabido que una gran variedad de fármacos y de drogas desencadenan convulsiones (cuadro 348-5).

Cuadro 348-5. Fármacos y otras sustancias que pueden provocar convulsiones

Antimicrobianos y antivíricos
Betalactámicos y compuestos relacionados
Quinolonas
Aciclovir
Isoniazida
Ganciclovir
Anestésicos y analgésicos
Meperidina
Tramadol
Anestésicos locales

Inmunodepresores
Ciclosporina
OKT3 (anticuerpos monoclonales frente a células T)
Tacrolimo (FK-506)
Interferones
Psicotrópicos
Antidepresivos
Antipsicóticos
Litio
Medios de contraste radiográficos
Teofilina
Abstinencia de sedantes o hipnóticos
Alcohol
Barbitúricos
Benzodiazepinas
Consumo de drogas
Anfetaminas
Cocaína
Fenciclidina
Metilfenidato
Flumazenilo[a]

[a] En los pacientes con dependencia de las benzodiazepinas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mecanismos básicos

Mecanismos del inicio y propagación de las convulsiones

La actividad convulsiva parcial comienza en una zona muy restringida de la corteza cerebral y luego se propaga hacia las regiones colindantes, es decir, existe una fase de *inicio de la convulsión* y otra fase de *propagación de la convulsión.* La fase de inicio se caracteriza por dos sucesos concurrentes que tienen lugar en un grupo de neuronas: 1) descargas de potenciales de acción de alta frecuencia y 2) hipersincronización. La actividad de descarga está producida por una despolarización relativamente prolongada de la membrana neuronal debida a la entrada de calcio extracelular (Ca^{2+}), que provoca la apertura de los canales de sodio (Na^+) supeditada al voltaje, la entrada de Na^+ y la generación de potenciales de acción repetitivos. A continuación se produce un potencial de hiperpolarización mediado por los receptores del ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) o por los canales de potasio (K^+), según el tipo de célula. Las descargas sincronizadas de un número suficiente de neuronas producen en el EEG una punta.

En condiciones normales, la propagación de las descargas se evita gracias a una hiperpolarización normal y a la existencia de una región circundante de inhibición creada por las neuronas inhibidoras. Cuando la activación alcanza cierto nivel se produce un reclutamiento de las neuronas vecinas mediante distintos mecanismos. Las descargas repetitivas provocan los siguientes cambios: 1) un aumento del K^+ extracelular, que limita la extensión de la hiperpolarización y despolariza a las neuronas colindantes; 2) una acumulación de Ca^{2+} en las terminaciones presinápticas, potenciándose la liberación del neurotransmisor, y 3) una activación, inducida por la despolarización del subtipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) del receptor del aminoácido excitador, lo que produce una mayor entrada de Ca^{2+} y activación neuronal. El reclutamiento de un número suficiente de neuronas conduce a una pérdida de la inhibición circundante y a la propagación de la actividad convulsiva hacia áreas contiguas a través de conexiones corticales locales y hacia áreas más distantes a través de vías comisurales largas, como el cuerpo calloso.

La excitabilidad neuronal está controlada por muchos factores y por ello existen muchos mecanismos potenciales para alterar la propensión de una neurona a realizar descargas paroxísticas. Ejemplos de mecanismos *intrínsecos* de la neurona son los cambios en la conductancia de los canales iónicos, las respuestas características de los receptores de la membrana, el amortiguamiento del citoplasma, los sistemas de segundo mensajero y la expresión proteínica que

viene determinada por la transcripción, traducción y modificación postraducción de los genes. Entre los mecanismos *extrínsecos* a la neurona se encuentran los cambios en la cantidad o el tipo de neurotransmisores presentes en la sinapsis, la modulación de receptores mediante iones extracelulares y otras moléculas y las propiedades temporales y espaciales del flujo sináptico y no sináptico. Otras células diferentes a las neuronas, como los astrocitos y los oligodendrocitos, desempeñan también un papel importante en muchos de estos mecanismos.

Estos mecanismos explican algunas causas conocidas de convulsiones. Por ejemplo, la ingestión accidental de ácido domoico, que es un análogo del glutamato (el principal neurotransmisor excitador cerebral), produce convulsiones intensas mediante la activación directa de los receptores de los aminoácidos excitadores en todo el SNC. La penicilina reduce el umbral convulsivo en el ser humano y es un potente convulsivo en modelos experimentales; disminuye la inhibición al antagonizar los efectos del GABA y de su receptor. Los mecanismos básicos de otros factores desencadenantes de convulsiones, como la privación de sueño, la fiebre, la abstinencia de alcohol, la hipoxia y las infecciones no se conocen tan bien, pero supuestamente conllevan alteraciones similares de la excitabilidad neuronal. De igual forma, los factores endógenos que determinan el umbral de convulsión de una persona también están relacionados con estas propiedades.

El conocimiento de los mecanismos responsables del inicio y de la propagación de gran parte de las convulsiones generalizadas (tónico-clónicas, mioclónicas y atónicas) es aún muy rudimentario y refleja el limitado conocimiento que tenemos sobre la conectividad del cerebro en determinados sistemas. Sabemos mucho más sobre el origen de las descargas generalizadas de punta-onda de las crisis de ausencia. Estas descargas parecen estar relacionadas con los ritmos oscilatorios que se generan normalmente durante el sueño en los circuitos que conectan el tálamo y la corteza cerebral. Este comportamiento oscilatorio supone una interrelación entre los receptores del $GABA_B$, los canales del Ca^{2+} del tipo T y los canales del K^+ localizados dentro del tálamo. Los estudios farmacológicos indican que la modulación de estos receptores y canales induce crisis de ausencia y existen teorías sobre la participación de ciertas mutaciones en los componentes de este sistema en las ausencias de tipo genético.

Mecanismos de la epileptogénesis

El término "epileptogénesis" se refiere a la transformación de una red neuronal normal en una que es hiperexcitable de forma crónica. Por ejemplo, suele existir un intervalo de meses o años entre una lesión inicial del SNC, como un traumatismo, un accidente cerebrovascular o una infección y la aparición de la primera convulsión. Parece ser que la lesión inicia un proceso que gradualmente disminuye el umbral de convulsión en la región afectada hasta que se produce una convulsión espontánea. En muchas formas idiopáticas y genéticas de epilepsia, la epileptogénesis parece estar determinada por factores que regulan el desarrollo.

Los estudios anatomopatológicos del hipocampo de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal han sugerido que algunas formas de epileptogénesis guardan relación con *cambios estructurales en*

las redes neuronales. Por ejemplo, muchos pacientes con el síndrome de MTLE presentan una pérdida muy selectiva de neuronas que se cree contribuye a la inhibición de las principales neuronas excitadoras de la circunvolución dentada. Existen también pruebas de que, en respuesta a la pérdida de neuronas, se produce una reorganización o "brote" de las neuronas supervivientes en una forma que afecta a la excitabilidad de la red neuronal. Algunos de estos cambios se observan en modelos experimentales de convulsiones eléctricas prolongadas o en lesiones cerebrales traumáticas. De este modo una lesión inicial, como un traumatismo craneal, origina cambios estructurales en una región muy delimitada que producirán una hiperexcitabilidad local. La hiperexcitabilidad local produce mayores cambios estructurales, que evolucionan con el tiempo hasta que la lesión focal produce convulsiones clínicamente evidentes. Modelos similares han proporcionado también pruebas de la existencia de alteraciones a largo plazo en las *propiedades bioquímicas e intrínsecas de las células* dentro de la red neuronal así como las alteraciones crónicas de la función del receptor del glutamato.

Causas genéticas de epilepsia

La identificación de las mutaciones genéticas que se asocian a diferentes síndromes epilépticos ha supuesto el avance reciente más importante en la investigación de la epilepsia (cuadro 348-2). Hasta la fecha, todas las mutaciones que se han identificado son responsables de formas poco frecuentes de epilepsia, pero han aportado importantes avances de carácter conceptual. Por ejemplo, parece ser que muchas de las epilepsias hereditarias idiopáticas (es decir, las formas relativamente "puras" de epilepsia en las que las convulsiones constituyen la anomalía fenotípica y la estructura y la función cerebrales son, por lo demás, normales) se deben a mutaciones que afectan a la función de los canales iónicos. Estos síndromes son, por tanto, parte del gran grupo de "canalopatías" que provocan trastornos paroxísticos como arritmias cardíacas, ataxia episódica, parálisis periódica y jaqueca hemipléjica familiar. Por el contrario, las mutaciones genéticas que se observan en las epilepsias sintomáticas (es decir, en los trastornos en los que junto con las convulsiones coexisten otras anomalías neurológicas como por ejemplo la alteración cognitiva) se asocian con vías relacionadas con el desarrollo del SNC o la homeostasia neuronal. Actualmente, la identificación de los genes de susceptibilidad, responsables de las formas más frecuentes de epilepsia idiopática constituye todo un reto.

Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos

Al parecer, los fármacos antiepilépticos actúan bloqueando el inicio o la propagación de las convulsiones. En este fenómeno participan diversos mecanismos y la mayor parte de los fármacos posee mecanismos de acción múltiples; entre ellos, la inhibición de los potenciales de acción supeditados al Na^+ actuando según la frecuencia (p. ej., la fenitoína, la carbamazepina, el topiramato y la zonisamida), la inhibición de los canales del Ca^{2+} supeditados al voltaje (fenitoína), la disminución de la liberación de glutamato (lamotrigina), la potenciación de la función de los receptores del GABA (benzodiazepinas y barbitúricos) y el aumento de la disponibilidad del GABA (ácido valproico, gabapentina, tiagabina). Los dos fármacos más eficaces para las crisis de

ausencia, la etosuximida y el ácido valproico, probablemente actúan inhibiendo los canales del Ca^{2+} de tipo T en las neuronas talámicas.

En contraste con el número relativamente alto de fármacos antiepilépticos que atenúan la actividad convulsiva, no existen actualmente fármacos para prevenir en los seres humanos la formación de un foco convulsivo después de una lesión del SNC. El posible desarrollo de tales fármacos "antiepileptógenos" proporcionaría un medio importante para prevenir la aparición de epilepsia después de lesiones como los traumatismos craneales, los accidentes cerebrovasculares y las infecciones del sistema nervioso central.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

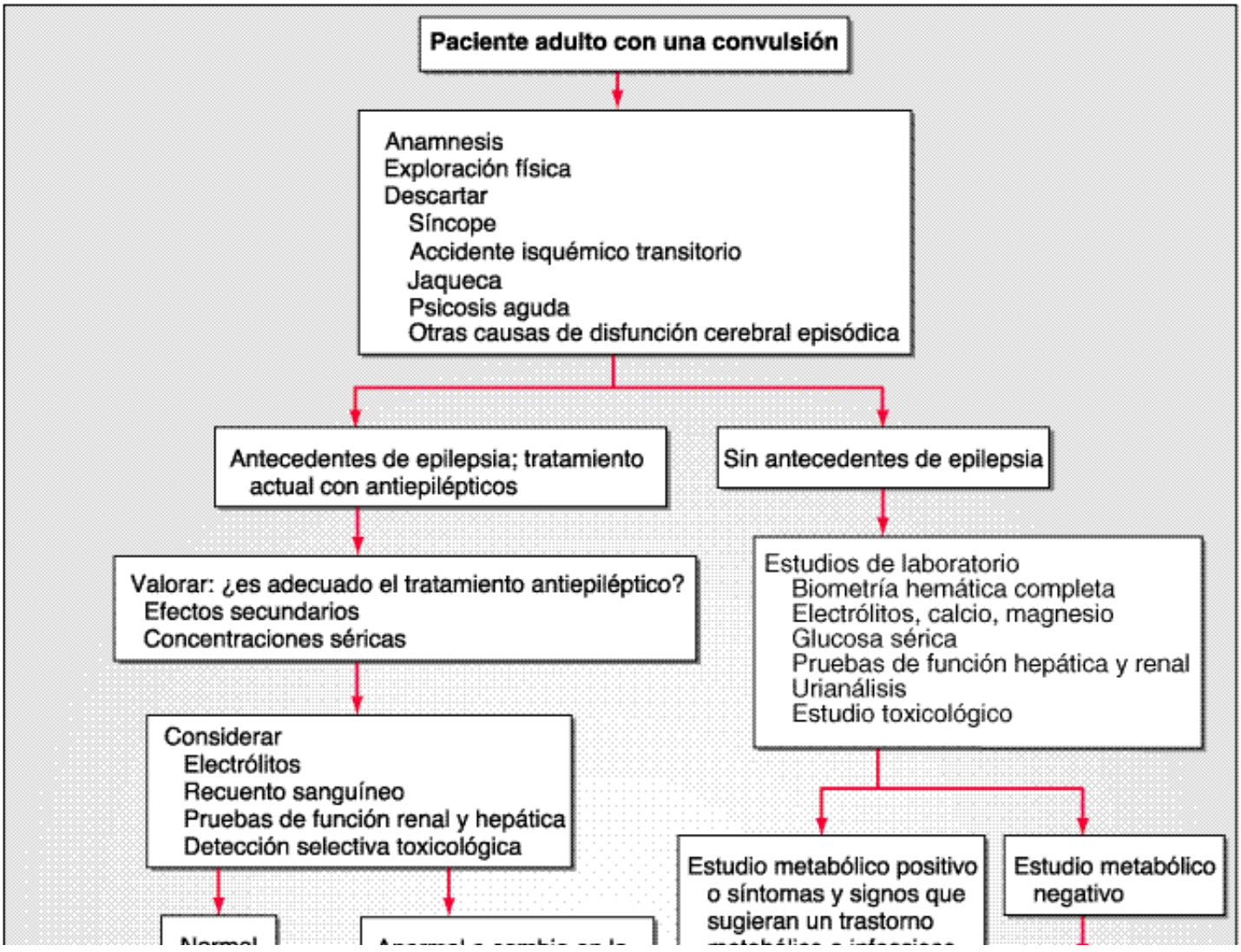
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

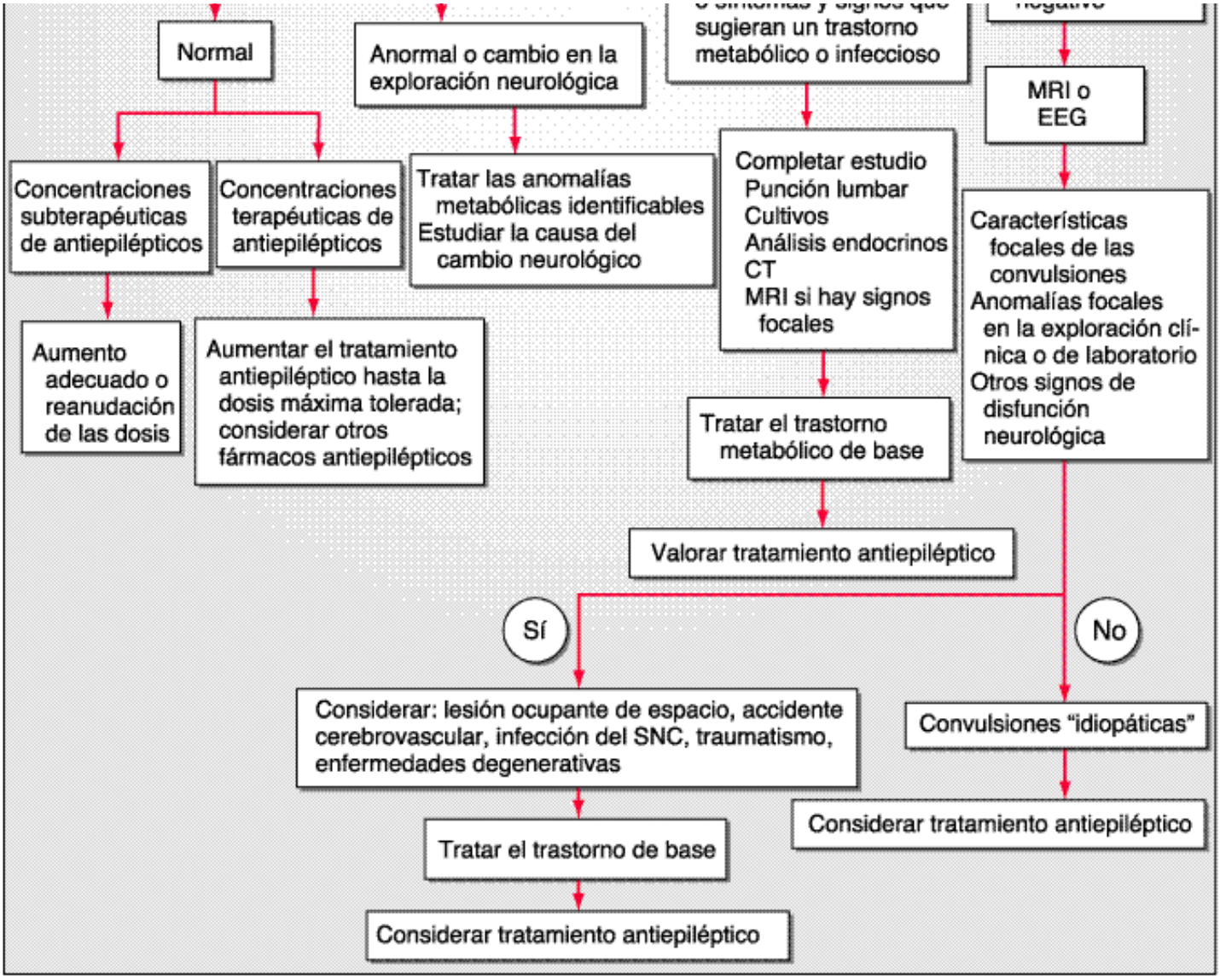
Valoración del paciente con una convulsión

Cuando atendemos a un paciente que acaba de sufrir una convulsión, lo primero es el control de los signos vitales, el soporte respiratorio y cardiovascular y el tratamiento de las convulsiones, si reaparecen (véase "Tratamiento" más adelante en este capítulo). Los trastornos que ponen en peligro la vida, como las infecciones del SNC, los trastornos metabólicos o la intoxicación por fármacos o drogas, se deben identificar y tratar adecuadamente.

Cuando el paciente no presenta un cuadro agudo, la evaluación se dirigirá en principio a averiguar antecedentes de convulsiones previas (fig. 348-2). Si se trata de la primera convulsión del paciente, se pondrá atención en: 1) aclarar si el episodio referido ha sido una convulsión y no otro suceso paroxístico, 2) determinar la causa de la convulsión identificando los factores de riesgo y los desencadenantes y 3) decidir si es necesario un tratamiento anticonvulsivo además de tratar cualquier otra enfermedad subyacente.

FIGURA 348-2.





Valoración del paciente adulto que ha sufrido una convulsión. CT, tomografía computadorizada; MRI, imágenes por resonancia magnética; EEG, electroencefalograma; SNC, sistema nervioso central.

En el paciente con convulsiones previas o antecedentes conocidos de epilepsia, la valoración se dirigirá hacia: 1) la identificación de la causa subyacente y los factores desencadenantes y 2) valorar si el tratamiento actual del paciente es el adecuado.

Anamnesis y exploración física

El objetivo primario es saber si el fenómeno en cuestión fue realmente convulsivo. Es esencial el interrogatorio detallado, dado que *en muchos casos el diagnóstico de una convulsión se basa sólo en el cuadro clínico, es decir, los datos de la exploración y de estudios de laboratorio suelen ser normales.* Las preguntas deben orientarse hacia los síntomas que ocurrieron antes del episodio, durante el mismo y después de acaecido, para diferenciar así una convulsión, de otros fenómenos paroxísticos (véase "Diagnóstico diferencial de las convulsiones" más adelante en este capítulo). Las convulsiones suelen aparecer fuera del hospital y la persona quizá no se percate de las fases ictal y posictal inmediata; en estos casos habrá que entrevistar a los testigos del hecho.

La anamnesis deberá enfocarse también sobre los factores de riesgo y los desencadenantes. Entre los factores que predisponen a padecer convulsiones se encuentran el antecedente de convulsiones febriles, las auras o convulsiones breves no reconocidas como tales y los antecedentes familiares de epilepsia. Deben identificarse los factores epileptógenos, como el haber padecido previamente un traumatismo craneal, un accidente

cerebrovascular, un tumor o una malformación vascular. En los niños, una detallada valoración de las etapas del desarrollo proporciona la pista de una enfermedad subyacente del SNC. También es importante identificar los factores desencadenantes, como la privación de sueño, las enfermedades generalizadas, los trastornos electrolíticos o metabólicos, las infecciones agudas, los fármacos que disminuyen el umbral epileptógeno (cuadro 348-5) o el consumo de alcohol o de drogas.

La exploración física general comprende la búsqueda de signos de infección o de enfermedades generales. Una exploración minuciosa de la piel revela una serie de signos de trastornos neurocutáneos, como esclerosis, nefropatía o hepatopatía crónicas. El hallazgo de una organomegalia indica la presencia de una enfermedad metabólica de almacenamiento y asimetría de las extremidades despierta la sospecha de una lesión cerebral que ocurrió en las primeras fases del desarrollo. Debe buscarse la presencia de signos de traumatismo craneal y de consumo de alcohol o de drogas. La auscultación del corazón y de las arterias carótidas permite identificar anomalías que predisponen a padecer un accidente cerebrovascular.

Todos los pacientes requieren una exploración neurológica completa, con especial énfasis en la búsqueda de signos de una lesión cerebral hemisférica (cap. 346). Un estudio minucioso del estado mental (que abarca a la memoria, el lenguaje y el pensamiento abstracto) puede sugerir la presencia de lesiones en los lóbulos parietal, temporal o en la parte anterior del frontal. La exploración de los campos visuales ayudará a detectar lesiones en el nervio óptico y en los lóbulos occipitales. Las pruebas de la función motora, como la desviación en pronación, los reflejos de estiramiento muscular, la marcha y la coordinación, pueden sugerir la presencia de lesiones en la corteza motora (frontal) y la exploración de la sensibilidad cortical (p. ej., la estimulación doble simultánea) puede detectar lesiones de la corteza parietal.

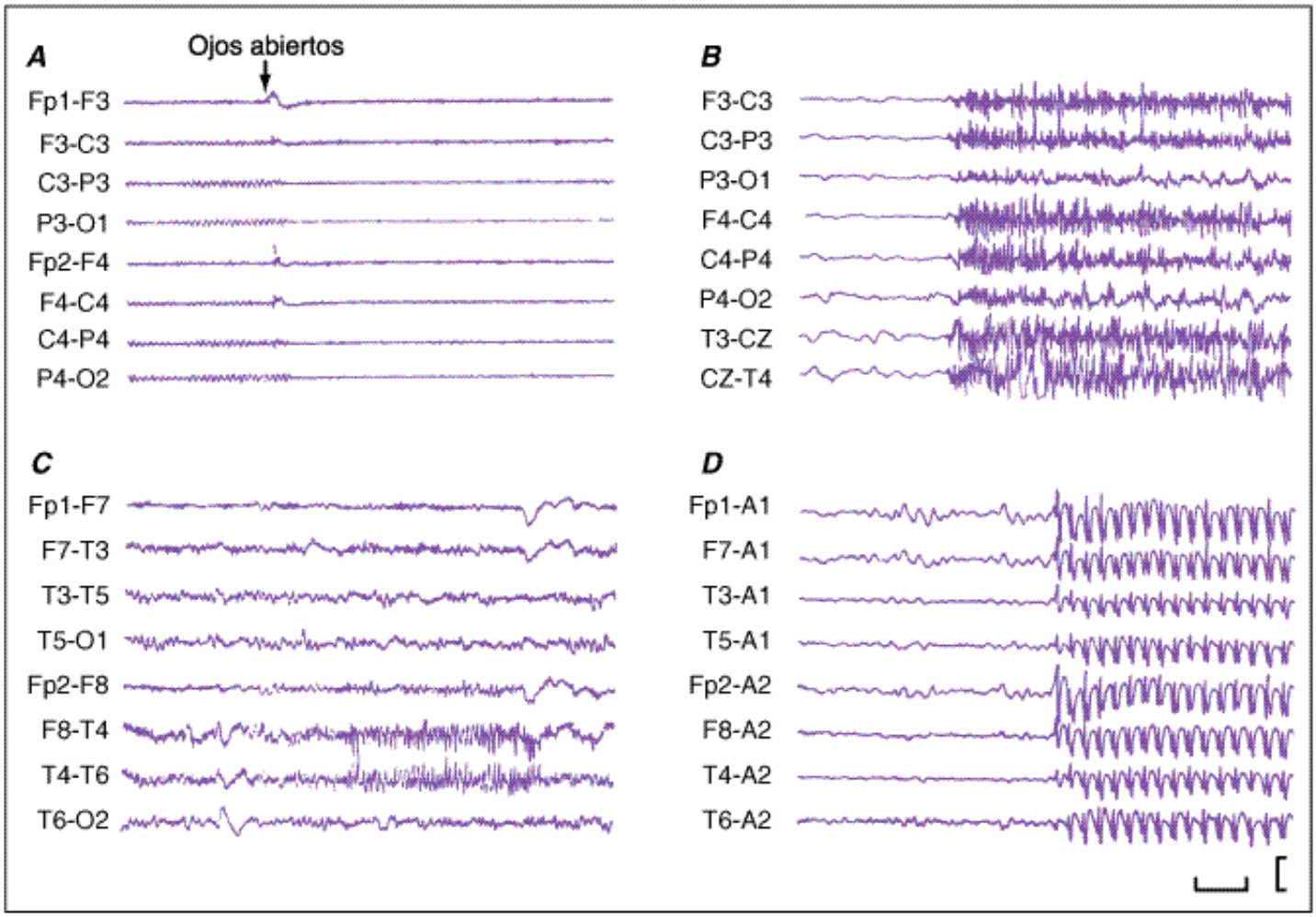
Pruebas de laboratorio

Los análisis de rutina están indicados para identificar las causas metabólicas más frecuentes de convulsiones, como son las alteraciones de los electrólitos, la glucosa, el calcio o el magnesio y la enfermedad hepática o renal. En todos los pacientes pertenecientes a determinados grupos de riesgo debe realizarse un análisis toxicológico en sangre y orina, sobre todo cuando no se ha identificado ningún factor desencadenante. La punción lumbar está indicada si existe alguna sospecha de meningitis o encefalitis y es obligatoria en todos los pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), incluso en ausencia de síntomas o signos sugestivos de infección.

Electroencefalografía

Es importante valorar por medio de un EEG, tan pronto como sea posible, a todo paciente que tenga un posible cuadro convulsivo. El EEG mide la actividad eléctrica del encéfalo registrándola por medio de electrodos colocados en el cuero cabelludo. La diferencia de potencial entre pares de electrodos es amplificada y mostrada en un monitor de computadora, un osciloscopio o en papel. Las características del EEG normal dependen de la edad del paciente y de su nivel de conciencia. La actividad registrada representa los potenciales sinápticos en neuronas piramidales de orientación vertical en la corteza cerebral y se caracteriza por su frecuencia. En el adulto normal y consciente que está acostado tranquilamente con los ojos cerrados, se identifica en el EEG un ritmo alfa de 8 a 13 Hz, mezclado con una cantidad variable de actividad beta más rápida y generalizada (>13 Hz), cuadro que se atenúa cuando se abren los ojos (fig. 348-3). Durante la somnolencia también hay atenuación del ritmo alfa; con el sueño superficial, la actividad se hace más lenta en los rangos theta (4 a 7 Hz) y delta (<4 Hz).

FIGURA 348-3.



A. EEG normal en que se observa un ritmo alfa de 9 Hz situado en sentido posterior, que disminuye al abrir los ojos. *B.* Comienzo de una convulsión tónica en que se advierte una actividad de espigas repetitiva y generalizada de comienzo sincrónico en ambos hemisferios. *C.* Andanada de espigas repetitivas en la región temporal derecha durante un episodio clínico que sugiere una convulsión parcial compleja. *D.* Actividad de espigas-ondas de 3-Hz generalizada, que surge de manera sincrónica en ambos hemisferios durante un episodio de ausencia. Calibración horizontal: 1S; calibración vertical: 200 μV en A y C, 400 μV en *B* y 750 μV en *D*. Los sitios de colocación de electrodos se indican en la izquierda de cada conjunto con arreglo al sistema 10:20 internacional. A, lóbulo de oreja; C, central; F, frontal; Fp, frontopolar; P, parietal; T, temporal; O occipital. Los sitios de colocación en la derecha están indicados por números pares y los de la izquierda por números nones y los de la línea media por la letra Z. [Con autorización de *MJ Aminoff (ed): Electrodiagnosis in Clinical Neurology, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1999.*]

La mejor forma de registrar un EEG es con varias disposiciones de electrodos (montajes) a su vez y las técnicas de activación se realizan en un intento de desencadenar anormalidades. Estas técnicas comprenden a la hiperventilación (durante 3 o 4 min), la estimulación fótica, el sueño y la privación del sueño en la noche anterior a la sesión de registro.

Al evaluar a la persona en quien se sospecha epilepsia, es posible hacer el diagnóstico por la presencia de *actividad convulsiva electrográfica* durante el hecho, es decir, la actividad rítmica, repetitiva y anormal que tiene comienzo y terminación repentinos. Sin embargo, la ausencia de actividad convulsiva en el electroencefalograma no descarta la posibilidad de un cuadro convulsivo ya que las convulsiones simples o completas pueden originarse en una región de la corteza que no esté dentro del radio de los electrodos. Los trazos del EEG siempre son anormales durante las convulsiones tónico-clónicas generalizadas. En forma típica, las convulsiones son poco frecuentes e impredecibles, por lo que a menudo es imposible practicar un EEG

durante un hecho clínico. La vigilancia (monitoreo) continua durante períodos largos en unidades de telemetría de vídeo-EEG en sujetos hospitalizados o el uso de equipo portátil para registro continuo en cassettes durante 24 h o más en individuos ambulatorios, ha facilitado la captura de los elementos electrofisiológicos que acompañan a los hechos clínicos.

El EEG también es útil en el período interictal al detectar algunas anormalidades que refuerzan el diagnóstico de epilepsia. La *actividad epileptiforme* consiste en andanadas de descargas anormales que contienen espigas u ondas con pico. La presencia de actividad epileptiforme no es específica de la epilepsia, pero muestra una prevalencia mucho mayor en sujetos epilépticos que en individuos normales. Sin embargo, incluso en la persona con epilepsia diagnosticada, puede ser normal hasta en 60% del EEG inicial interictal. Por lo tanto, en muchos casos es imposible realizar por medio de EEG el diagnóstico de epilepsia.

El EEG también se utiliza para clasificar los trastornos convulsivos y seleccionar los fármacos anticonvulsivos. Por ejemplo, la actividad episódica y generalizada en punta-onda suele observarse en individuos con el típico mal de ausencia y también se observa en otros síndromes de epilepsia generalizada. Las descargas epileptiformes interictales focales reforzarán el diagnóstico de un trastorno de epilepsia parcial como la del lóbulo temporal o la de lóbulos frontales y ello depende del sitio en que se originan dichas descargas.

El EEG común registrado en el cuero cabelludo utiliza también para evaluar el pronóstico de los cuadros convulsivos; en términos generales, los trazos normales equivalen a un mejor pronóstico, en tanto que la actividad anormal de fondo o la epileptiforme profusa sugiere mal pronóstico. Por desgracia, el EEG no ha sido útil para identificar a los pacientes con cuadros predisponentes, como la lesión craneoencefálica o un tumor cerebral, que terminarán por mostrar epilepsia, porque en esas circunstancias suele detectarse actividad epileptiforme, hayan ocurrido o no las crisis convulsivas.

Imagenología cerebral

Todos los pacientes con convulsiones de comienzo reciente deben someterse a un estudio imagenológico para determinar si existe una anomalía estructural subyacente responsable de las convulsiones. La única posible excepción a esta regla, son los niños con antecedentes claros y una exploración sugestiva de trastorno convulsivo generalizado benigno, como una epilepsia de ausencias. La MRI es superior a la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) para la detección de lesiones cerebrales asociadas a la epilepsia. En algunos casos, la MRI identifica lesiones como tumores, malformaciones vasculares u otros procesos patológicos que exigen un tratamiento inmediato. La utilización de las nuevas técnicas de MRI, como la de recuperación por inversión con atenuación de los líquidos (*fluid-attenuated inversion recovery*, FLAIR) ha aumentado la sensibilidad para detectar anomalías en la estructura cortical, como la atrofia del hipocampo, que se asocia a la esclerosis temporal mesial y las anomalías de la migración neuronal cortical. En estos casos, los hallazgos no hacen necesario un tratamiento inmediato, pero proporcionan una explicación de las convulsiones del paciente y subrayan la necesidad de un tratamiento anticonvulsivo crónico o de una posible resección quirúrgica.

En el paciente en quien se sospecha una infección o una lesión ocupativa del SNC, debe realizarse una CT urgente cuando no sea posible realizar con rapidez una MRI. No obstante, suele ser adecuado realizar un estudio de MRI posterior al primer estudio. Las técnicas de imagen funcional, como la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) y la tomografía computadorizada por emisión de fotón único (*single photon emission computed tomography*, SPECT) se utilizan también para evaluar a pacientes con convulsiones refractarias al tratamiento médico (véase más adelante en este capítulo).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico diferencial de las convulsiones

Los trastornos que simulan convulsiones se enumeran en el cuadro 348-6. En gran parte de los casos, las convulsiones se distinguen de éstos y otros trastornos si prestamos atención a los antecedentes y las pruebas de laboratorio relevantes. Algunas veces, para obtener un diagnóstico correcto son necesarias otras pruebas adicionales como la monitorización con vídeo-EEG, los estudios de sueño, la prueba de la mesa inclinada o los estudios electrofisiológicos cardíacos. Se estudian a continuación dos de los síndromes más frecuentes del diagnóstico diferencial.

Cuadro 348-6. Diagnóstico diferencial de las convulsiones

Síncope
Síncope vasovagal
Arritmia cardíaca
Valvulopatía cardíaca
Insuficiencia cardíaca
Hipotensión ortostática
Trastornos psicológicos
Convulsión psicógena
Hiperventilación
Crisis de pánico
Trastornos metabólicos
Lapsos de memoria etílicos
Delirium tremens
Hipoglucemia
Hipoxia
Fármacos psicoactivos (p. ej., alucinógenos)
Jaqueca
Jaqueca contusional
Jaqueca basilar

Accidente isquémico transitorio (TIA)
TIA basilar
Trastornos del sueño
Narcolepsia/cataplejía
Mioclonías benignas del sueño
Trastornos del movimiento
Tics
Mioclonías no epilépticas
Coreoatetosis paroxística
Trastornos especiales de los niños
Episodios de contención de la respiración
Jaqueca con dolor abdominal recidivante y vómitos cíclicos
Vértigo paroxístico benigno
Apnea
Terrores nocturnos
Sonambulismo

Nota: TIA, accidente isquémico transitorio (*transient ischemic attack*).

Síncope

(véase también el cap. 20) El problema diagnóstico más frecuente es distinguir entre una convulsión generalizada y un síncope. Las observaciones del propio paciente o de los testigos ayudan a distinguir los dos procesos y se enumeran en el cuadro 348-7. Serían característicos de una convulsión la presencia de un aura, la cianosis, la pérdida de la conciencia, las manifestaciones motoras que duren más de 30 s, la desorientación posictal, los dolores musculares y la somnolencia. Por el contrario, es más probable que se trate de un síncope si el episodio ha sido provocado por un dolor agudo o por ansiedad o si se ha producido inmediatamente después de levantarse de la posición de decúbito o sentado. Los pacientes que han sufrido un síncope suelen describir una transición entre el estado normal de conciencia y la pérdida de conocimiento muy estereotipada, que comprende debilidad, sudoración, náuseas y visión en túnel, sufriendo a continuación una pérdida de conocimiento relativamente breve. La cefalea o la incontinencia suelen sugerir una convulsión, pero algunas veces también acompañan a un síncope. Es frecuente que al inicio de un síncope exista un período breve (1 a 10 s) de actividad motora convulsiva, sobre todo si el paciente permanece de pie después del desvanecimiento (p. ej., en el sillón de un dentista) y por ello sufre una disminución sostenida de la perfusión cerebral. En raras ocasiones un síncope induce una convulsión tónico-clónica completa. En tales casos, la evaluación debe dirigirse tanto a la causa del síncope como a la posibilidad de que el paciente sea propenso a padecer convulsiones recurrentes.

Cuadro 348-7. Características clínicas de una convulsión tónico-clónica generalizada en comparación con un síncope

Características	Convulsión	Síncope
Factores desencadenantes inmediatos	Generalmente ninguno	Estrés emocional, maniobra de Valsalva, hipotensión ortostática, causa cardíaca
Síntomas premonitorios	Ninguno o un aura (p. ej., un olor extraño)	Debilidad, náuseas, sudoración profusa, visión en túnel
Postura al comienzo	Variable	Generalmente erecta
Transición a la inconsciencia	Suele ser inmediata	Gradual durante segundos[a]
Duración de la pérdida de conocimiento	Minutos	Segundos
Duración de los movimientos tónico-clónicos	30-60 s	Nunca más de 15 s
Aspecto de la cara durante el episodio	Cianosis, espuma por la boca	Palidez
Desorientación y somnolencia posterior	Muchos minutos a horas	<5 min
Dolores musculares posteriores	Frecuentes	Algunas veces
Mordedura de la lengua	Algunas veces	Raramente
Incontinencia	Algunas veces	Algunas veces
Cefalea	Algunas veces	Raramente

[a] Puede ser brusca con ciertas arritmias cardíacas.

Convulsiones psicógenas

Las convulsiones psicógenas son comportamientos de naturaleza no epiléptica que simulan convulsiones y que forman parte de una reacción de conversión causada por un estrés psicológico. Ciertos comportamientos, como los giros de la cabeza de lado a lado, los movimientos amplios y asimétricos de sacudidas de las extremidades, los movimientos de agitación de las cuatro extremidades sin pérdida de conocimiento, los movimientos de empuje con la pelvis y el gritar o hablar durante el episodio se asocian más frecuentemente a las convulsiones psicógenas que a las epilépticas. Las convulsiones psicógenas suelen durar más que las epilépticas y aparecer y desaparecer en minutos u horas. Sin embargo, en ocasiones resulta difícil realizar la distinción basándose sólo en los datos clínicos, existiendo numerosos ejemplos de diagnósticos erróneos realizados por epileptólogos experimentados. Esto es especialmente cierto para las convulsiones psicógenas que simulan convulsiones parciales complejas ya que el comportamiento de las convulsiones parciales complejas (sobre todo las que tienen su origen en el lóbulo frontal) son extremadamente raras y el EEG de superficie habitual puede ser normal en ambos casos. Cuando las observaciones clínicas no son diagnósticas, el control con vídeo-EEG suele ser de utilidad. Las

convulsiones tónico-clónicas generalizadas siempre producen marcadas anomalías en el EEG durante y después de la convulsión. Cuando se sospecha de convulsiones parciales complejas con origen en el lóbulo temporal es necesario ubicar los otros en otros sitios del cuero cabelludo para situar el origen (p. ej., electrodos esfenoidales). En la diferenciación entre convulsiones psicógenas y convulsiones orgánicas es útil medir la concentración sérica de prolactina, ya que la mayor parte de las convulsiones generalizadas y muchas de las convulsiones parciales complejas se acompañan de elevación de la prolactina sérica (en los 30 min siguientes al período posictal), mientras que en las convulsiones psicógenas esto no ocurre. El diagnóstico de convulsiones psicógenas no excluye un diagnóstico concurrente de epilepsia ya que con frecuencia ambos coexisten.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El tratamiento de un paciente con un trastorno convulsivo es casi siempre multimodal y comprende el tratamiento de los procesos subyacentes que causan o contribuyen a las convulsiones, el evitar los factores desencadenantes, la supresión de las convulsiones recurrentes mediante tratamiento preventivo con fármacos antiepilépticos o cirugía y la orientación de diversos factores sociales y psicológicos. El plan de tratamiento debe ser individualizado, teniendo en cuenta los distintos tipos y causas de convulsiones, así como las diferencias en cuanto a eficacia y toxicidad de los fármacos antiepilépticos en cada paciente. En casi todos los casos un neurólogo con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe diseñar y supervisar el cumplimiento del plan terapéutico, además, los pacientes que sufren una epilepsia refractaria o aquéllos que requieren varios antiepilépticos deben permanecer bajo la atención periódica de un neurólogo.

Tratamiento de los procesos subyacentes

Si la única causa de una convulsión es un trastorno metabólico, como una anomalía de los electrólitos o de la glucosa séricos, el tratamiento debe dirigirse a revertir el problema metabólico y a prevenir su recidiva. Generalmente, el tratamiento con fármacos antiepilépticos no es necesario, a menos que el trastorno metabólico no pueda corregirse rápidamente y el paciente corra el riesgo de sufrir más convulsiones. Si la causa aparente de una convulsión ha sido una medicación (p. ej., la teofilina) o el consumo de una droga (p. ej., cocaína), el tratamiento más adecuado es la supresión de la sustancia y no es necesaria la medicación antiepiléptica a menos que aparezcan nuevas convulsiones.

Las convulsiones originadas por una lesión estructural del SNC, como un tumor cerebral, una malformación vascular o un absceso cerebral, no siempre recurren después de corregir la lesión de fondo. Sin embargo, a pesar

de extirpar la lesión estructural, existe el riesgo de que el foco convulsivo permanezca en el tejido circundante o que aparezca *de novo*, como resultado de una gliosis y otros procesos inducidos por la cirugía, la radioterapia u otros tratamientos. Por estos motivos, a la mayoría de los pacientes se les mantiene con medicación antiepiléptica al menos un año, retirando la medicación sólo si el paciente ha estado libre de convulsiones. Si las convulsiones son resistentes a la medicación, el paciente puede beneficiarse de la resección quirúrgica de la región cerebral epileptógena (véase más adelante en este capítulo).

Evitar los factores desencadenantes

Lamentablemente, se conoce poco acerca de los factores que determinan cuándo va a ocurrir una convulsión en un paciente con epilepsia. Algunos pacientes son capaces de identificar situaciones concretas que parecen disminuir su umbral a las convulsiones; estas situaciones deben evitarse. Por ejemplo, a un paciente que tiene convulsiones con relación a la privación de sueño hay que aconsejarle que mantenga un horario normal de sueño. Muchos pacientes refieren una asociación entre la ingesta de alcohol y sus convulsiones, por lo que hay que insistirles en que modifiquen su hábito de bebida. En algunos pocos pacientes las convulsiones están inducidas por estímulos muy específicos, como un monitor de videojuegos, la música o la voz de una persona ("epilepsia refleja"). Si existe una relación entre el estrés y las convulsiones es de utilidad recurrir a las técnicas de relajación como el ejercicio físico, la meditación o el consejo de un especialista.

Tratamiento con fármacos antiepilépticos

En la mayoría de los pacientes con epilepsia los fármacos antiepilépticos constituyen la base del tratamiento. La finalidad es prevenir completamente las convulsiones sin producir efectos secundarios indeseables, preferiblemente con un solo medicamento y con una dosificación que al paciente le resulte fácil seguir. El tipo de convulsión es un factor importante cuando se elabora el plan de tratamiento ya que algunos fármacos antiepilépticos presentan acciones diferentes frente a los distintos tipos de convulsiones. No obstante, existe superposición entre muchos fármacos antiepilépticos, por lo que con frecuencia la elección depende más de exigencias del paciente, como la presencia de efectos secundarios.

CUÁNDO COMENZAR EL Tratamiento CON LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

El tratamiento con fármacos antiepilépticos debe comenzarse en todo paciente con convulsiones recurrentes de etiología desconocida o con una causa conocida que no puede corregirse. Existe controversia sobre

cuándo empezar el tratamiento en un paciente que ha sufrido una sola convulsión. Los pacientes que hayan sufrido una sola convulsión deben ser tratados si ésta se debe a una lesión ya identificada, como un tumor, una infección o un traumatismo del SNC y si existen signos in-equívocos de que la lesión es epileptógena. El riesgo de recidiva en un paciente con una convulsión aparentemente no provocada o idiopática es incierto, con estimaciones que varían desde 31 a 71% en los primeros 12 meses después de la primera convulsión. Esta incertidumbre proviene de las diferencias entre tipos de convulsiones y etiologías de los diferentes estudios epidemiológicos publicados. Los factores de riesgo que se asocian con convulsiones recidivantes y que están admitidos de forma general son los siguientes: 1) exploración neurológica anormal, 2) convulsiones que se presentan como *status* epiléptico, 3) parálisis posictal de Todd, 4) antecedentes familiares frecuentes de convulsiones y 5) EEG anormal. La mayoría de los pacientes que tienen uno o más factores de riesgo debe recibir tratamiento. También influye en la decisión de comenzar o no el tratamiento con fármacos el tipo de trabajo del paciente o si tiene que conducir. Por ejemplo, un paciente que ha sufrido una sola convulsión idiopática y cuyo trabajo es conducir un vehículo quizá prefiera tomar fármacos antiepilépticos a correr el riesgo de que se repita la convulsión y le sea retirado el permiso de conducir.

SELECCIÓN DE ANTIEPILÉPTICOS

Los antiepilépticos que se distribuyen en Estados Unidos se enumeran en el cuadro 348-8 y las características farmacológicas principales de los productos más usados figuran en el cuadro 348-9. Otros fármacos como fenilhidantoína, ácido valproico, carbamazepina y etosuximida son frecuentemente utilizados como tratamiento de primera línea en casi todos los trastornos epilépticos, porque han sido tan eficaces y son más baratos que los medicamentos de introducción reciente. Muchos de estos nuevos fármacos, que han aparecido en los últimos 10 años, se utilizan como terapia aditiva o alternativa.

Cuadro 348-8. Selección de los antiepilépticos

	Epilepsia generalizada primaria tónico-clónica	Crisis parciales[a]	Mal de ausencia	Mal de ausencia atípica, crisis mioclónicas y atónicas
Primera línea	Ácido valproico	Carbamazepina	Ácido valproico	Ácido valproico
	Lamotrigina	Fenilhidantoína	Etosuximida	
		Lamotrigina		
		Ácido valproico		
Alternativas	Fenilhidantoína	Topiramato[b]	Lamotrigina	Lamotrigina
	Carbamazepina	Levetiracetam[b]	Clonazepam	Topiramato[b]
	Topiramato[b]	Tiagabina[b]		Clonazepam
	Zonisamida[b]	Zonisamida[b]		Felbamato
	Felbamato	Gabapentina[b]		
	Primidona	Primidona		
	Fenobarbital	Fenobarbital		

[a] Incluye convulsiones generalizadas de manera secundaria, parciales complejas y parciales simples.

[b] Como terapia complementaria.

Cuadro 348-9. Fármacos antiepilépticos de uso habitual

						Efectos secundarios		
Nombre genérico	**Nombre comercial**	**Indicación principal**	**Dosificación habitual e intervalo de las dosis**	**Vida media**	**Rango terapéutico**	**Neurológicos**	**Generales**	**Interacción con otros fármacos**
Fenitoína (difenilhidantoína)	Dilantin	Tónico-clónicas (gran mal)	300-400 mg/día (3-6 mg/kg en adultos; 4-8 mg/kg en niños) cada 12-24 h	24 h (gran variación, supeditados a la dosis)	10-20 μg/ml	Mareo	Hiperplasia gingival	Aumento de la concentración por isoniazida y sulfonamidas
		Comienzo focal				Diplopía	Linfadenopatía	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos[a]
						Ataxia	Hirsutismo	Alteración del metabolismo del folato
						Falta de coordinación	Osteomalacia	
						Confusión	Rasgos faciales toscos	
							Exantema	
Carbamazepina	Tegretol	Tónico-clónicas	600-1 800 mg/día (15-35 mg/kg en niños) cada 6-12 h	10-17 h	6-12 μg/ml	Ataxia	Anemia aplásica	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos[a]

	Carbatrol	Comienzo focal				Mareo	Leucopenia	Aumento de la concentración por eritromicina, propoxifeno, isoniazida, cimetidina y fluoxetina
						Diplopía	Irritación gastrointestinal	
						Vértigo	Hepatotoxicidad	
							Hiponatriemia	
Ácido valproico	Depakene	Tónico-clónicas	750-2 000 mg/día (20-60 mg/kg) cada 6-12 h	15 h	50-150 μg/ml	Ataxia	Hepatotoxicidad	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos[a]
	Depakote	Ausencias				Sedación	Trombocitopenia	
		Ausencias atípicas				Temblor	Irritación gastrointestinal	
		Mioclónicas					Aumento de peso	
		Comienzo focal					Alopecia transitoria	
							Hiperamoniemia	

Lamotrigina	Lamictal	Comienzo focal	150-500 mg/día cada 12 h	25 h	No establecido	Mareo	Exantema	Disminución dela concentración por fármacos inductores enzimáticos[a]
		Tónico-clónicas		14 h (con inductores enzimáticos)		Diplopía	Síndrome de Stevens-Johnson	Aumento de la concentración por ácido valproico
		Ausencias atípicas		59 h (con ácido valproico)		Sedación		
		Mioclónicas				Ataxia		
		Síndrome de Lennox-Gastaut				Cefalea		
Etosuximida	Zarontin	Ausencias (pequeño mal)	750-1 250 mg/día (20-40 mg/kg) cada 12-24 h	60 h en adultos	40-100 μg/ml	Ataxia	Irritación gastrointestinal	
				30 h en niños		Aletargamiento	Exantema	
						Cefalea	Depresión de la médula ósea	
Gabapentina	Neurontin	Comienzo focal	900-2 400 mg/día cada 6-8 h	5-9 h	No establecido	Sedación	Irritación gastrointestinal	No se conocen interacciones significativas
						Mareo	Aumento de peso	
						Ataxia	Edema	
						Cansancio		

Topiramato	Topamax	Comienzo focal	200-400 mg/día cada 12 h	20-30 h	No establecido	Enlentecimiento psicomotor	Cálculos renales (evítese su uso con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica)	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos[a]
		Tónico-clónicas				Sedación	Pérdida de peso	
		Síndrome de Lennox-Gastaut				Alteración del habla o del lenguaje		
						Cansancio		
						Parestesias		
Tiagabina	Gabatrilo	Comienzo focal	32-56 mg/día cada 6-12 h	7-9 h	No establecido	Confusión	Irritación gastrointestinal	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos[a]
		Tónico-clónicas				Sedación		
						Depresión		
						Mareo		
						Alteración del habla o del lenguaje		
						Parestesias		
						Psicosis		
Fenobarbital	Luminol	Tónico-clónicas	60-180 mg/día (1-4 mg/kg en adultos); (3-6 mg/kg en niños) cada 24 h	90 h (70 h en niños)	10-40 μg/ml	Sedación	Exantema	Aumento de la concentración por ácido valproico y fenitoína
		Comienzo focal				Ataxia		

						Confusión		
						Mareo		
						Disminución de la libido		
						Depresión		
Primidona	Mysoline	Tónico-clónicas	750-1 000 mg/día (10-25 mg/kg) cada 8-12 h	Primidona, 8-15 h	Primidona, 4-12 μg/ml	Los mismos que el fenobarbital		
		Comienzo local		Fenobarbital, 90 h	Fenobarbital, 10-40 μg/ml			
Clonazepam	Klonopin	Ausencias	1-12 mg/día (0.1-0.2 mg/kg) cada 8-24 h	24-48 h	10-70 ng/ml	Ataxia	Anorexia	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos[a]
		Ausencias atípicas				Sedación		
		Mioclónicas				Aletargamiento		
Felbamato	Felbatol	Comienzo local	2 400-3 600 mg/día (45 mg/kg en niños) cada 6-8 h	16-22 h	No establecido	Insomnio	Anemia aplásica	Aumenta la concentración de fenitoína, ácido valproico y el metabolito activo de la carbamazepina
		Síndrome de Lennox-Gastaut				Mareo	Insuficiencia hepática	
						Sedación	Pérdida de peso	
						Cefalea	Irritación gastrointestinal	
Levetiracetam	Keppra	Comienzo focal	1 000-3 000 mg/día cada 12 h	6-8 h	No establecido	Sedación	Anemia	Ninguna conocida
						Cansancio	Leucocitopenia	
						Falta de coordinación		

						Psicosis		
Zonisamida	Zonegran	Comienzo focal	200-400 mg/día cada 12-24 h	50-68 h	No establecido	Sedación	Anorexia	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos[a]
						Mareo	Cálculos renales	
						Confusión		
						Cefalea		
						Psicosis		
Oxcarbamazepina	Trileptal	Comienzo focal	900-2 400 mg/día (30-45 mg/kg en niños) cada 12 h	10-17 h (para el metabolito activo)	No establecido	Cansancio	Véase la carbamazepina	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos[a]
						Ataxia		Puede aumentar la fenitoína
						Mareo		
						Diplopía		
						Vértigo		
						Cefalea		

[a] Fenitoína, carbamazepina y fenobarbital.

Los factores para seleccionar el medicamento son, la eficacia, la comodidad de la posología (como sería una vez al día en comparación con tres o cuatro veces) y los posibles efectos potenciales. Casi todos los fármacos antiepilépticos de uso habitual producen efectos secundarios similares, que dependen de la dosis, como sedación, ataxia y diplopía. Es necesario un buen seguimiento del paciente para asegurarse que estos efectos se reconocen y tratan rápidamente. Una gran parte de los fármacos produce también efectos tóxicos idiosincrásicos como exantemas, depresión de la médula ósea o hepatotoxicidad. Aunque son

poco frecuentes, estos efectos secundarios deben ser tomados en cuenta cuando se elige el fármaco y es necesario realizar análisis (p. ej., biometría hemática completa y pruebas de función hepática) antes de comenzar el tratamiento (para conocer los valores basales) y durante la fase inicial de ajuste de la dosis del fármaco.

Elección del fármaco antiepiléptico para las crisis parciales

Actualmente, los mejores fármacos para comenzar el tratamiento de las convulsiones parciales, incluso las que se generalizan en forma secundaria, son la carbamazepina, fenitoína y lamotrigina. Su eficacia es muy similar y son sus diferencias en cuanto a farmacocinética y toxicidad lo que determina su utilización en cada paciente. La fenitoína tiene una vida media relativamente larga y ofrece la ventaja de que puede administrarse una o dos veces al día, en comparación con las dos o tres dosis diarias que requieren la carbamazepina (si bien ya se dispone de una presentación de liberación prolongada que es más costosa) y la lamotrigina. Una ventaja de la carbamazepina es que su metabolismo sigue una farmacocinética de primer orden, por lo que la relación entre la dosis del fármaco, las concentraciones séricas y su toxicidad es lineal. Por el contrario, la fenitoína tiene propiedades cinéticas de saturación, de manera que los incrementos pequeños por encima de la dosis de mantenimiento originan graves efectos secundarios. Ésta es una de las principales causas de la toxicidad aguda de la fenitoína. El consumo prolongado de fenitoína se asocia a efectos estéticos indeseables (p. ej., hirsutismo, modificación de los rasgos faciales, que se vuelven más toscos, hipertrofia gingival), por lo que suele evitarse en los pacientes jóvenes que probablemente vayan a necesitar el fármaco durante muchos años. La carbamazepina provoca leucopenia, anemia aplásica o hepatotoxicidad y por tanto está contraindicada en los pacientes con predisposición a padecer estos problemas. Un aspecto preocupante sobre el uso de la lamotrigina es la aparición de erupciones cutáneas al inicio de su administración; en algunos casos el cuadro es grave y culmina en el síndrome de Stevens-Johnson si no se le identifica ni se interrumpe inmediatamente el consumo del fármaco. El riesgo se reduce empezando lentamente y ajustando la dosis. Hay que comenzar poco a poco la administración de dicho fármaco cuando se utiliza como elemento adicional del ácido valproico, porque este último inhibe su metabolismo y prolonga sustancialmente su vida media.

El ácido valproico es una alternativa eficaz para algunos pacientes con convulsiones parciales, en especial cuando éstas son secundariamente generalizadas. Los efectos secundarios digestivos son menores cuando se utiliza el valproato semisódico (Depakote). El ácido valproico también provoca ocasionalmente una

depresión reversible de la médula ósea y hepatotoxicidad, siendo necesarios los análisis de control para descartarla. Este fármaco debe evitarse en los pacientes con antecedentes de enfermedad de la médula ósea o hepática. Una complicación relativamente rara es la insuficiencia hepática irreversible fatal, que aparece más como una reacción idiosincrásica que como un efecto secundario sujeto a la dosis; su riesgo es mayor en los niños menores de dos años, especialmente en aquéllos que toman otros fármacos antiepilépticos o que padecen errores congénitos del metabolismo.

Hasta hace poco tiempo se utilizaban con frecuencia el fenobarbital y otros barbitúricos como fármacos de primera línea en muchas formas de epilepsia. Sin embargo, todos ellos a menudo originan sedación en los adultos, hiperactividad en niños y otros cambios cognitivos más sutiles; por esas razones, su uso debe limitarse a situaciones en que no se cuenta con otros tratamientos idóneos.

Selección de epilépticos contra convulsiones generalizadas

En la actualidad se considera que el ácido valproico es el fármaco mejor para comenzar el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas predominantemente generalizadas. Otras alternativas son la lamotrigina, seguida por la carbamazepina y la fenilhidantoína. El ácido valproico es particularmente eficaz en crisis de ausencia, convulsiones mioclónicas y atónicas y por ello es el más indicado en individuos con síndrome de epilepsia generalizada que tienen tipos mixtos de convulsiones. Como dato importante, la carbamazepina y la fenilhidantoína empeoran algunos tipos de convulsiones generalizadas como las crisis de ausencia y las variedades mioclónicas, tónicas y atónicas. La etosuximida es particularmente eficaz para tratar la crisis de ausencia no complicada, pero no es útil contra las convulsiones tónico-clónicas o las parciales; rara vez origina supresión de médula ósea y por ello conviene la práctica periódica de biometrías hemáticas. La lamotrigina ha sido aprobada en Estados Unidos para utilizarse en casos de convulsiones parciales, pero al parecer es eficaz en síndromes de epilepsia de los tipos mixtos y generalizados como JME y el síndrome de Lennox-Gastaut. En general, tienen eficacia similar, el topiramato, la zonisamida y el felbamato. Se están realizando estudios en humanos para definir la utilidad de levetiracetam en síndromes de convulsiones generalizadas.

INICIO Y SEGUIMIENTO DEL Tratamiento

Puesto que no es posible predecir la respuesta a los fármacos antiepilépticos, es necesario educar al paciente sobre el tratamiento. La finalidad del tratamiento es prevenir las convulsiones y minimizar los efectos

secundarios; conseguir la dosis óptima conlleva ajustes del tratamiento. Este proceso puede durar meses o incluso más tiempo si la frecuencia de las convulsiones es baja. Con la mayoría de los fármacos anticonvulsivos es necesario incrementar las dosis de forma muy lenta para minimizar los efectos secundarios y los pacientes deben saber que los efectos secundarios menores como una ligera sedación, discretos cambios cognitivos o una sensación de desequilibrio, suelen desaparecer al cabo de unos pocos días. Las dosis de inicio suelen ser los valores más bajos que se enumeran en la columna de dosificación del cuadro 348-9. Los siguientes incrementos deben realizarse únicamente después de haber alcanzado un estado de equilibrio con la dosis previa (es decir, después de cinco o más vidas medias).

El control de las concentraciones séricas del fármaco antiepiléptico es útil para establecer la dosificación inicial. Sin embargo, los intervalos terapéuticos publicados de las concentraciones séricas del fármaco constituyen únicamente una guía para determinar cuál es la dosis más adecuada para cada determinado paciente. Una orientación más importante es la frecuencia de las crisis y la presencia de efectos secundarios, no los valores de laboratorio. Los análisis convencionales de la concentración sérica del fármaco miden la cantidad total del fármaco (es decir, tanto la forma libre como la unida a las proteínas), aunque es la concentración libre del fármaco la que refleja la concentración extracelular en el cerebro y la que tiene una mejor relación con su eficacia. De este modo, cuando las proteínas séricas disminuyen (p. ej., descenso de la albúmina sérica por un trastorno hepático o renal) el cociente entre el fármaco libre y el fármaco unido a proteínas aumenta aunque la concentración libre del fármaco sea la adecuada para el control de las convulsiones. En estos pacientes quizá la concentración del fármaco es "subterapéutica", pero la dosis total se modifica únicamente si no es posible detener las convulsiones y no sólo para alcanzar una concentración "terapéutica". En la práctica, el control de la concentración de los fármacos antiepilépticos además de ser útil durante el comienzo o para la modificación del tratamiento tiene su mayor utilidad para comprobar si el paciente sigue adecuadamente la medicación.

Si las convulsiones continúan a pesar de haber incrementado gradualmente las dosis hasta la dosis máxima tolerada, es necesario cambiar de fármaco. Esto suele hacerse manteniendo al paciente con el primer fármaco mientras se añade el segundo. La dosis del segundo fármaco debe ajustarse hasta que disminuyan la frecuencia de las convulsiones sin provocar toxicidad. Una vez que esto se ha conseguido, el primer fármaco puede retirarse de forma gradual (generalmente a lo largo de varias semanas, a menos que exista una

importante toxicidad). A continuación se ajusta la dosis del segundo fármaco según la respuesta de las convulsiones y los efectos secundarios. Siempre que sea posible, el objetivo debe ser la monoterapia.

CUÁNDO SUSPENDER EL Tratamiento

Cerca de 70% de los niños y 60% de los adultos con convulsiones bajo control medicamentoso pueden suspender el tratamiento. Las siguientes características son las que ofrecen las mayores posibilidades de permanecer sin convulsiones después de retirar la medicación: 1) control médico completo de las convulsiones durante uno a cinco años, 2) un solo tipo de convulsiones ya sea parcial o generalizada, 3) exploración neurológica normal, incluso la inteligencia y 4) EEG normal. Se desconoce cuál es el intervalo sin convulsiones más adecuado y seguramente éste varía según las diferentes formas de epilepsia. Sin embargo, en un paciente que cumple los criterios mencionados, que está motivado para dejar la medicación y que claramente entiende los posibles riesgos y beneficios, parece razonable retirar la medicación después de dos años. En gran parte de los casos es aconsejable reducir la dosis del fármaco gradualmente a lo largo de dos o tres meses. La mayor parte de las recidivas ocurre en los primeros tres meses después de suspender el tratamiento y por este motivo conviene aconsejar a los pacientes que eviten situaciones potencialmente peligrosas, como conducir o nadar, durante este período.

Tratamiento DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA

Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con epilepsia no responde al tratamiento con un solo fármaco antiepiléptico y es necesario probar una combinación de fármacos para controlar las convulsiones. Los pacientes que sufren una epilepsia focal relacionada con una lesión estructural subyacente o aquéllos que presentan múltiples tipos de convulsiones y retraso del desarrollo, son especialmente propensos a necesitar varios fármacos. En la actualidad no hay directrices claras ni bases racionales del tratamiento múltiple, aunque en teoría se obtendría más utilidad con una combinación de fármacos con mecanismos de acción diferentes. En la mayoría de los casos la combinación terapéutica inicial se lleva a cabo con dos de los tres fármacos de primera línea, es decir, carbamazepina, fenitoína, ácido valproico y lamotrigina. Si estos fármacos no tienen éxito, está indicada entonces la adición de un fármaco nuevo como el topiramato o la gabapentina. Los pacientes con convulsiones mioclónicas resistentes al ácido valproico pueden beneficiarse de la adición de clonazepam y aquellos que sufren crisis de ausencia pueden responder a la combinación de

ácido valproico y etosuximida. Los mismos principios respecto al control de la respuesta terapéutica, toxicidad y concentraciones séricas de la monoterapia se aplican al tratamiento múltiple, siendo necesario conocer posibles interacciones entre los fármacos. Si no se consigue una mejoría, se adiciona un tercer fármaco mientras se mantienen los dos primeros. Si hay respuesta, el fármaco menos eficaz de los dos primeros debe ser retirado gradualmente.

Tratamiento quirúrgico de la epilepsia refractaria

El 20% de los pacientes con epilepsia son resistentes al tratamiento médico a pesar de los esfuerzos realizados para encontrar una combinación eficaz de fármacos antiepilépticos. En algunos la cirugía es de gran utilidad para reducir sustancialmente la frecuencia de sus convulsiones e incluso, para conseguir un control completo. Un buen conocimiento de las posibilidades de la cirugía es especialmente útil cuando, en el momento del diagnóstico, un paciente tiene un síndrome epiléptico que se sospecha vaya a ser resistente a los fármacos. Antes que someter al paciente durante años a un tratamiento médico condenado al fracaso y al trauma psicosocial que supone tener convulsiones frecuentes, el paciente debe tener un intento adecuado, pero relativamente breve, de tratamiento médico y después debe remitirse para la valoración quirúrgica.

La técnica quirúrgica más frecuente para los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal supone la resección de la porción anteromedial del lóbulo temporal (lobectomía temporal) o una resección más limitada del hipocampo y la amígdala subyacentes (amigdalohipocampectomía). Las convulsiones focales que se originan en las regiones extratemporales se suprimen mediante una resección neocortical focal o la resección exacta de una lesión previamente identificada (lesionectomía). Cuando no es posible resecar la región cortical, y para evitar la propagación de las convulsiones, se realiza en ocasiones una transección subpial múltiple, que interrumpe las conexiones intracorticales. La hemisferectomía o la resección multilobular es útil en algunos pacientes con convulsiones graves secundarias a anomalías hemisféricas, como la hemimegaloencefalia u otras anomalías displásicas. La sección del cuerpo calloso es eficaz en las convulsiones tónicas o atónicas intratables, generalmente cuando forman parte de un síndrome de convulsiones mixtas (p. ej., el síndrome de Lennox-Gastaut).

La valoración prequirúrgica está diseñada para identificar la base estructural y funcional del trastorno convulsivo que sufre el paciente. El seguimiento con vídeo-EEG del paciente hospitalizado se utiliza para averiguar la

localización anatómica del foco convulsivo y correlacionar la actividad electrofisiológica anormal con las manifestaciones clínicas de la convulsión. Los registros habituales en el cuero cabelludo o en el cuero cabelludo-esfenoides suelen ser suficientes para la localización ya que los avances en las técnicas de neuroimagen han hecho mucho menos frecuente el uso de controles electrofisiológicos cruentos, como los que se realizan mediante la implantación de electrodos profundos o electrodos subdurales. Para identificar posibles lesiones estructurales habitualmente se utiliza un estudio de MRI de alta resolución. Los estudios de imagen funcionales como la SPECT y la PET son pruebas complementarias que ayudan a confirmar la localización de una región aparentemente epileptógena. Una vez que se ha identificado dónde comienza la convulsión se recurre a otros estudios, como las pruebas neuropsicológicas y la prueba del amobarbital intracarotídeo (prueba de Wada), para localizar las funciones del lenguaje y de la memoria y valorar las posibles consecuencias funcionales de la resección quirúrgica de la zona epileptógena. En algunos casos, la extensión exacta de la resección que se ha de llevar a cabo se determina realizando un estudio del mapa cortical en el mismo momento de la cirugía. Esto supone la realización de registros electrofisiológicos en el paciente despierto para identificar la extensión de las alteraciones epileptiformes y la función de las regiones corticales en cuestión.

Los avances en la evaluación prequirúrgica y en las técnicas de microcirugía han conducido a un notable incremento del éxito de la cirugía. Las complicaciones clínicamente significativas de la cirugía son menores de 5% y el uso de técnicas funcionales de mapeo ha reducido considerablemente las secuelas neurológicas secundarias a la resección o a la sección del tejido cerebral; por ejemplo, 70% aproximadamente de los pacientes tratados con lobectomía temporal quedará libre de convulsiones y otro 15 a 25% tendrá al menos 90% de reducción de sus convulsiones. En casos de trastorno convulsivo muy grave debido a grandes anomalías hemisféricas también suele observarse una marcada mejoría en aquellos pacientes que son tratados con hemisferectomía. Después de la operación los pacientes generalmente necesitan seguir con tratamiento antiepiléptico, pero la reducción considerable en el número de convulsiones que presentan después de la cirugía tiene un efecto espectacular sobre su calidad de vida.

Estimulación del nervio vago

La estimulación del nervio vago (*vagus nerve stimulation*, VNS) es una nueva forma de tratamiento de los pacientes que sufren una epilepsia médicamente refractaria y que no son candidatos a la cirugía de resección cerebral. La técnica consiste en la colocación de un electrodo bipolar en la porción cervical media del

nervio vago izquierdo. El electrodo se conecta a un pequeño generador subcutáneo que se ubica en la región infraclavicular y que se programa para descargar estímulos eléctricos intermitentes al nervio vago. A diferencia de los medicamentos, puede haber un retraso entre el comienzo de acción de la VNS y la aparición de los efectos anticonvulsivos. No se conoce el mecanismo exacto de acción de la VNS, aunque los estudios experimentales han demostrado que la estimulación del núcleo del nervio vago provoca una activación extensa de las vías corticales y subcorticales y un aumento simultáneo del umbral convulsivo. En la práctica, la eficacia de la VNS no parece ser superior a la de los nuevos fármacos anticonvulsivos. Los efectos secundarios de la cirugía son escasos y los inducidos por la estimulación, como ronquera, tos y disnea transitorias, suelen ser leves y bien tolerados.

Estado epiléptico

Conocemos por estado epiléptico la presencia de convulsiones continuas o de convulsiones aisladas de repetición, con alteración de la conciencia en el período interictal. Tradicionalmente se ha estimado que una convulsión debe durar entre 15 y 30 min para que cumpla los criterios de estado epiléptico. Sin embargo, una definición más práctica es la que considera el estado epiléptico como una situación en la que la duración de las convulsiones exige el uso inmediato de tratamiento anticonvulsivo, generalmente cuando las convulsiones duran más de cinco minutos.

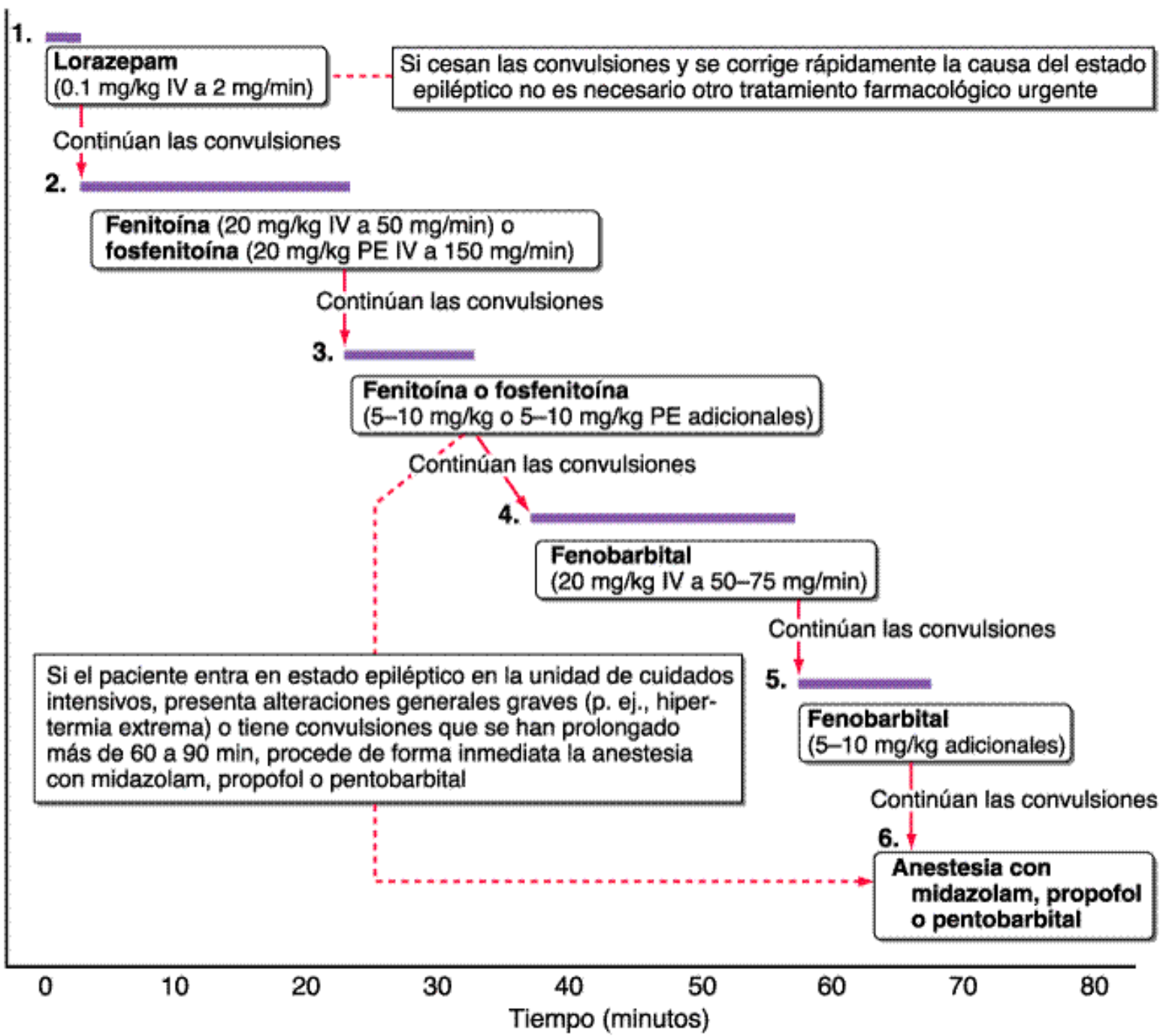
El *estado epiléptico es una urgencia médica que debe tratarse de forma inmediata*, puesto que las convulsiones prolongadas pueden provocar disfunción cardiorrespiratoria, hipertermia, alteraciones metabólicas y conducir a una lesión neuronal irreversible. Además, es posible causar una lesión del SNC incluso cuando el paciente aún estando paralizado por un bloqueo neuromuscular continúa presentando convulsiones electrográficas. Las causas más frecuentes del estado epiléptico son la supresión de fármacos antiepilépticos o la falta de seguimiento del tratamiento, los trastornos metabólicos, la toxicidad de los fármacos, las infecciones y los tumores del SNC, la epilepsia resistente y los traumatismos craneales.

El estado epiléptico generalizado es evidente cuando el paciente está sufriendo convulsiones manifiestas; sin embargo, después de 30 a 45 min de convulsiones ininterrumpidas, los signos son cada vez más sutiles. Los pacientes manifiestan sólo ligeros movimientos clónicos de los dedos de las manos o movimientos finos de los ojos. Algunas veces aparecen episodios paroxísticos de taquicardia, hipertensión y dilatación pupilar. En

estos casos, el EEG es el único método para establecer el diagnóstico. Por tanto, si el paciente deja de tener convulsiones evidentes pero continúa comatoso debe realizarse un EEG para descartar un estado epiléptico.

El primer paso del tratamiento de un paciente con estado epiléptico es atender cualquier complicación cardiorrespiratoria aguda o la hipertermia, realizar una exploración rápida médica y neurológica, conseguir una vía intravenosa y enviar muestras al laboratorio para identificar cualquier anomalía metabólica. A continuación debe comenzarse el tratamiento anticonvulsivo; un posible esquema de tratamiento se muestra en la figura 348-4.

FIGURA 348-4.


1.
Lorazepam
(0.1 mg/kg IV a 2 mg/min)
Si cesan las convulsiones y se corrige rápidamente la causa del estado epiléptico no es necesario otro tratamiento farmacológico urgente
Continúan las convulsiones
2.
Fenitoína (20 mg/kg IV a 50 mg/min) o
fosfenitoína (20 mg/kg PE IV a 150 mg/min)
Continúan las convulsiones
3.
Fenitoína o fosfenitoína
(5–10 mg/kg o 5–10 mg/kg PE adicionales)
Continúan las convulsiones
4.
Fenobarbital
(20 mg/kg IV a 50–75 mg/min)
Continúan las convulsiones
5.
Fenobarbital
(5–10 mg/kg adicionales)
Continúan las convulsiones
6.
Anestesia con
midazolam, propofol
o pentobarbital
Si el paciente entra en estado epiléptico en la unidad de cuidados intensivos, presenta alteraciones generales graves (p. ej., hipertermia extrema) o tiene convulsiones que se han prolongado más de 60 a 90 min, procede de forma inmediata la anestesia con midazolam, propofol o pentobarbital
0
10
20
30
40
50
60
70
80
Tiempo (minutos)

Tratamiento farmacológico del estado epiléptico generalizado tónico-clónico en el adulto. IV, intravenoso; PE, equivalente de fenitoína (*phenytoin equivalents*). Las barras horizontales indican la duración aproximada de la infusión de los fármacos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical

Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana

a silverchair information system

The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Más allá de las convulsiones: otros aspectos del tratamiento

Comportamiento interictal

Los efectos adversos de la epilepsia suponen algo más que el padecimiento de convulsiones clínicas y el grado de intensidad de estos efectos depende en gran medida de la etiología del trastorno convulsivo, del grado de control de las convulsiones y de la presencia de efectos secundarios derivados de la medicación antiepiléptica. Muchos pacientes con epilepsia son completamente normales entre las crisis y son capaces de llevar una vida fructífera y productiva. Por el contrario, algunos pacientes con convulsiones secundarias a anomalías del desarrollo o a lesiones cerebrales adquiridas tienen una función cognitiva alterada y presentan otras deficiencias neurológicas. Se ha demostrado que la aparición frecuente de anomalías intericticales en el EEG se asocia a una leve disminución de la memoria y de la atención. Los pacientes que sufren muchas convulsiones, especialmente las que se originan en el lóbulo temporal, suelen notar una alteración de la memoria a corto plazo que avanza con el tiempo.

Los pacientes con epilepsia están expuestos a padecer diversos problemas psiquiátricos, como depresión, ansiedad y psicosis. El riesgo varía dependiendo de muchos factores, como la etiología, la frecuencia y la intensidad de las convulsiones, además de la edad del paciente y los antecedentes personales. Aproximadamente, 20% de los pacientes presenta depresión y la incidencia de suicidio es mayor entre los pacientes epilépticos que en la población general. La depresión debe tratarse con psicoterapia o con medicación antidepresiva. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina no tienen efecto sobre las convulsiones, mientras que los antidepresivos tricíclicos reducen el umbral convulsivo. Algunas veces la ansiedad es una manifestación convulsiva y otras se observar un comportamiento ansioso o psicótico como parte de un delirio posictal. La psicosis posictal es un fenómeno raro que ocurre típicamente después de un período de aumento del número de convulsiones. Suele existir un breve intervalo lúcido que dura hasta una semana, seguido durante días a semanas de un comportamiento agitado y psicótico. La psicosis suele resolverse espontáneamente, pero algunas veces se necesita tratamiento con medicamentos antipsicóticos o ansiolíticos.

Existe controversia sobre si algunos pacientes con epilepsia (especialmente con epilepsia del lóbulo temporal) tienen una "personalidad interictal" típica. El punto de vista predominante defiende que los rasgos de personalidad anormal o infrecuente que se observan en tales pacientes, en gran parte

de los casos no se deben a la epilepsia, sino que son consecuencia de una lesión estructural cerebral subyacente, por efectos de los fármacos antiepilépticos o por factores psicosociales relacionados con un padecimiento crónico.

Mortalidad de la epilepsia

Los pacientes con epilepsia tienen un riesgo de muerte dos o tres veces mayor que el esperado en una población de similares características pero sin epilepsia. La mayor parte de este aumento de la mortalidad se debe a la etiología subyacente de la epilepsia, es decir, a las enfermedades neurológicas o generales graves en los niños y a los tumores o los accidentes cerebrovasculares en los adultos. Sin embargo, un reducido número de pacientes fallece de un síndrome conocido como *muerte súbita inesperada en pacientes epilépticos* (*sudden unexpected death in epileptic patients*, SUDEP), que suele afectar a personas jóvenes con crisis convulsivas y que suele producirse durante la noche. Se desconoce la causa de SUDEP; puede ser consecuencia de efectos de convulsiones (mediados por el tallo encefálico) en ritmos cardíacos o la función pulmonar.

Aspectos psicosociales

Continúa existiendo un estigma cultural sobre la epilepsia, aunque está declinando lentamente en aquellas sociedades que cuentan con programas de salud eficaces. Debido a este estigma muchos pacientes con epilepsia albergan miedos, como el miedo a volverse retrasado mental o a morir durante una crisis. Estos aspectos tienen que ser cuidadosamente orientados mediante la instrucción del paciente respecto a su enfermedad y asegurándose de que los miembros de la familia, profesores, compañeros de trabajo y otras personas cercanas estén igualmente bien informadas. La Epilepsy Foundation of America (1-800-EFA-1000) es una organización de defensa del paciente y fuente útil de material informativo.

Empleo y conducción de vehículos

Muchos pacientes con epilepsia encuentran dificultades para conseguir o mantener un empleo, incluso cuando sus convulsiones están bien controladas. La legislación federal y estatal de Estados Unidos está diseñada para evitar que los patrones discriminen a los pacientes con epilepsia y debe animarse a los pacientes para que comprendan y reclamen sus derechos legales. Los pacientes que se encuentran en estas circunstancias también se benefician de la ayuda de las compañías sanitarias que actúan como defensoras del paciente.

La pérdida del permiso de conducir es una de las consecuencias de la epilepsia que tiene mayor repercusión social. Los médicos deben conocer bien las normas locales que regulan la conducción en casos de epilepsia, puesto que las leyes varían mucho entre los distintos estados y países. En todos los casos es responsabilidad del médico advertir a los pacientes del peligro que corren ellos mismos y otras personas si conducen cuando sus convulsiones no están bien controladas (a menos que las convulsiones no se asocien con alteración de la conciencia ni del control motor). En general, la mayoría de los estados permiten conducir a los pacientes después de un intervalo sin convulsiones (con o sin medicación) que oscila entre tres meses y dos años.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos especiales de la epilepsia en la mujer

Epilepsia catamenial

Algunas mujeres experimentan un marcado incremento de la frecuencia de las convulsiones en relación con la menstruación. Se cree que esto es un reflejo del efecto de los estrógenos y la progesterona sobre la excitabilidad neural o de cambios de la concentración de los fármacos antiepilépticos provocados por una alteración en su unión a las proteínas. La acetazolamida (250 a 500 mg/día) ha demostrado ser eficaz como tratamiento asociado cuando se comienza siete a 10 días antes del inicio de la menstruación y se continúa hasta que cesa la hemorragia. En este período algunas pacientes mejoran aumentando la dosis de los antiepilépticos o regulando los ciclos menstruales con anticonceptivos orales. Los progestágenos naturales son de utilidad en algunas de estas mujeres.

Embarazo

La mayoría de las mujeres con epilepsia que se embarazan tendrá una gestación sin complicaciones y tendrá a un niño normal. Sin embargo, la epilepsia conlleva algún riesgo importante para el embarazo. La frecuencia de las convulsiones durante el embarazo permanece sin cambios en aproximadamente 50% de las mujeres, aumenta en 30% y disminuye en 20%. Los cambios en la frecuencia de las convulsiones se atribuyen a los efectos endocrinos sobre el SNC, a los cambios de la farmacocinética de los antiepilépticos (como la aceleración del metabolismo hepático del fármaco o los efectos sobre la unión a las proteínas plasmáticas) y a cambios en el seguimiento de la medicación. Por tanto, durante el embarazo es útil ver a las pacientes a intervalos más frecuentes y controlar las concentraciones séricas de los antiepilépticos. El análisis de la concentración de la fracción libre del fármaco es útil si existe un aumento en la frecuencia de las convulsiones o un agravamiento de los efectos secundarios de los antiepilépticos.

La incidencia total de anomalías fetales en los niños nacidos de madres con epilepsia es de 5 a 6% en comparación con 2 a 3% de las mujeres sanas. Parte de esta mayor incidencia se debe a los efectos teratógenos de los fármacos antiepilépticos, riesgo que aumenta con el número de medicamentos que se utilizan (p. ej., 10% de riesgo de malformaciones con tres fármacos). Inicialmente se atribuyó al tratamiento con fenitoína un síndrome que comprende dismorfismo facial, labio y paladar hendido, defectos cardíacos, hipoplasia de los dedos y displasia ungueal, pero hoy en día se sabe que puede ocurrir con cualquiera de los otros fármacos antiepilépticos de

primera línea (es decir, la carbamazepina y el ácido valproico). El ácido valproico y la carbamazepina se asocian también a 1 a 2% de incidencia de defectos del tubo neural, en comparación con 0.5 a 1% de la población general. Aún sabemos poco sobre la seguridad de los nuevos fármacos.

El daño potencial de las convulsiones no controladas en la madre y el feto es considerablemente mayor que el de los efectos teratógenos de los fármacos antiepilépticos, de manera que la mujer embarazada debe continuar con su tratamiento. Siempre que sea posible, se deberá utilizar una monoterapia y con las dosis mínimas eficaces, especialmente durante el primer trimestre. Las pacientes deben también tomar folato (1 a 4 mg/ día), puesto que quizá los efectos antifolato de los anticonvulsivos desempeñan un papel importante en el desarrollo de los defectos del tubo neural, aunque los beneficios de este tratamiento todavía no han sido probados.

En aproximadamente 50% de los recién nacidos los fármacos con acción inductora enzimática, como la fenitoína, el fenobarbital y la primidona, producen una deficiencia transitoria y reversible de los factores de la coagulación supeditados a la vitamina K. Aunque la aparición de una hemorragia neonatal es rara, debe tratarse a la madre con vitamina K oral (20 mg/día) en las dos últimas semanas del embarazo y el niño debe recibir al nacer una inyección intramuscular de vitamina K (1 mg).

Anticoncepción

Hay que tener un especial cuidado al prescribir anti-epilépticos a las mujeres que estén tomando anticonceptivos orales. Los fármacos como la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y el topiramato antagonizan considerablemente los efectos de los anticonceptivos orales mediante inducción enzimática y otros mecanismos. Hay que aconsejar a las pacientes que valoren otros posibles métodos anticonceptivos o habría que ajustar su tratamiento anticonceptivo para compensar los efectos de los antiepilépticos.

Lactancia materna

Los medicamentos antiepilépticos pasan a la leche materna en una cuantía variable. El porcentaje de concentración del fármaco en la leche materna respecto a la del suero es de aproximadamente 80% para la etosuximida, 40 a 60% para el fenobarbital, 40% para la carbamazepina, 15% para la fenitoína y 5% para el ácido valproico. Dados los beneficios globales que conlleva el amamantar al niño y la ausencia de datos que sugieran un daño a largo plazo para el niño al ser expuesto a fármacos antiepilépticos, las madres con epilepsia no deben desistir de amamantar a su hijo. No obstante, esto habría que reconsiderarlo si aparece cualquier prueba de la existencia de efectos del fármaco sobre el recién nacido, como letargo o signos de mala alimentación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Reconocimiento

Los directores de la edición agradecen las contribuciones de Michael J. Aminoff a este capítulo en ediciones anteriores del texto.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Chang B, Lowenstein D: Mechanisms of disease: Epilepsy. N Engl J Med 349:1257, 2003 [PMID: 14507951]

Lowenstein DH, Alldredge BK: Status epilepticus. N Engl J Med 338:970, 1998 [PMID: 9521986]

Noebels J: Exploring new gene discoveries in idiopathic generalized epilepsy. Epilepsia 44(Suppl 2):16, 2003

Pack AM, Morrell MJ: Treatment of women with epilepsy. Semin Neurol 22:289, 2002 [PMID: 12528054]

Wiebe S et al: A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. N Engl J Med 345:311, 2001 [PMID: 11484687]

Devinsky O: Patients with refractory seizures. N Engl J Med 340:1565, 1999 [PMID: 10332020]

Wyllie E (ed): *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*, 3d ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2001

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades cerebrovasculares: introducción

Las enfermedades cerebrovasculares comprenden a algunos de los trastornos más frecuentes y devastadores: accidentes isquémicos o hemorrágicos y anomalías vasculares cerebrales como aneurismas intracraneales y malformaciones arteriovenosas (*arteriovenous malformations*, AVM). En Estados Unidos este tipo de trastornos provoca alrededor de 200 000 fallecimientos al año y son una causa importante de incapacidad. Su frecuencia aumenta con la edad y se ha deducido que el número de accidentes cerebrovasculares aumentará conforme se incremente la población de ancianos; para el año 2030 la cifra de fallecimientos por accidentes cerebrovasculares se duplicará. Casi todas las enfermedades de esta categoría se caracterizan por una deficiencia neurológica focal de comienzo repentino, como si el paciente fuera "derribado por un rayo". El accidente cerebrovascular (apoplejía en la nomenclatura antigua) se define por la deficiencia neurológica repentina atribuible a una causa vascular focal. Por tal razón, la definición es clínica y para reforzar el diagnóstico se utilizan los resultados de varios estudios que incluyen a los de imagenología encefálica. Las manifestaciones clínicas del accidente cerebrovascular son muy variables, dada la anatomía tan compleja del encéfalo y sus vasos. La *isquemiacerebral* es causada por la reducción del flujo sanguíneo durante unos cuantos segundos. Los síntomas aparecen en segundos por la privación neuronal de glucosa y, por consiguiente, la deficiencia energética es muy rápida. Cuando la irrigación se restablece en poco tiempo el tejido encefálico se recupera por completo y los síntomas son sólo transitorios: esta situación se denomina *accidente isquémico transitorio* (*transient ischemic attack*, TIA). Los signos y síntomas del TIA en la esfera neurológica duran de 5 a 15 min y por definición no deben exceder las 24 h. Cuando la irrigación se interrumpe durante un tiempo más prolongado el resultado es un *infarto* o muerte del tejido encefálico. Un accidente cerebrovascular se diagnostica cuando los signos y síntomas neurológicos se prolongan durante más de 24 h. La hipoperfusión cerebral generalizada por hipotensión diseminada (como sucede en el caso de arritmias, infarto del miocardio o choque hemorrágico) generalmente origina síncope (cap. 20). Si la deficiencia del riego cerebral persiste aparecen infartos en las zonas limítrofes, en las fronteras de la distribución de las grandes arterias cerebrales. En los casos más graves la *hipoxia-isquemia global* origina una lesión amplia del encéfalo; la constelación de secuelas en la esfera cognitiva recibe el nombre de *encefalopatía hipóxica-isquémica* (cap. 258). Por otra parte, la *isquemia o infarto focales* suelen ser producidos por trombosis de los propios vasos cerebrales o por émbolos que provienen de una arteria proximal o del corazón. La *hemorragia cerebral* origina

síntomas neurológicos al ejercer un efecto de masa compresiva sobre las estructuras nerviosas o por los efectos tóxicos de la sangre misma.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

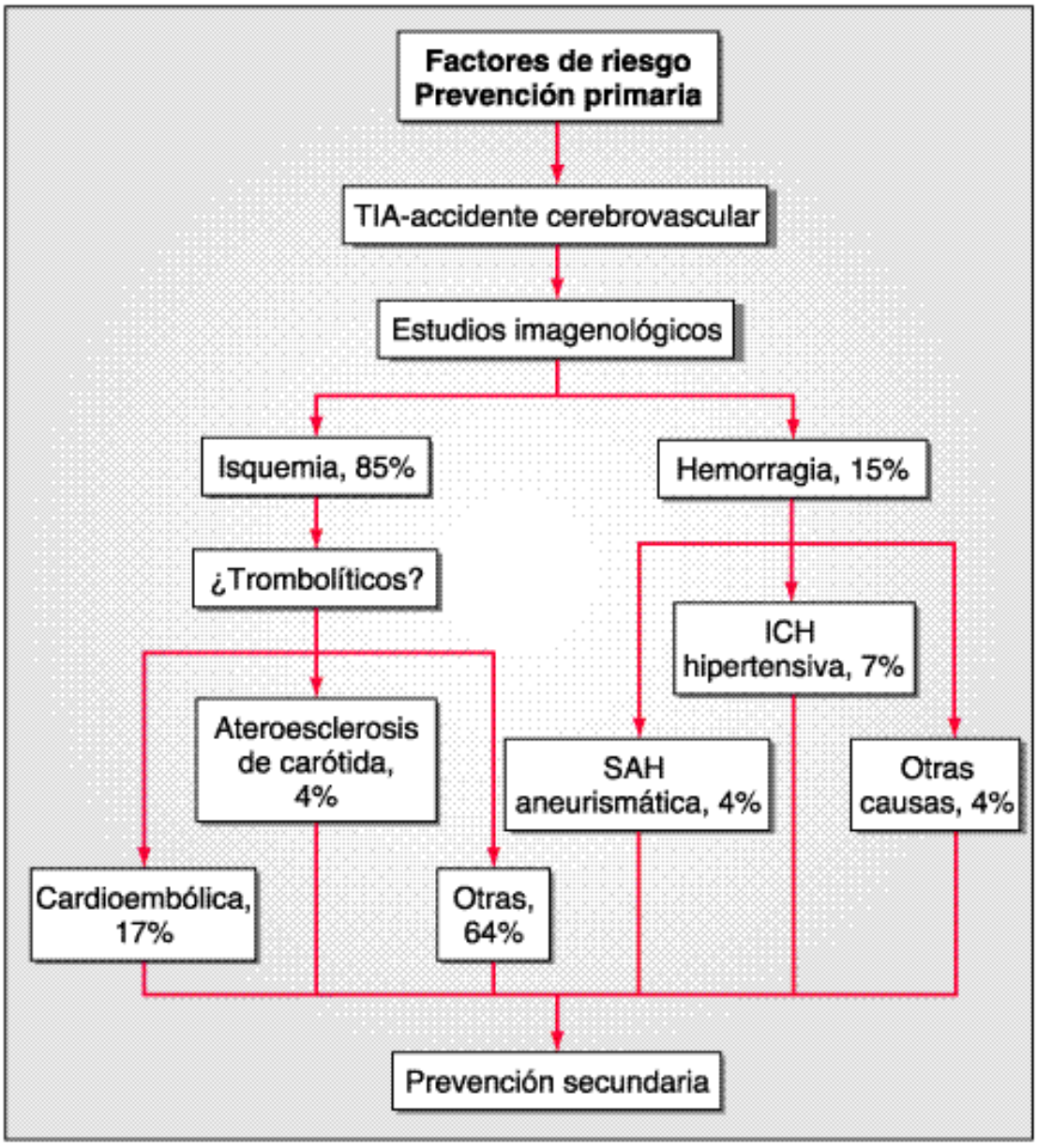
Estudio del paciente

Los individuos con un accidente cerebrovascular no suelen acudir con el médico por voluntad propia puesto que rara vez sienten dolor y no siempre se dan cuenta de que algo anda mal **(anosagnosia)**. En estos casos, quien solicita ayuda es por lo general algún pariente o espectador fortuito. Es importante evaluar rápidamente al paciente y utilizar ciertos tratamientos "cuya utilidad depende del momento oportuno en que se utilizan" como los trombolíticos. Asimismo, se debe advertir a las personas con riesgo de padecer un accidente cerebrovascular que soliciten los servicios de emergencia en cuanto perciban la aparición repentina de alguno de los signos siguientes: pérdida de la función sensitiva, motora o ambas en una mitad del cuerpo (prácticamente 85% de las personas con accidente isquémico tienen hemiparesia); cambios de la visión, marcha, habla o comprensión; o cefalea intensa inesperada.

Existen varias enfermedades frecuentes que provocan síntomas neurológicos repentinos y se confunden con un accidente cerebrovascular. El hecho de que un observador exprese ausencia de actividad convulsiva durante la crisis permite descartar con bastante certeza la posibilidad de una convulsión. Los tumores se manifiestan en ocasiones con algunos síntomas agudos del sistema nervioso por hemorragia, convulsión o hidrocefalia. Como dato sorprendente, la jaqueca puede simular una isquemia cerebral incluso en personas sin antecedente jaquecoso. Si no se acompaña de cefalea (*jaqueca acefálgica*) es difícil corroborar el diagnóstico. Algunos individuos sin antecedente de jaqueca complicada manifiestan jaqueca acefálgica incluso después de los 65 años de edad. Por lo general predominan los trastornos de la sensibilidad y la deficiencia tanto sensitiva como motriz tiende a desplazarse lentamente a lo largo de la extremidad en un lapso de varios minutos. El diagnóstico de migraña es más fiable conforme la perturbación cortical comienza a cruzar los territorios vasculares o aparecen los típicos síntomas visuales como escotomas centelleantes (cap. 14). A veces es difícil corroborar el diagnóstico pero se esclarece cuando han sucedido episodios múltiples sin dejar datos de daño cerebrovascular residual ni cambios en la resonancia magnética (MRI) compatibles con este problema. Tradicionalmente, las encefalopatías metabólicas originan cambios mentales sin signos neurológicos focales. Sin embargo, en caso de accidente cerebrovascular o lesión encefálica previa, el paciente con fiebre o sepsis exhibe hemiparesia, que desaparece rápidamente cuando se elimina la infección. El cuadro metabólico sirvió para "desenmascarar" una deficiencia previa. Una vez que se hace el diagnóstico de accidente cerebrovascular se necesita un estudio imagenológico del encéfalo para saber si el accidente se

debió a isquemia o hemorragia (fig. 349-1). El método más utilizado para identificar la presencia o ausencia de hemorragia intracraneal (véase "Imagenología", más adelante en este capítulo) es la tomografía computadorizada (CT). En los accidentes de tipo isquémico conviene administrar activador de plasminógeno hístico (tisular) (tPA) para restaurar el riego cerebral (véase "Tratamiento", más adelante en este capítulo). La siguiente prioridad es administrar tratamiento médico para reducir el riesgo de complicaciones y a continuación se procede a planear la prevención secundaria. En el caso de los accidentes de tipo isquémico, existen varias estrategias que reducen el riesgo de un accidente ulterior en cualquier paciente, en tanto que otras modalidades son efectivas en las personas con causas específicas como embolias de origen cardíaco y ateroesclerosis carotídea. Entre los accidentes de origen hemorrágico, el trastorno más importante y reparable es la hemorragia subaracnoidea aneurismática (*subarachnoid hemorrhage*, SAH), seguida por la hemorragia intracraneal de origen hipertensivo.

FIGURA 349-1.



Esquema sobre los pasos a seguir ante un accidente cerebrovascular. Las cifras son porcentajes de todos los accidentes de este tipo. Abreviaturas: TIA, ataque isquémico transitorio; SAH, hemorragia subaracnoidea (*subarachnoid hemorrhage*); ICH, hemorragia intracerebral (*intracerebral hemorrhage*).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

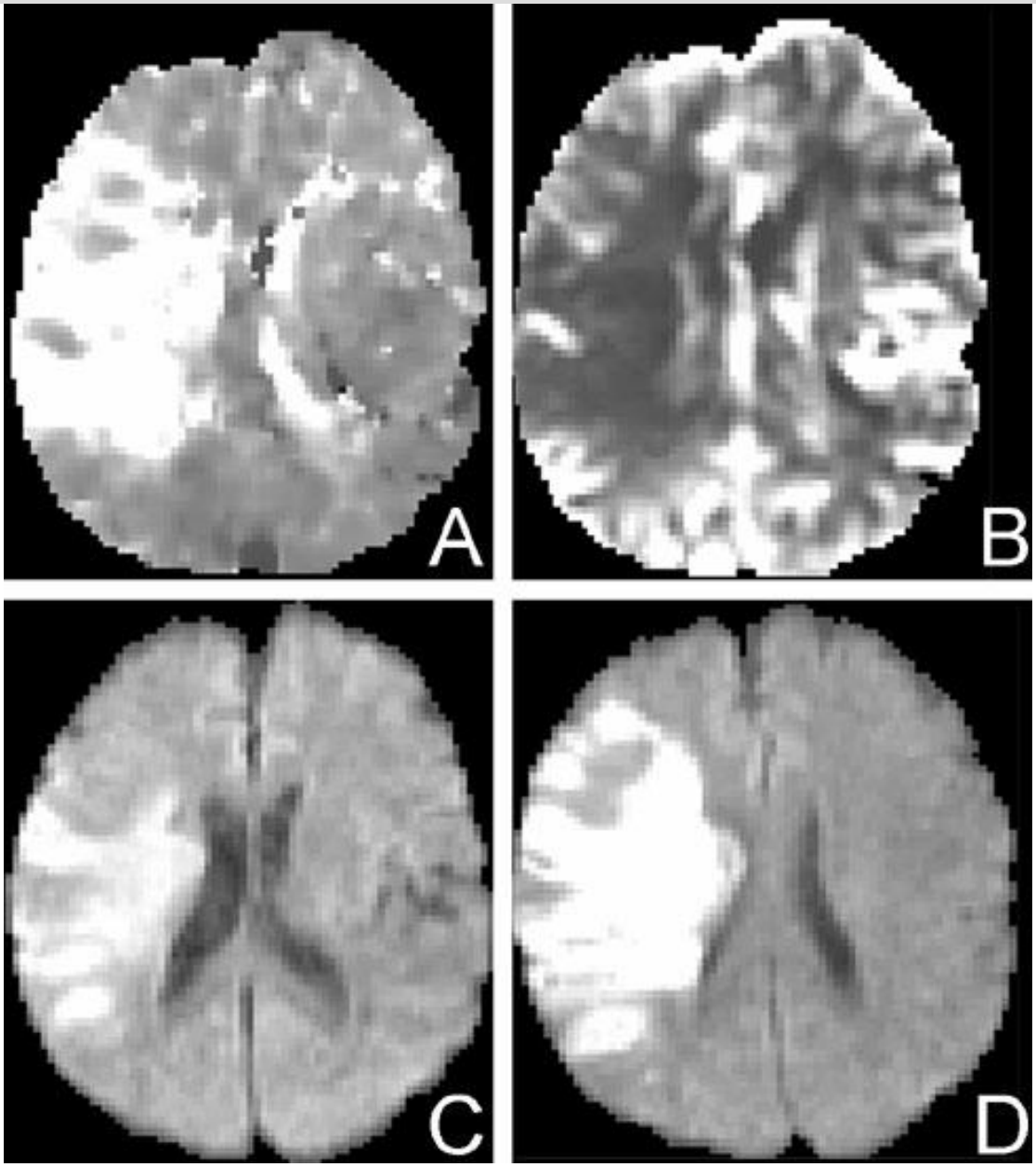
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Accidente cerebrovascular de origen isquémico

Aspectos fisiopatológicos

La oclusión repentina de un vaso intracraneal reduce la corriente sanguínea en la región encefálica que el vaso irriga. Las consecuencias del riego reducido dependen de la circulación colateral, que a su vez está sujeta a la anatomía vascular de cada persona y al sitio de la oclusión. La ausencia completa de circulación cerebral origina la muerte del tejido encefálico en un lapso de 4 a 10 min; cuando es <16 a 18 ml/100 g de tejido por minuto se produce un infarto en unos 60 min y si la corriente es menor de 20 ml/100 g de tejido por minuto aparece isquemia sin infarto, a menos que se prolongue durante varias horas o días. Si la corriente sanguínea se reanuda antes de que haya muerto un gran número de células, el individuo experimenta únicamente síntomas transitorios, como es el caso del TIA. El tejido que rodea al centro del infarto sufre de isquemia, pero su disfunción es reversible y por ello se le conoce como *zona de penumbra isquémica*. Esta zona se observa en las técnicas imagenológicas de perfusión-difusión con MRI (véase más adelante en este capítulo y la figura 349-13). Si no se producen cambios en la irrigación, finalmente la penumbra isquémica culminará en un infarto y por este motivo el objetivo de la terapia con trombolíticos y de los métodos terapéuticos que se están investigando es salvar la penumbra isquémica.

FIGURA 349-13.

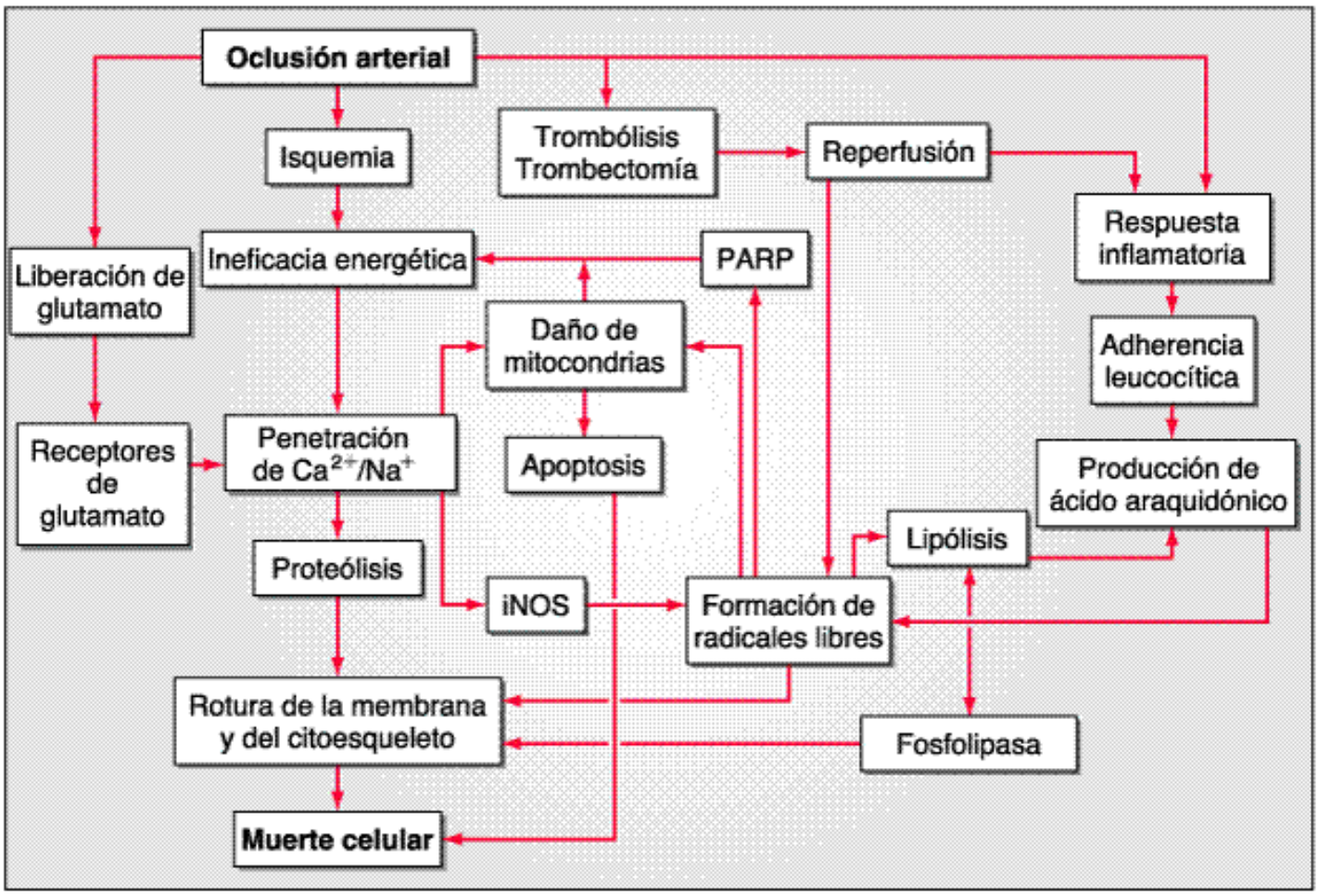


Resonancia magnética en el accidente cerebrovascular agudo. *A.* El defecto de perfusión en el hemisferio derecho (señal brillante) se destacó después de administrar por vía endovenosa rápida una dosis de medio de contraste a base de gadolinio. *B.* Flujo cerebral medido en el mismo momento que en *A*; las señales más oscuras indican disminución del flujo sanguíneo. *C.* Imagen "por difusión" obtenida 5 h después de comenzar un accidente en la arteria cerebral media derecha; las señales brillantes denotan regiones en que hay limitación de la difusión y que evolucionarán hasta la aparición de infarto. Recibe el nombre de *desigualdad de difusión-perfusión* la diferencia entre la región con perfusión deficiente que se señala en *A* y *B*; la deficiencia de difusión es un índice de la penumbra isquémica. Sin tratamiento específico la región del infarto se ampliará hasta igualar la deficiencia de perfusión, como se muestra en la imagen por difusión en *D* obtenida cinco días después. (Por cortesía de *Gregory Albers and Vincent Thijs, MD, Stanford University.*)

En la figura 349-2 se resumen los fenómenos complejos que intervienen en el infarto cerebral focal. Las células mueren a través de dos rutas: 1) la ruta necrótica, en la que la degradación del citoesqueleto celular es rápida, principalmente al faltar sustratos energéticos a la célula y 2) la ruta de la apoptosis, en que la célula está "programada" para morir. La isquemia produce necrosis al privar a las neuronas de glucosa, que a su vez impide la producción de trifosfato de adenosina (ATP) en las mitocondrias. Sin este compuesto fosfatado, las bombas iónicas de la membrana dejan de funcionar y las neuronas se despolarizan, con lo que aumenta la concentración intracelular de calcio. La despolarización también

provoca la liberación de glutamato en las terminaciones sinápticas y el exceso de esta sustancia fuera de la célula es neurotóxico puesto que anula la actividad de los receptores postsinápticos de glutamato, lo que aumenta la penetración de calcio a la neurona. La degradación de lípidos de la membrana y la disfunción mitocondrial originan radicales libres, que provocan la destrucción catalítica de las membranas y probablemente dañan otras funciones vitales de las células. La isquemia moderada, como la que se observa en la zona de penumbra isquémica, favorece la muerte por apoptosis, donde las células se destruyen días o semanas después. No existen estrategias comprobadas en la clínica para modificar estas secuencias isquémicas pese a los estudios clínicos extensos. Sin embargo, se sabe que la fiebre acentúa de manera dramática la isquemia, al igual que la hiperglucemia [glucosa >11.1 a 16.7 mmol/L (200 a 300 mg/100 ml)], lo que justifica suprimir la hipertermia y evitar la hiperglucemia en la medida de lo posible. Constantemente se están investigando la hipotermia y otras estrategias neuroprotectoras.

FIGURA 349-2.



Fases principales de la cascada de la isquemia cerebral. Consúltese el texto respecto a detalles. Abreviaturas: PARP, polimerasa de poli-A ribosa (*poly-A ribose polymerase*); iNOS, sintasa inducible de óxido nítrico (*inducible nitric oxide synthase*).

Tratamiento

Accidente isquémico agudo

Una vez corroborado el diagnóstico clínico de accidente cerebrovascular es importante emprender una estrategia ordenada para la evaluación y el tratamiento iniciales (cuadro 349-1). El objetivo primario es

evitar o revertir el daño encefálico. Después de la estabilización inicial se realiza una CT craneal de urgencia, sin medio de contraste, para distinguir entre accidente isquémico y hemorrágico. Si bien no existen signos clínicos fiables para diferenciar entre una y otra modalidades, cuando el nivel de conciencia es deprimido y se acompaña de hiperpresión arterial inicial es más probable que se trate de una hemorragia, en tanto que la deficiencia neurológica que remite sugiere isquemia. Los tratamientos destinados a revertir o reducir la magnitud del infarto hístico se dividen en cinco categorías: 1) medidas médicas de sostén; 2) trombolíticos; 3) anticoagulantes; 4) antiplaquetarios, y 5) neuroprotección.

Cuadro 349-1. Tratamiento médico de los accidentes cerebrovasculares

Deficiencia neurológica repentina: ¿infarto cerebral o TIA?	Diagnóstico diferencial de una deficiencia focal nueva
	Infarto cerebral o TIA
	Convulsión con parálisis posictal de Todd
	Tumor
	Jaqueca
	Encefalopatía metabólica
	Fiebre/infección con accidente cerebrovascular antiguo
	Hiperglucemia
	Hipercalcemia
	Encefalopatía hepática
Evaluación y tratamiento iniciales	ABC, glucemia
	CT craneal sin contraste
	Hemorragia
	Tratamiento médico y quirúrgico
	Tumor u otra anomalía del SNC
	Tratamiento indicado
	Un área normodensa o hipodensa compatible con un infarto isquémico agudo
	Valore trombólisis, aspirina
	Mantenga la tensión arterial y la hidratación
	Ingrese al paciente en el nivel de cuidados que exijan los problemas médicos concomitantes y de las vías aéreas
Tratamiento hospitalario ulterior	Averigüe la causa del accidente cerebrovascular y los factores de riesgo
	Establezca un plan de profilaxis secundaria (fármacos, modificación de los factores de riesgo)
	Solicite en cada caso la valoración de un fisioterapeuta, ergoterapeuta, terapeuta del lenguaje y un trabajador social
	Prescriba un plan de alimentación

	El informe de alta debe incluir un plan para reducir los factores de riesgo, que incluya cuándo debe comenzarse un tratamiento antihipertensivo y el tratamiento preventivo con fármacos antitrombóticos

Abreviaturas: ABC, mantenimiento de la vía aérea (*airway*), respiración (*breathing*) y función cardíaca (*cardiac status*); SNC, sistema nervioso central; TIA, accidente isquémico transitorio.

Medidas médicas de sostén

Después de un infarto cerebral, el objetivo inmediato es mejorar la irrigación en la zona de la penumbra isquémica circundante. También es importante prevenir las complicaciones que son frecuentes en los individuos que deben permanecer en cama: infecciones (neumonía, vías urinarias y piel) y trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis*, DVT) con embolia pulmonar. Muchos médicos prescriben las medias elásticas neumáticas para evitar la DVT; al parecer, la heparina subcutánea también es innocua.

La irrigación colateral en el cerebro isquémico depende de la presión arterial, de manera que la reducción inmediata de la presión es todavía controversial. Por el contrario, la presión se debe reducir en caso de hipertensión maligna (cap. 230), isquemia concomitante del miocardio o presión arterial mayor de 185/110 mmHg y se prevé el uso de trombolíticos. Ante la demanda competitiva del miocardio y el encéfalo, muchas veces el primer paso para reducir el trabajo del corazón y mantener la presión arterial es aminorar la frecuencia cardíaca con un bloqueador β_1-adrenérgico (como esmolol o labetolol). La fiebre es un elemento nocivo y es importante combatirla con antipiréticos. La glucemia se mide con regularidad para mantenerla por debajo de 11.1 mmol/L (200 mg/ 100 ml).

Entre 5 y 10% de los pacientes desarrolla suficiente edema cerebral como para originar obnubilación o hernia encefálica. El edema alcanza su punto máximo entre el segundo y el tercer días, pero su efecto de masa puede durar alrededor de 10 días. Cuanto más grande es el infarto, mayor será la posibilidad de que se forme un edema con consecuencias clínicas. Los pacientes con infarto cerebeloso deben someterse a una vigilancia especial, puesto que el edema incluso pequeño del cerebelo eleva repentinamente la presión intracraneal (*intracranial pressure*, ICP) en la fosa posterior o comprime directamente el tallo encefálico. La compresión de esta estructura provoca coma y paro respiratorio y obliga a realizar una descompresión quirúrgica de urgencia. Con el fin de incrementar la osmolaridad sérica se limita el consumo de agua y se administra manitol por vía intravenosa, pero es importante evitar a toda costa la hipovolemia porque contribuye a la hipotensión y empeora el infarto. Se están realizando estudios sobre los beneficios clínicos de la craneotomía y la extracción temporal de una parte del cráneo (hemicraniectomía) como parte del tratamiento de los infartos hemisféricos grandes con gran edema cerebral.

Trombólisis

En su estudio sobre el tPA recombinante (*recombinant tPA*, rtPA) y el accidente cerebrovascular, el National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) encontró que el rtPA intravenoso tiene efectos positivos en algunos pacientes con accidente cerebrovascular. En este estudio se utilizó rtPA intravenoso (0.9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg; 10% por vía intravenosa rápida y el resto en un lapso de 60 min) y lo comparó con placebo en sujetos con un accidente de origen isquémico durante las

primeras 3 h después del episodio. La mitad de los pacientes recibió el tratamiento en los primeros 90 min. En el 6.4% de los individuos que recibieron rtPA y en 0.6% de los que recibieron placebo se observó hemorragia intracerebral sintomática. Asimismo, se advirtió una reducción no significativa de 4% en la mortalidad de los pacientes que recibieron rtPA (21% recibieron placebo y 17% recibieron rtPA); también se observó un incremento absoluto significativo de 12% en el número de pacientes con incapacidad mínima (32% recibieron placebo y 44% recibieron rtPA). Por lo tanto, pese a la mayor frecuencia de hemorragia intracerebral sintomática, la administración intravenosa de rtPA durante las primeras 3 h después de iniciado el episodio isquémico finalmente mejoró el desenlace clínico.

Los resultados de otros estudios clínicos con rtPA han sido negativos, quizá por la dosis del fármaco y el momento de su aplicación. En el European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) I se utilizó una dosis mayor de rtPA (1.2 mg/kg) y en el ECASS II se utilizó la misma dosis que en el NINDS (0.9 mg/kg; dosis máxima, 90 mg) pero se administró hasta la sexta hora después de iniciado el episodio. No se observaron beneficios significativos, pero en los análisis subsiguientes se advirtió mejoría. En el estudio ATLANTIS se aplicaron las mismas dosis de rtPA utilizadas en el NINDS pero entre 3 y 5 h después del episodio y no se observaron beneficios. En tres investigaciones importantes en las que se estudiaron los efectos de la estreptocinasa se observó una mayor mortalidad. Por otro lado, la administración inmediata del fibrinolítico ancrod al parecer mejora los resultados en los pacientes con accidente de tipo isquémico; su uso en seres humanos todavía no se aprueba, pero su eficacia es una prueba más de que los trombolíticos seguramente formarán parte del tratamiento del accidente isquémico.

Todavía no es posible establecer la utilidad exacta de los trombolíticos intravenosos en el accidente isquémico por las diferencias en el diseño de los estudios clínicos, que comprenden al fármaco y las dosis utilizadas, el tiempo transcurrido hasta la trombólisis y la gravedad del accidente vascular. El riesgo de hemorragia intracraneal aumenta con el tamaño del accidente cerebrovascular, el tiempo que transcurre desde el comienzo de los síntomas y la dosis de rtPA. Al parecer, la administración intravenosa de una dosis establecida de 0.9 mg/kg de peso dentro de las primeras 3 h después del episodio es bastante segura. En muchos hospitales se han formado grupos de expertos en este tipo de urgencias para facilitar su tratamiento. Este fármaco ya ha sido aprobado en Estados Unidos, Canadá y Europa en casos de accidente agudo aplicándolo durante las primeras 3 h después de iniciados los síntomas; es importante hacer lo posible por aplicarlo lo más pronto posible dentro de esta "ventana" de 3 h. El inicio del accidente vascular se define como el momento en que comienzan los síntomas o la última vez en que se observó que el estado del sujeto era normal. En el caso de la persona que al despertar tiene el accidente vascular, su comienzo se define tomando como punto de referencia la hora en que se acostó por la noche. El cuadro 349-2 resume los criterios para considerar a los candidatos y las instrucciones para administrar tPA recombinante.

Cuadro 349-2. Tratamiento de los accidentes cerebrovasculares isquémicos con activador del plasminógeno hístico recombinante (rtPA) por vía intravenosa[a]

Indicaciones
Diagnóstico clínico de accidente cerebrovascular
Tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta la administración del fármaco ≤3 h
CT sin signos de hemorragia ni de edema >1/3 del territorio de la MCA
Edad ≥18 años
Consentimiento del paciente o de su representante
Contraindicaciones
Tensión arterial sostenida >185/110
Plaquetas <100 000; HCT <25%; glucosa <50 o >400 mg/100 ml
Tratamiento con heparina en las 48 h previas y PTT prolongado o INR elevado
Síntomas que mejoran con rapidez
Antecedente de accidente cerebrovascular o de traumatismo craneal en los tres meses anteriores; antecedente de hemorragia intracraneal
Cirugía mayor en los 14 días previos
Síntomas de accidente cerebrovascular menor
Hemorragia digestiva en los 21 días previos
Infarto de miocardio reciente
Estupor o coma
Administración del rtPA
Colocación de dos vías intravenosas (evítense vías arteriales o centrales)
Revisar la idoneidad del paciente para el tratamiento con rtPA
Administre 0.9 mg/kg IV (máximo 90 mg), 10% de la dosis total en forma de bolo y el resto en 1 h
Vigilancia constante de la tensión arterial
No administre ningún otro tratamiento antitrombótico en 24 h
Si se deteriora la situación neurológica o se descontrola la tensión arterial, detenga la solución, administre crioprecipitado y solicite otro estudio imagenológico urgente
Evite la sonda durante ≥2 h

[a] Véase en la documentación de la activasa (activador del plasminógeno hístico) la lista completa de contraindicaciones y la dosificación.

Abreviaturas: CT, tomografía computadorizada; HCT, hematócrito; INR, índice normalizado internacional; MCA, arteria cerebral media; PTT, tiempo parcial de tromboplastina (*partial thromboplastin time*).

Existe un interés creciente por utilizar los trombolíticos por vía endoarterial y así elevar la concentración en el propio coágulo reduciendo simultáneamente las complicaciones hemorrágicas. Los resultados de la investigación Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT) II indican que la administración endoarterial de la pro-urocinasa es benéfica en los casos de obstrucción aguda de la arteria cerebral media (*middle cerebral artery*, MCA), incluso seis horas después de iniciado el accidente. Asimismo, en ciertos pacientes quizá sea útil administrar trombolíticos por vía endoarterial en caso de oclusiones del

tronco basilar. La U.S. Food and Drug Administration (FDA) no ha aprobado la aplicación endoarterial de este fármaco en el accidente isquémico; sin embargo, muchos centros especializados recomiendan este tratamiento con base en los datos mencionados.

Antiplaquetarios

El ácido acetilsalicílico (aspirina) es el único antiplaquetario que ha sido sometido a estudios prospectivos como tratamiento del accidente isquémico. En algunos estudios grandes y recientes como el International Stroke Trial (IST) y el Chinese Acute Stroke Trial (CAST), se observó que la administración de aspirina en las primeras 48 h después del accidente reducía muy poco el peligro de una recaída y el riesgo de mortalidad. De 19 435 pacientes comprendidos en el estudio IST, los que recibieron 300 mg/día de aspirina mostraron menos fallecimientos en los primeros 14 días (9.0 comparado con 9.4%), un número mucho menor de episodios isquémicos recurrentes (2.8 comparado con 3.9%), ningún exceso en la cifra de accidentes de tipo hemorrágico (0.9 comparado con 0.8%) y cierta tendencia a que disminuyera la mortalidad o la invalidez a los seis meses (61.2 comparado con 63.5%). En el caso de CAST, 21 106 individuos con accidente isquémico recibieron 160 mg/día de aspirina o placebo durante un período hasta de cuatro semanas. En el grupo que recibió aspirina se observó una reducción mínima en varios aspectos como mortalidad inmediata (3.3 comparado con 3.9%), accidentes isquémicos recurrentes (1.6 comparado con 2.1%), invalidez al volver a casa o muerte (30.5 comparado con 31.6%). Estos estudios demuestran que la aspirina en el tratamiento del accidente isquémico es innocua y a la vez genera un beneficio neto reducido. Por cada 1 000 accidentes cerebrovasculares tratados con dicho fármaco, en promedio se evitarán en las primeras semanas nueve fallecimientos o recurrencias no letales, mientras aproximadamente 13 pacientes menos habrán muerto o quedarán inválidos en los siguientes seis meses.

Se están realizando estudios clínicos sobre las sustancias que actúan sobre el receptor glucoproteínico IIb/IIIa en el tratamiento del accidente agudo. Los resultados preliminares indican que el abciximab intravenoso es innocuo durante las primeras 6 h del accidente cerebrovascular y sugieren que quizá es efectivo.

Anticoagulantes

No se ha definido la utilidad de los anticoagulantes en la isquemia cerebral aterotrombótica. En algunas investigaciones se han utilizado antiplaquetarios comparándolos con anticoagulantes durante las primeras 12 a 24 h del episodio inicial. En el U.S. Trial of Organon 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), no se encontraron más beneficios con una heparina de bajo peso molecular que se encuentra en estudio con la aspirina. En IST se estudió la heparina subcutánea no fraccionada y se le comparó con aspirina. La heparina por vía subcutánea no ofreció más beneficios que la aspirina e incrementó los índices hemorrágicos. En otras investigaciones con heparina de bajo peso molecular tampoco se han encontrado beneficios constantes en los casos de accidente isquémico. Por consiguiente, los estudios clínicos no apoyan el uso de heparina ni de otros anticoagulantes en personas con accidentes aterotrombóticos.

A pesar de no contar con pruebas, la heparina se utiliza a menudo como parte del tratamiento de los accidentes cerebrovasculares, principalmente con base en algunas nociones sobre sus efectos

fisiopatológicos. En teoría, la heparina evita la propagación del coágulo dentro del vaso trombosado o impide que se formen más émbolos. Dicho compuesto se utiliza de manera extensa en los TIA progresivos (cuya frecuencia aumenta) a pesar de no contar con estudios comparativos. Aproximadamente en 20% de los individuos con un accidente cerebrovascular las deficiencias neurológicas evolucionan en cuestión de horas o un par de días. Algunos médicos "heparinizan" a todos sus pacientes con un accidente isquémico leve y reciente para evitar parcialmente esta evolución, pero esta medida no es recomendable. El índice de complicaciones hemorrágicas por la aplicación de heparina durante siete días es de aproximadamente 10% y el de hemorragias graves es de casi 2%. Sin duda alguna, es importante esclarecer la utilidad de esta estrategia. La heparinización se lleva a cabo administrando una solución sin bolo que se vigila para conservar el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) aproximadamente en el doble del normal.

Neuroprotección

La neuroprotección consiste en aplicar un tratamiento que prolongue la tolerancia del encéfalo a la isquemia. Una estrategia neuroprotectora poderosa en las personas que se encuentran en paro cardíaco es la hipotermia, pero no ha sido estudiada debidamente en sujetos con accidente cerebrovascular. Se ha demostrado que los fármacos que bloquean las vías de los aminoácidos excitadores protegen a las neuronas y las células de la glia en los animales, pero a pesar de los estudios clínicos numerosos no se ha demostrado su utilidad en los humanos. No obstante, el interés por la neuroprotección persiste ante la posibilidad de contar con medicamentos inofensivos incluso administrados en el entorno prehospitalario o con trombolíticos.

Centros especializados en accidentes cerebrovasculares y su rehabilitación

La atención dentro de unidades integrales y especializadas en accidentes cerebrovasculares seguida de rehabilitación mejora los resultados neurológicos y reduce la mortalidad. El empleo de "rutas" clínicas y personal especializado en sujetos con este tipo de accidentes mejora la atención. Los grupos especializados que atienden a estos pacientes durante las 24 h son muy importantes para el tratamiento médico inmediato y la posible aplicación de trombolíticos.

La rehabilitación correcta del paciente que ha sufrido un accidente cerebrovascular comprende la aplicación temprana de fisioterapia, terapia ocupacional (ergoterapia) y terapia foniátrica. Es importante enseñar al enfermo y sus familiares todo lo referente a la deficiencia neurológica; la manera de evitar las complicaciones de la inmovilidad (como neumonía, DVT y embolia pulmonar, úlceras de decúbito y contracturas musculares) y brindar aliento y orientación para superar las deficiencias. Con la rehabilitación se intenta devolver al paciente a su hogar y optimizar su recuperación al aplicar un régimen seguro y progresivo que se adapte a cada enfermo. Además, se ha demostrado que la terapéutica de "sujeción" mejora la hemiparesia incluso varios años después del accidente, lo que indica que quizá la fisioterapia "recluta" vías nerviosas no utilizadas. Este hallazgo revela que el sistema nervioso del ser humano es más adaptable de lo que se pensaba, lo que constituye el punto de partida para realizar una serie de investigaciones en busca de estrategias físicas y farmacológicas que mejoren la recuperación neurológica a largo plazo.

Causas del accidente isquémico

(cuadro 349-3) El tratamiento inicial del accidente isquémico no suele depender de su origen, pero es indispensable definir su causa para reducir el peligro de una recurrencia. El cuadro clínico inicial y los datos de la exploración física son los elementos que a menudo señalan el origen del accidente o limitan las posibilidades a unas cuantas causas. El empleo sensato de los análisis de laboratorio y estudios imagenológicos completa la evaluación inicial. Sin embargo, cerca de 30% de los accidentes vasculares permanece sin explicación pese a la evaluación extensa.

Cuadro 349-3. Causas del accidente cerebrovascular

Causas frecuentes	Causas poco frecuentes
Trombosis	Hipercoagulación
Infarto lagunar (vaso pequeño)	Deficiencia de proteína C
Trombosis de un vaso grande	Deficiencia de proteína S
Deshidratación	Deficiencia de antitrombina III
Oclusión embólica	Síndrome de antifosfolípidos
Arterioarterial	Mutación del factor V Leiden[a]
Bifurcación carotídea	Mutación de la protrombina G20210[a]
Arco sónico	Neoplasia diseminada
Disección arterial	Drepanocitosis
Cardioembólica	Talasemia beta
Fibrilación auricular	Policitemia vera
Trombo mural	Lupus eritematoso generalizado
Infarto de miocardio	Homocisteinemia
Miocardiopatía dilatada	Púrpura trombótica trombocitopénica
Valvulopatías	Coagulación intravascular diseminada
Estenosis mitral	Disproteinemias
Prótesis valvular	Síndrome nefrótico
Endocarditis bacteriana	Enfermedad inflamatoria intestinal
Embolia paradójica	Anticonceptivos orales
Comunicación interauricular	Trombosis de senos venosos[b]
Agujero oval permeable	Displasia fibromuscular
Aneurisma del tabique interauricular	Vasculitis
Contraste espontáneo del eco	Vasculitis diseminada (PAN, Wegener, Takayasu, arteritis de células gigantes)
	Vasculitis primaria del SNC
	Meningitis (sífilis, tuberculosis, fúngica, bacteriana, zoster)

	Cardiógena
	Calcificación de la válvula mitral
	Mixoma auricular
	Tumor intracardíaco
	Endocarditis marántica
	Endocarditis de Libman-Sacks
	Vasoespasmo por hemorragia subaracnoidea
	Drogas: cocaína, anfetamina
	Enfermedad de moyamoya
	Eclampsia

[a] Origina principalmente trombosis de senos venosos.

[b] En ocasiones se acompaña de hipercoagulación.

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; PAN, poliarteritis nudosa.

La exploración clínica debe orientarse al árbol vascular periférico y cervical (auscultación carotídea en busca de soplos, presión arterial y comparación de la presión en ambos brazos); el corazón (disritmias, soplos), las extremidades (émbolos periféricos) y la retina [efectos de la hipertensión y de los émbolos de colesterol (placas de Hollenhorst)]. Se realiza una exploración completa del sistema nervioso para ubicar el sitio del accidente cerebrovascular. Casi siempre se realiza un estudio imagenológico del encéfalo, que es necesario ante la posibilidad de administrar trombolíticos. Además se piden varios estudios, como radiografía de tórax, electrocardiograma (ECG), análisis de orina, biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, electrólitos séricos y nitrógeno ureico en sangre, creatinina, glucemia, los estudios serológicos de sífilis, perfil de lípidos séricos, tiempo de protrombina y PTT. El ECG exhibe anormalidades de la conducción y arritmias o bien datos de infarto reciente del miocardio (*myocardial infarction*, MI).

Accidente cardioembólico

Los émbolos provenientes del corazón causan, en promedio, 20% de los accidentes de tipo isquémico. El accidente cerebrovascular que es consecuencia de una cardiopatía se debe casi siempre a la embolización del material trombótico que se formó en la pared auricular o ventricular o en las válvulas de la mitad izquierda del corazón. Los trombos se desprenden y se convierten en émbolos que viajan por la circulación arterial. Algunas veces el trombo se fragmenta o lisa momentáneamente y provoca un TIA. Por el contrario, cuando la oclusión arterial se prolonga origina un accidente cerebrovascular. Los accidentes de tipo embólico son de inicio repentino e inmediatamente se alcanza la deficiencia neurológica máxima. Después de la isquemia prolongada el tejido se irriga de nuevo y se forman hemorragias petequiales dentro del territorio isquémico. Este fenómeno no suele tener importancia desde el punto de vista clínico y se debe distinguir de la hemorragia intracraneal franca en la región del accidente isquémico, donde el efecto de "masa" de la sangre (hemorragia) provoca deterioro de la función neurológica.

Los émbolos provenientes del corazón suelen alojarse en la arteria cerebral media, arteria cerebral posterior (*posterior cerebral artery*, PCA) o alguna de sus ramas; rara vez se instala en el territorio de la arteria cerebral anterior (ACA). Los émbolos que son lo suficientemente grandes como para obstruir el tallo de la MCA (3 a 4 mm) originan infartos más grandes que abarcan sustancia blanca y gris además de algunas porciones de la superficie cortical y la sustancia blanca subyacente. Los émbolos más pequeños casi siempre obstruyen las ramas más pequeñas de las arterias corticales o penetrantes. La ubicación y el tamaño de los infartos en determinado lecho vascular dependen de la circulación colateral.

En casi todo el mundo, las causas principales de accidente cardioembólico son la fibrilación auricular no reumática (llamada a menudo no valvular), el infarto del miocardio, las prótesis valvulares, la cardiopatía reumática y la miocardiopatía isquémica (cuadro 349-3). Los trastornos cardíacos que originan embolias cerebrales se describen en los capítulos correspondientes sobre cardiopatías. Sin embargo, destacaremos en este apartado algunos aspectos pertinentes.

En general, la fibrilación auricular no reumática constituye la causa más frecuente de embolia cerebral. Supuestamente, en la aurícula o la orejuela que se encuentra fibrilando se forma un trombo que posteriormente emboliza. Los individuos con fibrilación auricular tienen un riesgo anual promedio de sufrir un accidente vascular de alrededor de 5% y esta cifra varía con algunos factores de riesgo como senectud, hipertensión, función deficiente del ventrículo izquierdo, cardioembolia previa, diabetes y tirotoxicosis. Las personas menores de 60 años de edad y sin ninguno de estos factores tienen un riesgo anual de padecer un accidente cerebrovascular de alrededor de 0.5%, en tanto que quienes poseen casi todos los factores aludidos tienen un riesgo anual de aproximadamente 15%. Otros factores de riesgo para la formación de trombos auriculares son la hipertrofia auricular izquierda y la insuficiencia cardíaca congestiva. La cardiopatía reumática suele causar accidentes de tipo isquémico cuando se acompaña de una estenosis mitral apretada o de fibrilación auricular. Los principios para utilizar warfarina y aspirina en la prevención secundaria se basan en los factores de riesgo (cuadro 349-4).

Cuadro 349-4. Recomendaciones aprobadas sobre la profilaxis antitrombótica en la fibrilación auricular

Edad	Factores de riesgo[a]	Recomendación
Edad: ≤65	≥1	Warfarina INR 2-3
	0	Aspirina o ningún tratamiento
Edad: 65-75	≥1	Warfarina INR 2-3
	0	Warfarina INR 2-3 o aspirina
Edad: >75		Warfarina INR 2-3

[a] Los factores de riesgo comprenden al TIA o accidente cerebrovascular previo, hipertensión, insuficiencia cardíaca, diabetes, arteriopatía coronaria sintomática, estenosis mitral, prótesis valvular o tirotoxicosis.

Fuente: Modificado de GW Albers et al: *Antithrombotic therapy in atrial fibrillation.* Chest 119:194S, 2001; con autorización.

El infarto reciente del miocardio puede ser el punto de origen de émbolos, en particular si es transmural

y se ubica en la pared antero-apical del ventrículo; se ha demostrado que los anticoagulantes con fin profiláctico después de un infarto reducen el peligro de que se produzca un accidente cerebrovascular. El prolapso de válvula mitral no suele producir émbolos, a menos que sea muy pronunciado.

La embolización paradójica se observa cuando los trombos venosos se desplazan hasta la circulación arterial a través de un agujero oval persistente o una comunicación interauricular. La ecocardiografía con medio de contraste de "burbujas" (inyección intravenosa de solución salina agitada durante una ecocardiografía transtorácica o transesofágica) demuestra la presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda en el corazón y exhibe al conducto que provoca la embolización paradójica. Por el contrario, la causa es un cortocircuito de derecha a izquierda cuando inmediatamente después de inyectar por vía intravenosa la solución salina agitada se observan elementos transitorios de alta intensidad en la arteria cerebral media durante el Doppler transcraneal. Ambas técnicas son muy sensibles para detectar cortocircuitos de derecha a izquierda. Además de los coágulos venosos, la embolización paradójica es causada a veces por émbolos de grasa y células neoplásicas, endocarditis bacteriana, aire intravenoso y émbolos de líquido amniótico que se forman durante el parto. La importancia del cortocircuito de derecha a izquierda como causa de accidentes cerebrovasculares es controversial, especialmente porque tales cortocircuitos se observan en alrededor del 15% de la población general. Algunos estudios indican que el riesgo aumenta únicamente en presencia de un aneurisma concomitante en el tabique interauricular. El hecho de que algunos émbolos se originan en alguna vena, casi siempre un trombo de una vena profunda, confirma la importancia del cortocircuito de derecha a izquierda en ciertos casos.

La endocarditis bacteriana origina la formación de vegetaciones valvulares que constituyen el punto de partida de émbolos sépticos múltiples (cap. 109). La presencia de síntomas y signos multifocales en un paciente con un accidente cerebrovascular despierta la posibilidad de endocarditis bacteriana. En estos enfermos aparecen infartos microscópicos y los grandes infartos sépticos evolucionan a veces hasta transformarse en abscesos cerebrales o bien provocan una hemorragia al interior del infarto, lo que impide utilizar anticoagulantes o trombolíticos. Los aneurismas micóticos causados por émbolos sépticos originan una hemorragia subaracnoidea o intracerebral.

Accidente embólico arterioarterial

Algunos trombos formados en las placas ateroescleróticas se embolizan hasta llegar a las arterias intracraneales originando un accidente embólico arterioarterial. Otra posibilidad es la trombosis aguda de un vaso enfermo y el bloqueo resultante origina el accidente cerebrovascular al provocar isquemia en el territorio encefálico que irriga. A diferencia de lo que sucede en los vasos del miocardio, la embolia arterioarterial al parecer constituye el mecanismo que origina la isquemia en lugar de la trombosis. El punto de partida más frecuente de los émbolos es la bifurcación carotídea, pero puede ser cualquier vaso enfermo como el cayado aórtico, la carótida primitiva e interna, las arterias vertebrales y el tronco basilar. El origen más frecuente de las embolias arterioarteriales es la ateroesclerosis de la bifurcación carotídea, pero los tratamientos hipolipidemiantes reducen este riesgo.

Ateroesclerosis carotídea

La ateroesclerosis carotídea es más frecuente en la bifurcación de la carótida primitiva y el segmento proximal de la carótida interna. También puede haber ateroesclerosis en el sifón carotídeo, que es una

zona dentro del seno cavernoso. Algunos de los factores de riesgo para padecer ateroesclerosis carotídea son sexo masculino, la senectud, el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia; son los mismos factores de riesgo para padecer cualquier accidente cerebrovascular (cuadro 349-5). La ateroesclerosis carotídea origina 5% (calculado) de los accidentes isquémicos y el peligro aumenta conforme disminuye la luz del tramo afectado de la carótida. → ***Para obtener mayores detalles sobre la patogenia de la ateroesclerosis consulte el capítulo 224.***

Cuadro 349-5. Factores de riesgo para la aparición de un accidente cerebrovascular

			Número necesario para tratar[a]	
Factores de riesgo	**Riesgo relativo**	**Reducción del riesgo relativo con el tratamiento**	**Prevención primaria**	**Prevención secundaria**
Hipertensión	2-5	38%	100-300	50-100
Fibrilación auricular	1.8-2.9	68% con warfarina y 21% con aspirina	20-83	13
Diabetes	1.8-6	No se obtiene ningún efecto probado		
Tabaquismo	1.8	50% anual; riesgo "basal" a los cinco años después de interrupción del tabaquismo		
Hiperlipidemia	1.8-2.6	10-29%		—
Estenosis asintomática de carótida	2.0	53%	85	N/A
Estenosis sintomática de carótida (reducción de 70-99%)		65% a los dos años	N/A	12
Estenosis sintomática de carótida (reducción de 50-69%)		29% a los cinco años	N/A	77

[a] Número necesario para tratar o evitar un accidente cerebrovascular, anualmente. En este punto no se considera la prevención de otros resultados cardiovasculares.

Nota: N/A, no aplicable.

La estenosis carotídea se clasifica según la presencia o ausencia de síntomas y el grado de estenosis (porcentaje de estrechez del segmento más angosto, comparado con un segmento más distal de la carótida interna). La estenosis carotídea sintomática implica que la persona ha sufrido ya un accidente cerebrovascular o TIA en la distribución de la arteria y tiene mayor riesgo de recurrir que la estenosis

asintomática, donde la persona no tiene síntomas y la estenosis se identifica por métodos de cribado. Entre mayor es la estenosis mayor será el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular.

Tratamiento

Tratamiento quirúrgico

Las operaciones en caso de ateroesclerosis obstructiva se limitan en gran medida a la *endoarteriectomía carotídea* para eliminar placas ubicadas en el origen de la arteria carótida interna en el cuello.

La *estenosis carotídea sintomática* se estudió en el North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) y el European Carotid Surgery Trial (ECST). En ambos estudios se observaron efectos positivos considerables de la cirugía en los pacientes con una estenosis mayor de 70%. En el NASCET, el riesgo promedio acumulado de accidente ipsolateral a los dos años fue de 26% en los pacientes tratados con medidas médicas y de 9% en quienes se combinó el mismo tratamiento médico con endoarteriectomía carotídea; esta reducción *absoluta* de 17% en el grupo operado corresponde a una reducción de 65% del riesgo *relativo* a favor de la cirugía (cuadro 349-5). Asimismo, en el NASCET se demostraron efectos positivos considerables de la cirugía en los pacientes con una estenosis de 50 a 70%, aunque no tan notable. En el ECST se advirtieron efectos negativos con el tratamiento quirúrgico de los individuos con estenosis de 0 a 30 por ciento.

El riesgo de padecer un accidente cerebrovascular y los posibles beneficios de la cirugía dependen de la presencia de síntomas retinianos o hemisféricos, el grado de la estenosis arterial, la gravedad de las demás enfermedades concomitantes, la morbilidad y mortalidad quirúrgicas hospitalarias y otros factores. En el paciente con múltiples factores de riesgo de ateroesclerosis, isquemia hemisférica sintomática, estenosis apretada de la arteria carótida interna y un índice institucional de morbilidad y mortalidad perioperatorias ≤6% se debe realizar una endoarteriectomía. Sin embargo, si el índice perioperatorio de accidente cerebrovascular es mayor de 6%, los beneficios de la cirugía son cuestionables.

Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la *estenosis carotídea asintomática* se especificaron gracias a los resultados del Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS), donde se asignó de manera aleatoria a los pacientes con estenosis ≥60% para someterse a tratamiento médico a base de aspirina o a una combinación de tratamiento médico con endoarteriectomía carotídea. En el grupo quirúrgico se observó un riesgo de padecer un accidente ipsolateral (y cualquier accidente perioperatorio o muerte) de 5.1% a cinco años, comparado con 11% en el grupo sometido a tratamiento médico (aspirina). Lo anterior demuestra reducción de 53% en el riesgo *relativo*, pero el descenso del riesgo *absoluto* es solamente de 5.9% en un período de cinco años o 1.2% anual (cuadro 349-5). El índice de complicaciones en el perioperatorio fue mayor entre las mujeres, de tal forma que en un lapso de cinco años el riesgo relativo se redujo sólo 17%. Prácticamente la mitad de los casos de accidente cerebrovascular en el grupo quirúrgico fueron causados por las angiografías preoperatorias.

La evolución natural de la estenosis asintomática tiene un índice de accidentes cerebrovasculares de casi 2% anual, en tanto que el individuo sintomático tiene un riesgo anual de 13%. Todavía no se sabe si la revascularización carotídea es recomendable en el individuo asintomático y la decisión depende de

factores numerosos como las preferencias individuales, la edad del paciente y la presencia de otras enfermedades concomitantes. En el paciente con estenosis carotídea asintomática se recomienda utilizar las medidas médicas destinadas a reducir los factores de riesgo de ateroesclerosis, por ejemplo, estatinas y aspirina. Al igual que en la fibrilación auricular, es indispensable orientar al paciente sobre los accidentes isquémicos para poder revisar su tratamiento en caso de presentar síntomas.

La angioplastia con globo y endoprótesis es un método que se utiliza cada vez con más frecuencia para "despejar" a las carótidas estenóticas y conservar el libre tránsito de sangre. Este método no se ha sometido a comparaciones prospectivas con la endoarteriectomía, salvo en individuos de alto riesgo en quienes los resultados de una pequeña investigación exhiben una menor morbilidad con la endoprótesis que con la endoarteriectomía. La posibilidad de embolización distal de la placa durante la dilatación del vaso es preocupante y se están estudiando varios dispositivos nuevos destinados a evitar este problema. La derivación quirúrgica de extracraneal a intracraneal (EC-IC) es inútil en las estenosis ateroescleróticas que no son accesibles con la endoarteriectomía carotídea ordinaria. Sin embargo, también se están estudiando otras técnicas más funcionales [tomografía con emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET)] para seleccionar a los pacientes que pueden obtener beneficios de la derivación extracraneal a intracraneal.

Otras causas de accidente embólico arterioarterial

La *ateroesclerosis intracraneal* provoca accidentes cerebrovasculares ya sea por un mecanismo embólico o por trombosis de un vaso enfermo y es más frecuente en las personas de ascendencia asiática y afroamericana. Se calcula que después de un accidente cerebrovascular o TIA por ateroesclerosis intracraneal el riesgo de una recurrencia es de aproximadamente 15% anual. El tratamiento preventivo no mejora los resultados. En un estudio prospectivo estadounidense se está comparando la warfarina sódica con la aspirina. En varios hospitales de neurocirugía se realiza la angioplastia intracraneal combinada con la colocación de endoprótesis en el interior del cráneo, pero esta estrategia no ha sido comparada con el uso de antitrombóticos para prevenir los accidentes cerebrovasculares.

La *disección* de la carótida interna o las arterias vertebrales o incluso de los vasos ubicados más allá del círculo de Willis constituye una causa frecuente de accidente embólico en las personas jóvenes (menores de 60 años de edad). Esta disección suele ser dolorosa y se manifiesta varias horas o días antes del accidente. La disección de los vasos extracraneales rara vez causa hemorragia gracias a su capa adventicia tan resistente. Las disecciones intracraneales, por otra parte, originan en ocasiones una hemorragia subaracnoidea puesto que la adventicia de los vasos intracraneales es delgada y facilita la formación de seudo-aneurismas, que obligan a operar para evitar que se rompa de nuevo. La causa de la disección a menudo se desconoce y las recurrencias son ocasionales. Algunas enfermedades vinculadas con la disección son la enfermedad de Ehlers-Danlos tipo IV, el síndrome de Marfan, la necrosis quística de la capa media y la displasia fibromuscular. Los traumatismos (por lo general un accidente automovilístico o una lesión deportiva) causan en ocasiones disecciones de las arterias carótidas y vertebrales. La terapia manual de la columna se ha vinculado de manera independiente con disección de las arterias vertebrales y accidente cerebrovascular. Muchos de los casos de disección se resuelven de manera espontánea y es raro observar accidentes cerebrovasculares o TIA después de dos

semanas. No se han realizado estudios comparativos de anticoagulantes y antiplaquetarios, pero muchos médicos administran los primeros durante tres a seis meses y luego cambian a antiplaquetarios una vez que el vaso se ha recanalizado.

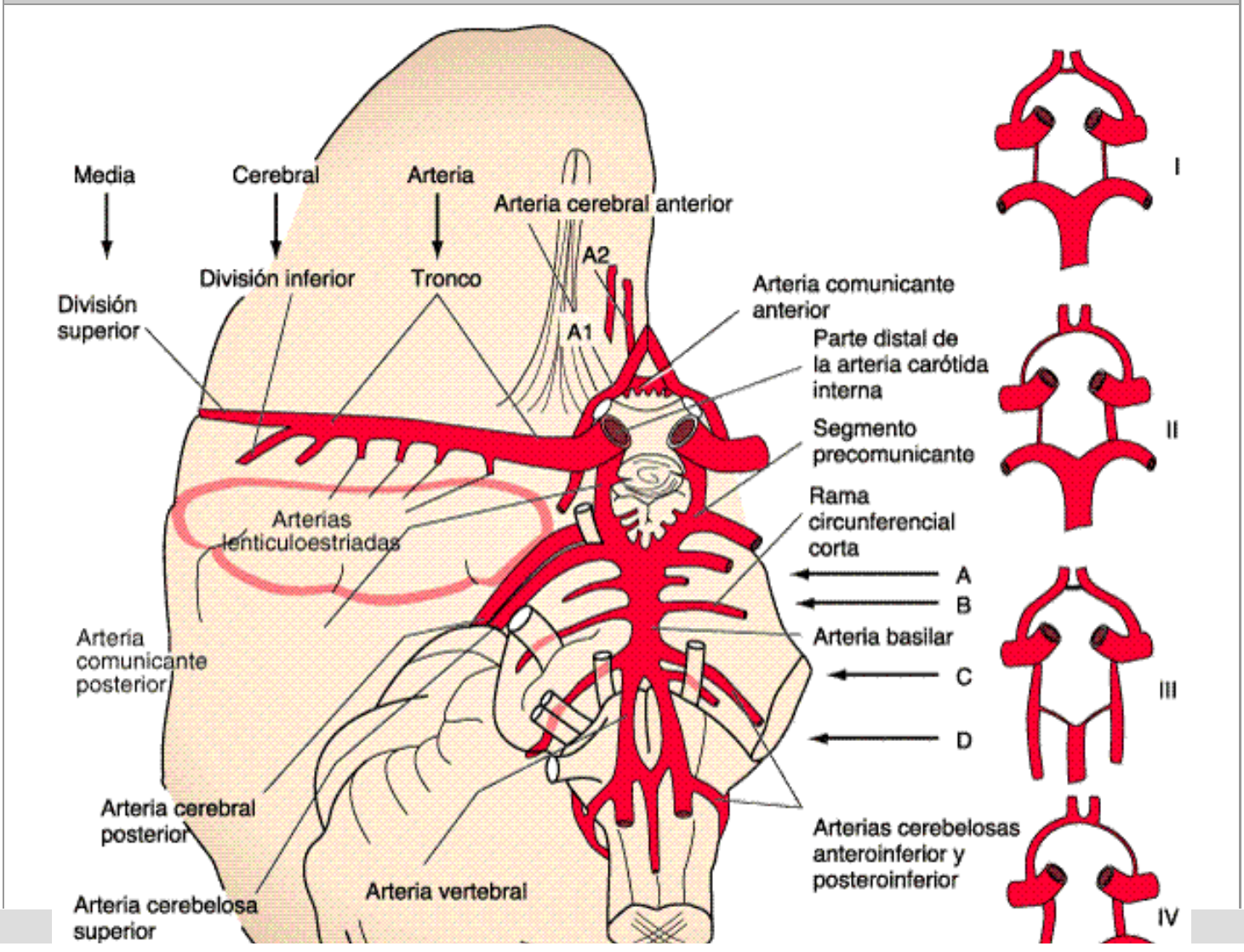
Accidente de vasos pequeños

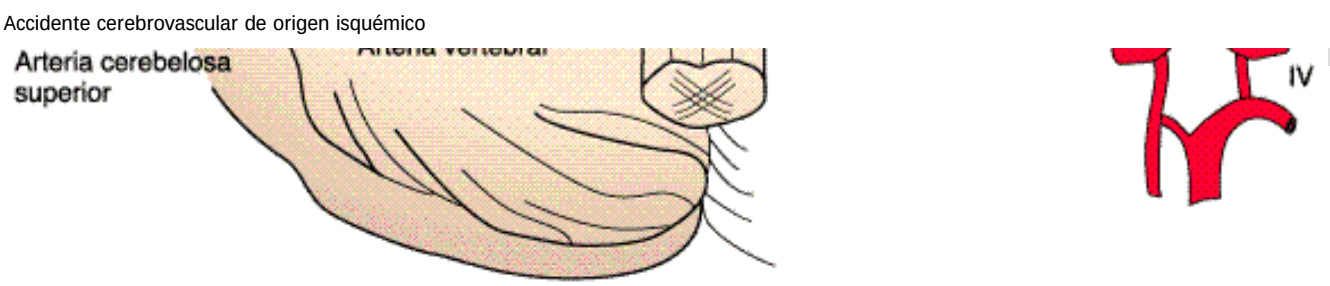
El término *infarto lagunar* se refiere a la necrosis que queda después de una oclusión aterotrombótica o lipohialinótica de una arteria de calibre pequeño (30 a 300 µm) en el encéfalo. El término *accidente de vasos pequeños* se refiere a la oclusión de las arterias penetrantes pequeñas y en la actualidad es el término que se prefiere. Los accidentes de este tipo comprenden alrededor de 20% de todos los accidentes cerebrovasculares.

Aspectos fisiopatológicos

El tronco de la arteria cerebral media, las arterias que integran el polígono de Willis (segmento A1, arterias comunicantes anterior y posterior y segmento P1) y las arterias basilares y vertebrales emiten ramas de 30 a 300 µm que penetran en la sustancia profunda gris y blanca del cerebro o el tallo encefálico (fig. 349-3). Cada una de las ramas de menor calibre se puede ocluir por aterotrombosis en su origen o por engrosamiento lipohialinótico. La trombosis de estos vasos origina infartos pequeños conocidos como *lagunas* (del latín *lacuna*, o "cúmulo" de líquido detectado en la necropsia). Su diámetro varía entre 3 mm y 2 cm. Los principales factores de riesgo son la hipertensión y el envejecimiento.

FIGURA 349-3.





Esquema que comprende al tronco encefálico, el cerebelo, la parte basal del lóbulo frontal derecho y el lóbulo temporal seccionado. Se observan las ramas principales del sistema arterial vertebrobasilar. Se puede observar el tronco de la arteria cerebral media con sus pequeñas arterias lenticuloestriadas penetrantes profundas y el polígono de Willis con sus pequeñas ramas penetrantes profundas. Los esquemas con números romanos I, II, III y IV representan algunas de las posibles variantes del polígono de Willis. Las flechas *A, B, C* y *D* señalan los puntos donde se han realizado cortes transversales del tronco encefálico y cuyos esquemas aparecen más adelante (*A,*fig. 349-11; *B*, fig. 349-10; *C*, fig. 349-9; D, fig. 349-8). Aunque los síndromes vasculares típicos de la protuberancia y del bulbo raquídeo se han representado como zonas sombreadas en las figuras 349-8, 349-9, 349-10, and 349-11, este sombreado es sólo aproximado. Se observa una mayor variabilidad en el tamaño y localización del infarto cuando se ocluye una arteria basilar, las vertebrales o alguna de sus ramas penetrantes. Esta variabilidad se debe a las diferencias en la localización anatómica arterial y en la circulación colateral. Por este motivo los síndromes cerebrovasculares a menudo son atípicos, incompletos o se solapan con otros. (Cortesía de *CM Fisher, MD*.)

Manifestaciones clínicas

Los *síndromes lagunares* más frecuentes son: 1) hemiparesia motora pura con infarto en el brazo posterior de la cápsula interna o la base de la protuberancia; casi siempre se extiende hasta la cara, los brazos y las piernas; 2) accidente sensitivo puro por un infarto en la porción ventrolateral del tálamo; 3) hemiparesia atáxica por infarto de la base de la protuberancia; 4) disartria y torpeza de la mano o el brazo por infarto en la base de la protuberancia o la rodilla de la cápsula interna, y 5) hemiparesia motora pura con "afasia motora o de Broca" por oclusión trombótica de una rama reticuloestriada que se distribuye en la rodilla y el brazo anterior de la cápsula interna y la sustancia blanca vecina, propia de la corona radiada.

Los síntomas transitorios (TIA de vasos pequeños) presagia en ocasiones un infarto de vasos pequeños; aparecen varias veces al día y duran sólo unos minutos. La recuperación de un infarto de vasos pequeños comienza en un lapso de horas o días y concluye en el término de varias semanas o meses; no obstante, en algunos casos originan incapacidad permanente. El tratamiento antitrombótico combinado no suele prevenir los accidentes vasculares en las "lagunas fluctuantes".

Algunos accidentes cerebrovasculares que se originan en un vaso grande (por trombosis o embolia) se manifiestan al principio en forma de síndrome lagunar con infarto de vasos pequeños. Por lo tanto, es importante buscar el origen embólico (carótidas y corazón) al examinar a estos pacientes. La prevención secundaria del accidente lagunar entraña modificar varios factores de riesgo, específicamente reducir la presión arterial (consúltese "Prevención primaria y secundaria", más adelante en este capítulo).

Causas menos frecuentes de infarto cerebral

(cuadro 349-3) Los *estados de hipercoagulación* (cap. 53) aumentan el riesgo de padecer una trombosis venosa y por tanto pueden producir una trombosis de los senos venosos. La deficiencia de proteína S y la homocisteinemia también originan trombosis arteriales. El lupus eritematoso generalizado con

endocarditis de Liebman-Sacks provoca en ocasiones una embolia cerebral. Estas enfermedades se superponen con el síndrome antifosfolípido, que suele requerir de anticoagulantes permanentes para evitar nuevos accidentes.

La *trombosis venosa de los senos* lateral o sagital o la trombosis de las pequeñas venas corticales es una complicación del embarazo o el puerperio, de la sepsis y de las infecciones intracraneales (meningitis). Es más frecuente en los pacientes con una trombofilia confirmada en el laboratorio (cuadro 349-3) como policitemia, drepanocitosis, deficiencia de proteína C o de proteína S, mutación del factor V de Leiden (resistencia a la proteína C activada), deficiencia de antitrombina III, homocisteinemia y mutación G20210 de la protrombina. Las mujeres que toman anticonceptivos orales y poseen la mutación G20210 corren un alto riesgo de sufrir una trombosis venosa. Estas pacientes manifiestan cefalea, signos neurológicos focales (sobre todo paraparesia) y convulsiones. La CT a menudo es normal, a menos que se haya producido una hemorragia venosa intracraneal, pero la venografía por MRI o la arteriografía convencional por rayos X permiten ver fácilmente la oclusión del seno venoso. Si la trombosis de los senos venosos es más grave se acompaña de signos de hipertensión intracraneal y coma. La heparina intravenosa, a pesar de la presencia de hemorragia intracraneal, reduce la morbilidad y mortalidad y el pronóstico a largo plazo es bueno. La heparina impide que la trombosis avance y reduce la hipertensión venosa y la isquemia. Dependiendo de la resolución del coágulo del seno venoso y mientras no se detecta un estado de hipercoagulación subyacente, muchos médicos administran warfarina durante tres a seis meses y después la sustituyen por aspirina. Los anticoagulantes se prolongan indefinidamente en caso de trombofilia.

La *displasia fibromuscular* afecta a las arterias cervicales y predomina en mujeres. Las arterias carótidas o vertebrales adquieren aspecto de rosario, con estenosis múltiples que alternan con dilataciones segmentarias. La oclusión suele ser incompleta. Por lo general es asintomática, pero en ocasiones se acompaña de un soplo audible, un TIA o un infarto cerebral. La causa y la evolución natural de la displasia fibromuscular se desconocen (cap. 232). El TIA o el infarto cerebral se manifiestan únicamente cuando la estenosis es muy apretada. Los anticoagulantes y los antiplaquetarios tienen buenos resultados en algunos casos.

La a*rteritis de la temporal (arteritis de células gigantes)* (cap. 306) es una enfermedad relativamente de los ancianos donde el sistema de la carótida externa, en concreto las arterias temporales, se convierte en el asiento de una inflamación granulomatosa subaguda con células gigantes. La oclusión de las ramas coroideas posteriores de la arteria oftálmica produce ceguera en uno o en ambos ojos, que puede evitarse con corticosteroides. Rara vez es causa de infarto cerebral, pues la arteria carótida interna no suele inflamarse. La arteritis idiopática de células gigantes que afecta a los grandes vasos originados en el cayado aórtico *(arteritis de Takayasu)* puede, en raras ocasiones, producir trombosis carotídea o vertebral. Esta arteritis es rara en el hemisferio occidental.

La *arteritis necrosante o granulomatosa* ocurre de forma aislada o acompañada de una poliarteritis nudosa generalizada o a una granulomatosis de Wegener; afecta a las pequeñas ramas distales (<2 mm de diámetro) de las principales arterias intracraneales y origina pequeños infartos isquémicos en el cerebro, el nervio óptico y la médula espinal. El líquido cefalorraquídeo (LCR) exhibe pleocitosis y el

contenido de proteínas es elevado. La *vasculitis primaria del sistema nervioso centra (SNC)* afecta generalmente a los vasos de pequeño y mediano calibre y es poco frecuente. Su diagnóstico exige habitualmente una biopsia cerebral o una angiografía convencional por rayos X. En cualquier variedad de vasculitis, el paciente puede presentar un cuadro lentamente evolutivo de infartos tanto en la sustancia blanca como en la gris, cefalea intensa y deterioro cognitivo. Para prevenir el avance suele ser necesario un tratamiento inmunodepresor agresivo con glucocorticoides y, con frecuencia, ciclofosfamida. Dependiendo de la duración de la enfermedad, Muchos pacientes se recuperan bastante bien, pero esto depende de la duración de la enfermedad.

Algunos *fármacos,* en concreto las anfetaminas y quizá la cocaína, provocan accidentes cerebrovasculares secundarios a la hipertensión y vasculitis medicamentosas. Al parecer, el tratamiento más adecuado es la abstinencia, pues no existen datos que avalen ningún tratamiento. La fenilpropanolamina ha sido vinculada con la hemorragia intracraneal al igual que la cocaína, quizá por una vasculitis medicamentosa. La meningitis bacteriana, tuberculosa o sifilítica también origina en ocasiones una arteritis.

La *enfermedad de moyamoya* es un padecimiento de tipo oclusivo, poco conocido, que afecta a las grandes arterias intracraneales, sobre todo a la porción distal de la arteria carótida interna y al tronco de las arterias cerebrales media y anterior. No se acompaña de inflamación vascular. Las arterias lenticuloestriadas exhiben una circulación colateral abundante alrededor de la lesión oclusiva, que en la arteriografía convencional por rayos X produce la imagen de "volutas de humo" ("moyamoya" en japonés). También se forman anastomosis transdurales, a modo de colaterales, entre las ramas superficiales corticales de las arterias meníngeas y arterias del cuero cabelludo. Esta enfermedad predomina en niños o adultos jóvenes asiáticos, pero el cuadro inicial suele idéntico en los adultos con ateroesclerosis. La causa de la variedad infantil se desconoce. Los anticoagulantes son peligrosos por la posibilidad de provocar hemorragias subaracnoideas a causa de la ruptura de los vasos anastomóticos transdurales. La ruptura de las arterias lenticuloestriadas dilatadas produce una hemorragia parenquimatosa y la oclusión progresiva de las grandes arterias superficiales origina infartos en el territorio de las grandes arterias. La derivación de las arterias carótidas extracraneales hacia las arterias de la duramadre o las arterias cerebrales medias evita el infarto y la hemorragia cerebrales.

La *leucoencefalopatía posterior reversible* se manifiesta en caso de traumatismo craneoencefálica, migraña, uso de simpaticomiméticos, eclampsia y durante el puerperio. Su origen se desconoce, pero probablemente participa la vasoconstricción amplia segmentaria cerebral. Estos pacientes se quejan de cefalea y manifiestan síntomas y signos neurológicos fluctuantes, en particular los de la esfera visual. En ocasiones se acompaña de infartos cerebrales. El único método para corroborar el diagnóstico es la angiografía radiográfica ordinaria, pero dado que el propio procedimiento puede originar espasmo vascular, se ha debatido incluso la existencia de dicha entidad vascular.

La *enfermedad de Binswanger* (encefalopatía subcortical progresiva crónica) es un padecimiento raro en el que se forman infartos subagudos de la sustancia blanca subcortical. Las imágenes de la CT o MRI exhiben infartos de la sustancia blanca periventriculares y gliosis. Al igual que en la hipertensión, se acompaña de lipohialinosis de las pequeñas arterias de la sustancia blanca profunda e infartos lagunares. Esta enfermedad quizá es una variedad de infarto isquémico de las zonas limítrofes de la

sustancia blanca profunda entre las arterias penetrantes del polígono de Willis y los vasos corticales. La base fisiopatológica de esta enfermedad todavía se desconoce, pero suele aparecer en pacientes de edad avanzada con hipertensión de larga evolución.

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, CADASIL) es un trastorno hereditario que se manifiesta por infartos de los vasos pequeños, demencia progresiva y alteraciones simétricas de la sustancia blanca evidentes en la MRI. Aproximadamente 40% de los pacientes manifiesta migrañas con aura, a menudo en forma de deficiencia motora o sensitiva transitorias. Suele comenzar en la cuarta o quinta décadas de la vida. Este trastorno autosómico dominante es causado por una mutación de sentido equivocado en Notch-3, un miembro de una familia de genes muy conservada, que se caracteriza por repeticiones del factor de crecimiento epidérmico en su dominio extracelular. CADASIL es el único síndrome monogénico de accidente isquémico que se ha descrito hasta la fecha. Existen estudios genéticos al respecto.

Ataques isquémicos transitorios (TIA)

Los TIA son episodios de síntomas isquémicos que duran poco tiempo; en la actualidad se dice que deben durar menos de 24 h, pero su duración promedio aproximadamente 12 min. Las causas de los ataques son similares a las de otros accidentes cerebrovasculares, pero dado que el TIA constituyen en ocasiones el signo premonitorio de un accidente, constituye un factor de riesgo importantes de que se debe estudiar por separado. Los TIA son consecuencia de una embolia encefálica o una trombosis de un vaso intracraneal. En el caso de TIA, el vaso ocluido se recanaliza y la función neurológica se restaura. Sin embargo, entre 15 y 40% de los TIA se acompaña de infartos cerebrales a pesar de la ausencia de signos y síntomas neurológicos.

Además de los síndromes "apopléticos" que se describen a continuación, se conocen unos cuantos síntomas específicos de TIA que merecen una consideración especial. La *amaurosis fugaz* o ceguera monocular transitoria es consecuencia del alojamiento de émbolos en la arteria central de la retina en un ojo; indica que la causa es una estenosis carotídea o un problema local de la arteria oftálmica.

El peligro de accidente cerebrovascular después de un TIA es de casi 10% en los primeros tres meses y la mayor parte de los episodios se manifiesta durante los primeros dos días. Por lo tanto, está justificada la evaluación y el tratamiento urgentes. Las causas del accidente cerebrovascular y del TIA son idénticas, de manera que su evaluación debe ser similar (cuadros 349-1 y 349-3). La mejoría característica del TIA constituye una contraindicación para usar trombolíticos. No se ha evaluado específicamente la administración de antiplaquetarios inmediatamente después de un TIA, pero posiblemente es efectiva y recomendable. Tampoco existen estudios a gran escala valorado el uso de anticoagulantes inmediatamente después de un TIA, pero en esta situación el riesgo hemorrágico es quizá menor.

Factores de riesgo del accidente isquémico transitorio

La mejor estrategia para reducir los estragos del accidente cerebrovascular es identificar y dominar los factores de riesgo modificables, lo que permite reducir considerablemente el número de estos accidentes

(cuadro 349-5).

Prevención primaria y secundaria

Principios generales

Actualmente existen métodos médicos y quirúrgicos numerosos, además de medidas para modificar el estilo de vida, con el fin de prevenir los accidentes cerebrovasculares. Algunos pueden aplicarse en grandes poblaciones puesto que son efectivos, baratos y su riesgo es mínimo. Otras medidas son caras y conllevan riesgos considerables, pero son útiles en determinados pacientes de alto riesgo.

La valoración del *perfil clínico de riesgo* de un paciente ayuda a definir el tipo de tratamiento preventivo que se le puede ofrecer. Además de los factores de riesgo conocidos para el accidente isquémico (véase antes en este capítulo), ciertas características clínicas contribuyen a incrementar el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular (cuadro 349-5). El NASCET encontró que incluso en los pacientes con el mismo grado de estenosis carotídea (70 a 99%) nueve factores de riesgo elegidos de manera prospectiva pronosticaron el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular en el grupo de pacientes que recibió tratamiento médico. Este riesgo global fue mucho mayor en el grupo de alto riesgo (aquellos con más de seis factores de riesgo) que en el grupo de riesgo reducido (aquellos con menos de seis factores de riesgo). Cerca de 39% de los pacientes del grupo de alto riesgo que recibieron tratamiento médico sufrió un accidente cerebrovascular ipsolateral en el plazo de dos años. La frecuencia en el grupo de riesgo reducido fue menos de la mitad, pero aún supuso 17 por ciento.

Factores de riesgo de ateroesclerosis

En el capítulo 225 se describe la relación existente entre una serie de factores y el riesgo de padecer ateroesclerosis. Algunos de los factores comprobados o probables para sufrir un accidente isquémico, en gran medida por su relación con la ateroesclerosis, son el envejecimiento; el antecedente familiar de un accidente trombótico; la diabetes mellitus; la hipertensión; el tabaquismo hipercolesterolemia, especialmente la concentración reducida de lipoproteína de alta densidad (HDL), la concentración elevada de lipoproteína de baja densidad (LDL) o ambas; y otros factores más. El riesgo de que repita el accidente cerebrovascular depende, en parte, de un accidente o TIA previo, según la causa. Varios trastornos cardíacos predisponen al accidente cerebrovascular, como la fibrilación auricular y el infarto reciente del miocardio. Los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de padecer accidentes vasculares, al igual que algunos estados de hipercoagulación hereditarios o adquiridos. La hipertensión constituye uno de los factores de riesgo más significativos y, en términos generales, se debe combatir. El accidente cerebrovascular diagnosticado no impide el tratamiento destinado a lograr la normotensión. Asimismo, se han definido con toda claridad los beneficios del tratamiento antihipertensivo en los ancianos. Al parecer, la reducción de la presión arterial por debajo de las cifras que se consideran tradicionalmente como hipertensión mitiga todavía más el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular. Los informes apoyando el empleo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina son especialmente valiosos.

Los resultados de algunas investigaciones han confirmado que las estatinas reducen el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular incluso en las personas sin LDL elevadas o HDL reducidas. Se están realizando algunos estudios específicamente sobre la prevención de un segundo accidente

cerebrovascular, si bien los resultados en los individuos con factores de riesgo cardiovascular o dislipidemia son alentadores, puesto que se ha observado una reducción de 20 a 30% en el riesgo relativo de estos accidentes. Por lo tanto, es importante considerar la posibilidad de administrar alguna estatina en todo paciente con un accidente isquémico previo. Además, los fumadores deben suspender su hábito tabáquico (cap. 375). No se sabe si la regulación estricta de la hiperglucemia en los diabéticos reduce el riesgo de padecer un cerebrovascular.

Antiplaquetarios

Los *antiagregantes plaquetarios* previenen los episodios aterotrombóticos, como el TIA y el infarto cerebral, al inhibir la formación de agregados plaquetarios intraarteriales. Estos cúmulos se forman en las arterias enfermas, inducen la formación de trombos y obstruyen la arteria o se embolizan hacia la circulación distal. La aspirina, el clopidogrel y la aspirina con dipiridamol de liberación prolongada son los fármacos antiplaquetarios que más se utilizan. La ticlopidina casi no se utiliza por sus efectos adversos.

La aspirina es el antiplaquetario más estudiado. Esta sustancia acetila a la ciclooxigenasa plaquetaria, inhibiendo de manera irreversible la formación de tromboxano A_2 plaquetario, que es una prostaglandina que agrega trombocitos y es vasoconstrictora. Este efecto es permanente y dura los ocho días de vida de una plaqueta. Paradójicamente, la aspirina también inhibe en las células endoteliales la formación de prostaciclina, que es una prostaglandina antiagregante y vasodilatadora. Este efecto es transitorio; tan pronto como la aspirina desaparece de la sangre las células endoteliales nucleadas vuelven a producir prostaciclina. La aspirina a bajas dosis, administrada una vez al día, inhibe la formación de tromboxano A_2 en las plaquetas sin inhibir la producción de prostaciclina. La FDA recomienda administrar de 50 a 325 mg de aspirina diariamente para prevenir los accidentes cerebrovasculares.

La ticlopidina y el clopidogrel bloquean al receptor del difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP) en las plaquetas, evitando así la cascada que origina la activación del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa, que provoca la unión del fibrinógeno a la plaqueta y la consiguiente agregación plaquetaria. La ticlopidina es más eficaz que la aspirina. Sin embargo, tiene la desventaja de producir diarrea, exantema, algunos casos de neutropenia y púrpura trombocitopénica trombótica. El clopidogrel no origina reacciones adversas importantes. Sin embargo, los resultados del estudio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) gracias al cual la FDA aprobó su aplicación, demostraron que su eficacia es ligeramente mayor que la de la aspirina en cuanto a reducir el riesgo de padecer accidentes cerebrovasculares. Se están realizando otros estudios sobre la combinación de clopidogrel y aspirina en individuos con trastornos cerebrovasculares y cardiovasculares.

El dipiridamol es un antiplaquetario que actúa inhibiendo la captación de adenosina en varios tipos de células, entre ellas las del endotelio vascular. La adenosina acumulada actúa como inhibidor de la agregación. Cuando menos parcialmente, gracias a efecto sobre las fosfodiesterasas plaquetarias y de la pared vascular, el dipiridamol refuerza también el efecto antiagregante de la prostaciclina y el óxido nítrico que produce el endotelio. El dipiridamol actúa inhibiendo a la fosfodiesterasa plaquetaria, que participa en la degradación del monofosfato de adenosina (AMP). El incremento ulterior del AMP cíclico inhibe la agregación de las plaquetas. La participación del dipiridamol en la prevención de los accidentes cerebrovasculares es controversial. El European Stroke Prevention Study-2 demostró que tanto 50 mg/

día de aspirina como de dipiridamol de liberación prolongada son efectivos para prevenir los accidentes cerebrovasculares y este riesgo es todavía menor cuando se administran ambos simultáneamente. De hecho ya existe en el comercio una cápsula que contiene una combinación de aspirina con dipiridamol de liberación prolongada que ha sido aprobada para prevenir los accidentes cerebrovasculares.

En varios estudios clínicos de gran escala se ha demostrado claramente que la mayor parte de los antiplaquetarios reduce el riesgo de padecer trastornos vasculares aterotrombóticos (accidente isquémico, infarto del miocardio y muerte por cualquier causa vascular). La reducción global *relativa* del riesgo de padecer un accidente cerebrovascular no mortal es de 25 a 30% y de cualquier trastorno vascular es de 25%. La reducción *absoluta* varía considerablemente según del riesgo de cada paciente. Los que tienen un riesgo bajo de padecer un accidente cerebrovascular parecen presentar la misma reducción relativa, pero su riesgo puede ser tan bajo que el "beneficio" sea insignificante. Por otra parte, alguien con un riesgo de sufrir procesos vasculares de 10 a 15% por año puede reducir el riesgo situándolo entre 7.5 y 11 por ciento.

La aspirina es barata, puede administrarse en dosis bajas y puede recomendarse a todos los adultos para prevenir tanto los accidentes cerebrovasculares como el infarto de miocardio. Sin embargo, produce efectos secundarios como malestar epigástrico, ulcera gástrica y hemorragia digestiva. La hemorragia gástrica puede ser asintomática o poner en peligro la vida. En consecuencia, no sería prudente aconsejar a todas las personas en la tercera o cuarta década de la vida que tomen aspirina de forma regular, puesto que el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular aterotrombótico es reducido y mucho menor que el peligro de los efectos secundarios. Por el contrario, todo paciente que haya sufrido un accidente cerebrovascular aterotrombótico y que no tenga ninguna contraindicación, debe tomar algún antiplaquetario en forma regular ya que el riesgo anual medio de padecer otro accidente cerebrovascular es de 8 a 10% y otro pequeño porcentaje tendrá un infarto de miocardio o morirá por una causa vascular. En este contexto, los posibles beneficios superan con mucho a los riesgos del tratamiento.

La selección del antiplaquetario y su dosis deberán equilibrar el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular, el beneficio esperado y los peligros y costes del tratamiento. Sin embargo, no existen datos definitivos y las opiniones son variables. Muchos expertos consideran que la aspirina en dosis reducida (30 a 75 mg/día) y elevada (650 a 1 300 mg/día) es igual de eficaz. Hay quienes defienden las dosis muy bajas para evitar efectos adversos, pero también hay quienes argumentan que las dosis muy altas aseguran el máximo beneficio. La mayoría de los médicos en Estados Unidos recomiendan 81 a 325 mg/día, mientras que en Europa se prescribe con más frecuencia entre 50 y 100 mg/día. De igual modo, la elección entre aspirina, clopidogrel o dipiridamol con aspirina debe considerar el hecho de que esta última combinación es más eficaz que la aspirina, pero su coste es superior.

Anticoagulantes y accidente no cardiógeno

Los datos apoyando el empleo de warfarina durante un tiempo prolongado para evitar el accidente aterotrombótico, intracraneal o extracraneal son muy limitados. En el estudio WARSS no se observaron mayores beneficios con warfarina sódica (índice internacional normalizado [*international normalized ratio*, INR], de 2 a 3) que con 325 mg de aspirina en la prevención secundaria del accidente

cerebrovascular, pero en el grupo que recibió warfarina el índice hemorrágico fue ligeramente superior. Se están realizando estudios prospectivos para corroborar la utilidad de la warfarina comparada con la aspirina en la prevención secundaria de los accidentes cerebrovasculares, por ateroesclerosis intracraneal.

Tratamiento anticoagulante y embolia cerebral

En varios estudios clínicos se ha demostrado que la anticoagulación (INR entre 2 y 3) en los pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular (no reumática) evita la embolia cerebral y constituye un tratamiento seguro. En la prevención primaria y en los pacientes que ya han sufrido un infarto cerebral o TIA, la anticoagulación con warfarina reduce el riesgo 67% y claramente compensa el índice de 1% anual de complicaciones hemorrágicas graves.

La decisión de emplear anticoagulantes en la prevención primaria depende principalmente de los factores de riesgo (cuadro 349-4). La presencia de cualquier factor de riesgo inclina la balanza a favor de la anticoagulación.

El índice anual de accidentes cerebrovasculares en los pacientes con cardiopatía reumática sin tratamiento es muy elevado, de manera que no existen estudios clínicos doblemente ciegos sobre la profilaxis primaria de los accidentes cerebrovasculares. Estos pacientes generalmente se anticoagulan de forma permanente.

La anticoagulación también reduce el riesgo de embolia cerebral en los pacientes con un infarto agudo del miocardio. La mayoría de los médicos recomienda anticoagular durante tres meses cuando existe infarto de cara anterior con onda Q, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva, trombosis mural o fibrilación auricular. Si persiste la fibrilación auricular hay que mantener la anticoagulación con warfarina. En la actualidad se está estudiando el uso de warfarina en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Las tromboembolias constituyen una de las complicaciones más graves de las prótesis valvulares cardíacas. En estos pacientes la anticoagulación es efectiva en la prevención de los accidentes cerebrovasculares, mientras que los antiagregantes plaquetarios solos no lo son. Sin embargo, la aspirina combinada con warfarina proporciona un beneficio adicional considerable. En algunos pacientes portadores de prótesis valvulares cardíacas se recomienda una anticoagulación mayor (INR de 3 a 4, según el tipo de válvula).

Cuando no es posible eliminar la fuente de los émbolos, casi siempre es preciso prolongar indefinidamente la anticoagulación. Muchos neurólogos recomiendan combinar antiplaquetarios con anticoagulantes en aquellos pacientes en los que ha "fallado" una de las dos terapéuticas (es decir, que han sufrido otro infarto cerebral o TIA). Este tratamiento empírico aumenta riesgo hemorrágico.

Otras causas de accidente cerebrovascular

Ateroesclerosis carotídea

En el caso de ateroesclerosis carotídea sintomática, es preferible recurrir a la reparación quirúrgica o endovascular en lugar del tratamiento médico (véase la sección anterior). En estos pacientes no se han

comparado directamente los anticoagulantes con los antiplaquetarios.

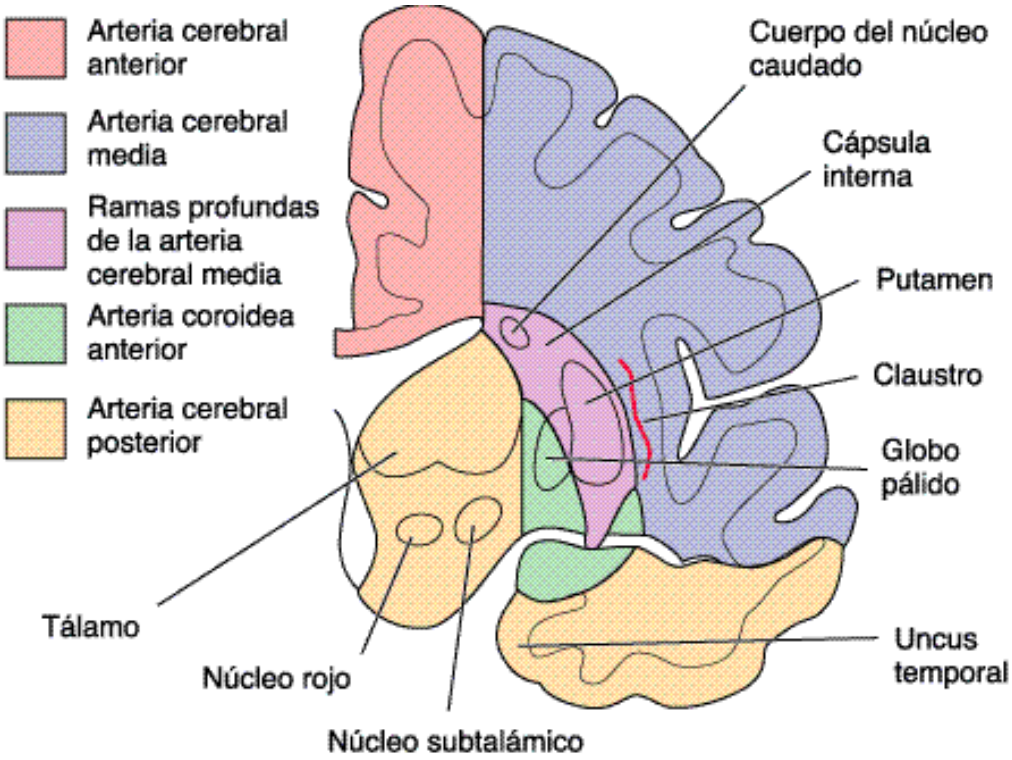
Trombosis del seno dural

Todavía no existen informes suficientes apoyando la administración breve de anticoagulantes, independientemente de la presencia de hemorragia intracraneal, en los infartos venosos después de una trombosis del seno.

Síndromes "apopléticos"

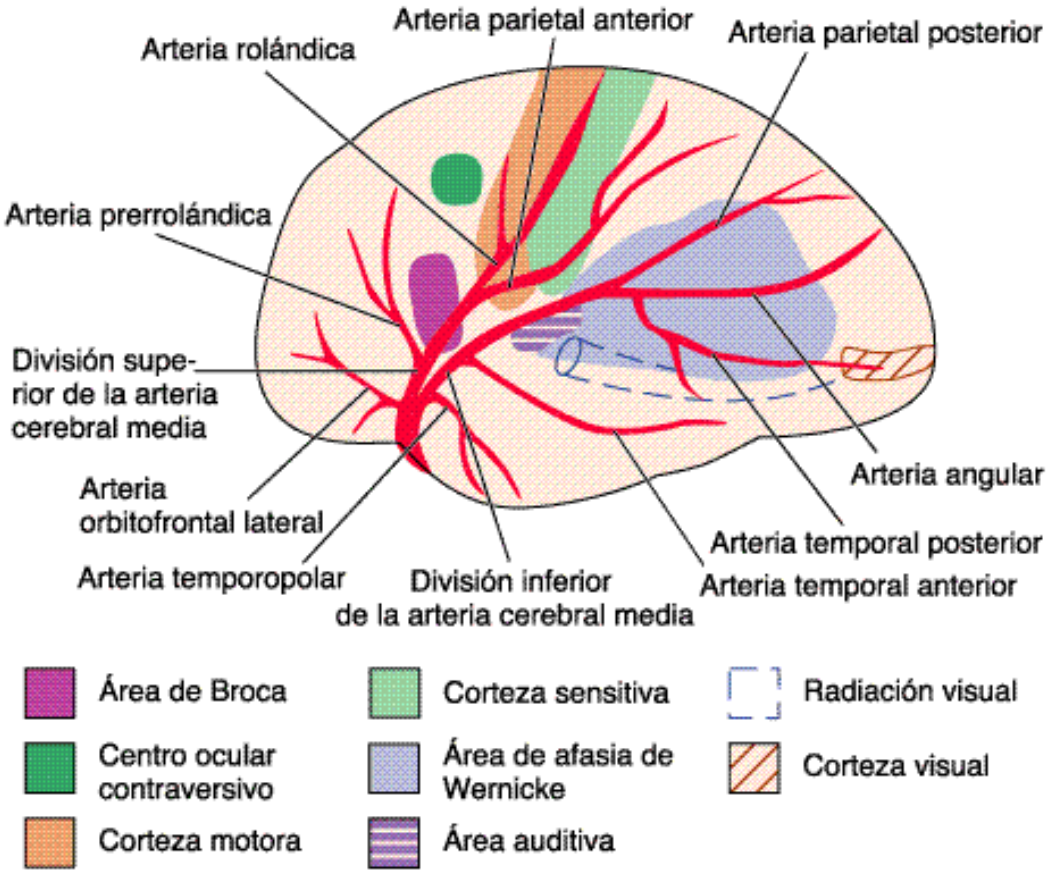
El interrogatorio detallado y la exploración neurológica minuciosa permiten ubicar la región de la disfunción cerebral; si esta zona corresponde a la distribución de una arteria específica es posible reducir el número de causas posibles del síndrome. Esta acción resulta especialmente importante cuando el cuadro inicial es de TIA y la exploración física es normal. Por ejemplo, si la persona pierde el habla y muestra hemianopsia homónima derecha, se buscarán causas de embolia de la arteria cerebral media izquierda. Si se identifica estenosis aislada de la carótida interna derecha sugiere estenosis carotídea asintomática y no cesará la búsqueda de otras causas del accidente vascular. En las secciones siguientes se describen los hallazgos clínicos de la isquemia cerebral en el territorio de los vasos cerebrales señalados en las figuras 349-3, 349-4, 349-5, 349-6, 349-7, 349-8, 349-9, 349-10, and 349-11. Los síndromes "apopléticos" se dividen en: 1) accidente de un vaso grande dentro de la circulación anterior; 2) accidente de un vaso grande dentro de la circulación posterior y 3) accidente de vasos pequeños en cualquiera de estos lechos vasculares.

FIGURA 349-4.



Esquema del corte coronal de un hemisferio cerebral en el que se muestran los territorios de los principales vasos cerebrales. (Cortesía de *CM Fisher, MD.*)

FIGURA 349-5.



Esquema de la cara lateral de un hemisferio cerebral en el que se muestran las ramas y territorios de distribución de la arteria cerebral media y las principales áreas de localización cerebral. Obsérvese cómo la arteria cerebral media se bifurca en una división superior y otra inferior. (Cortesía de *CM Fisher, M.D.*)

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

Parálisis de la cara, extremidad superior e inferior contralaterales; afección sensitiva en la misma área (dolorosa, táctil, vibratorio, posicional, discriminación entre dos puntos, estereognosia, localización táctil, barognosia, dermografismo): área motora somática de la cara y la extremidad superior y fibras que proceden del *área de la extremidad inferior y descienden hacia la corona radiada y el sistema sensitivo somático correspondiente.*

Afasia motora: *área motora del lenguaje en el hemisferio dominante.*

Afasia central, agnosia verbal, anomia, jergafasia, agrafia sensorial, acalculia, alexia, agnosia de los dedos, confusión izquierda-derecha (las cuatro últimas constituyen el síndrome de Gerstmann): *área del lenguaje suprasilviana central y corteza parietooccipital del hemisferio dominante.*

Afasia de conducción: área del lenguaje central (*opérculo parietal*).

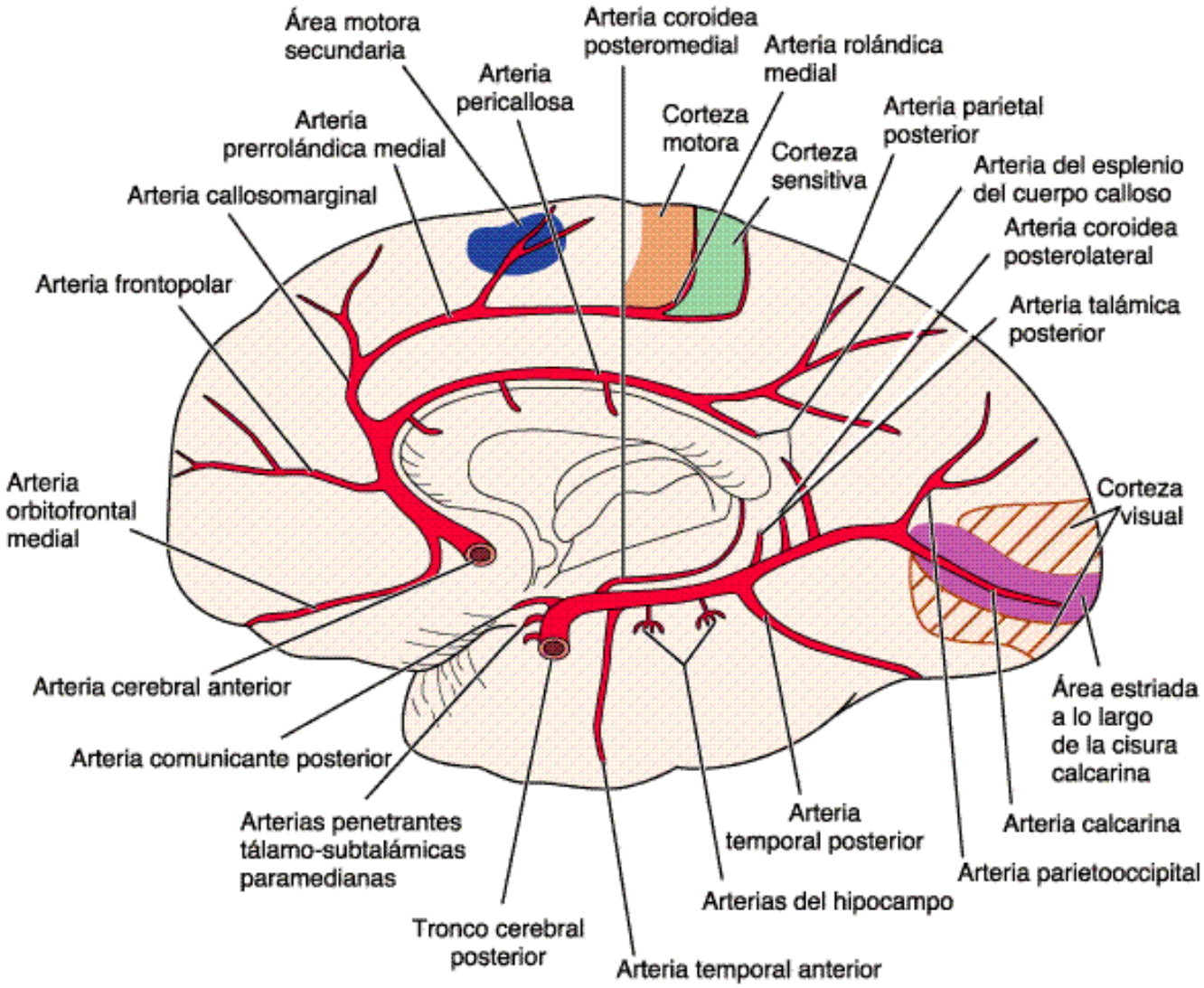
Apractognosia del hemisferio no dominante (amorfosíntesis), anosognosia, hemiasomatognosia, indiferencia por la mitad del cuerpo, agnosia de la mitad izquierda del espacio externo, "apraxia" de construcción, distorsión de las coordenadas visuales, localización inadecuada en el hemicampo, alteración de la capacidad para medir distancias, lectura de arriba a abajo, ilusiones visuales (p. ej., puede parecer que otra persona camina por encima de una mesa): *lóbulo parietal no dominante (área que se corresponde en el hemisferio dominante con el área del lenguaje); la pérdida de memoria topográfico suele deberse a una lesión del hemisferio no dominante y sólo en raras ocasiones al dominante.*

Hemianopsia homónima (generalmente cuadrantanopsia homónima inferior): *radiación óptica en la*

profundidad de la segunda circunvolución temporal.

Parálisis de la mirada conjugada hacia el lado opuesto: *campo contraversivo frontal o sus fibras de proyección.*

FIGURA 349-6.



Esquema de la cara medial de un hemisferio cerebral en el que se muestran las ramas y territorios de distribución de la arteria cerebral anterior y las principales áreas de localización cerebral. (Cortesía de *CM Fisher, MD.*)

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

Parálisis de la extremidad inferior y del pie contralaterales: *área motora de la extremidad inferior.*

Un grado menor de paresia de la extremidad superior contralateral: *área cortical de la extremidad superior o fibras que descienden hacia la corona radiada.*

Deficiencia sensitiva cortical en los dedos del pie, pie y pierna: *área sensitiva del pie y de la pierna.*

Incontinencia urinaria: *área sensitivomotora del lóbulo paracentral.*

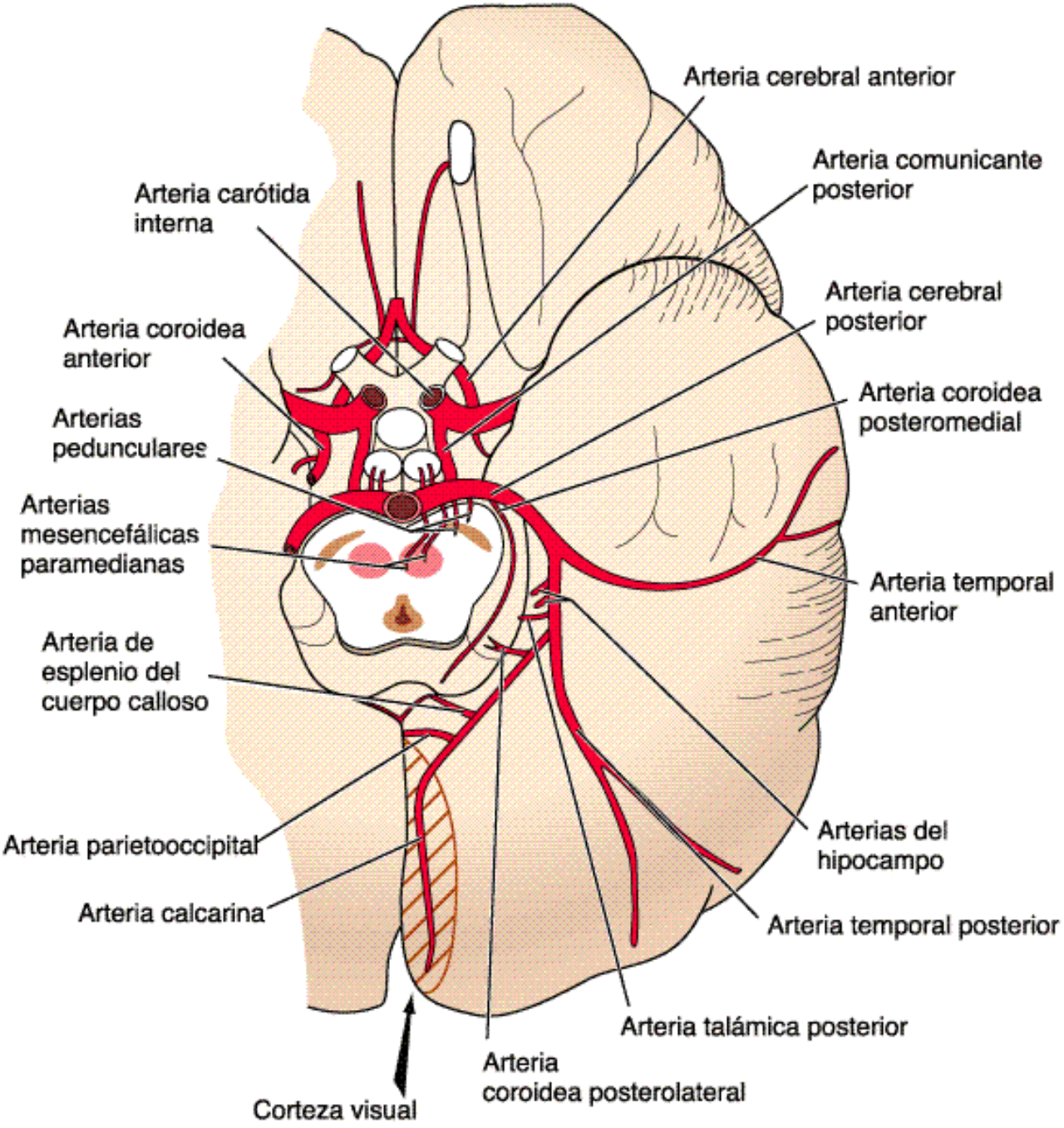
Reflejo de presión palmar contralateral, reflejo de succión, "gegenhalten" (rigidez paratónica): *superficie interna de la parte posterior del lóbulo frontal (?) área motora suplementaria.*

Abulia (mutismo acinético), enlentecimiento, retraso, interrupciones intermitentes, falta de espontaneidad, emisión de suspiros, distracción refleja con imágenes o sonidos: *localización dudosa, probablemente en la circunvolución del cuerpo calloso y en la parte inferointerna de los lóbulos frontal, parietal y temporal.*

Alteración de la marcha y de la bipedestación (apraxia de la marcha): *corteza frontal cerca del área motora de la pierna.*

Dispraxia de las extremidades izquierdas, afasia táctil en las extremidades izquierdas: *cuerpo calloso.*

FIGURA 349-7.



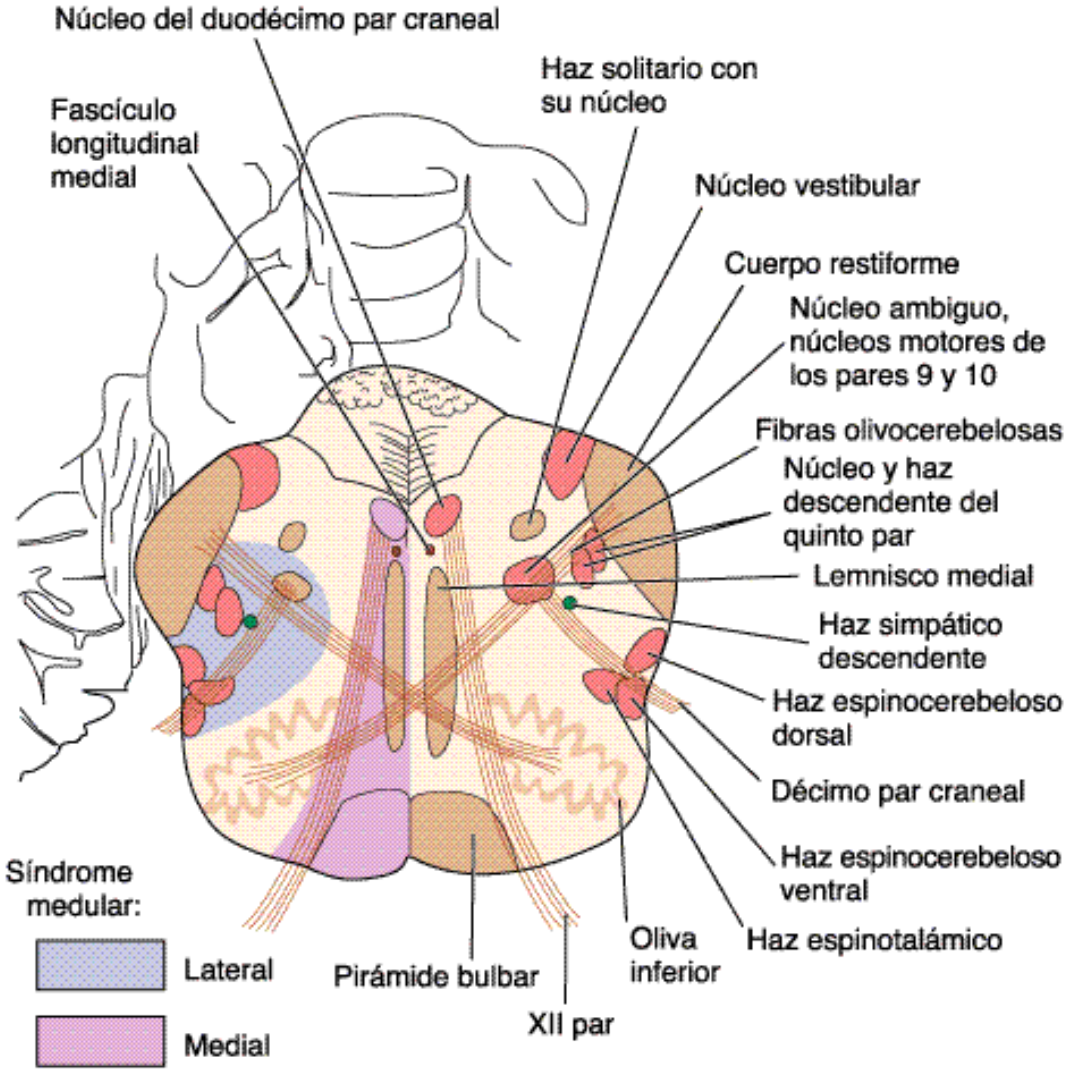
Cara inferior del cerebro que muestra las ramas y distribución de la arteria cerebral posterior y las principales estructuras anatómicas relacionadas. (Cortesía de *CM Fisher, MD.*)

Signos y síntomas:*estructuras afectadas*

Territorio periférico (véase también la fig. 349-11). Hemianopsia homónima (generalmente cuadrantanopsia superior): *corteza calcarina o radiación óptica próxima.* Hemianopsia homónima bilateral, ceguera cortical, conciencia o negación de la ceguera; nominación de objetos por el tacto, acromatopsia (ceguera para el color), incapacidad para ver movimientos en vaivén, incapacidad para percibir objetos que no estén localizados en el centro del campo visual, apraxia de los movimientos oculares, incapacidad para contar o enumerar objetos, tendencia a chocar con objetos que el paciente ve y trata de evitar: *lóbulo occipital bilateral con posible afección del lóbulo parietal.* Dislexia verbal sin agraria, anomia para los colores: *lesión calcarina y parte posterior del cuerpo calloso del hemisferio dominante.* Alteración de la memoria: *lesión hipacámpica bilateral o sólo en el lado dominante.* Desorientación topográfico y prosopagnosia: *generalmente con lesiones de la corteza calcarina y la circunvolución lingual del hemisferio no dominante.* Simultagnosia, indiferencia por el hemicampo visual: *corteza visual dominante, hemisferio contralateral.* Alucinaciones visuales no estructuradas, alucinosis peduncular, metamorfopsia, teleopsia, extensión visual ilusoria, palinopsia, distorsión de los contornos, fotofobia central: *corteza calcarina.* Alucinaciones complejas: *generalmente hemisferio no dominante.*

Territorio central. Síndrome talámico: pérdida de sensibilidad (todas las modalidades), dolor y disestesias espontáneos, coreoatetosis, temblor intencional, espasmos de la mano, hemiparesia leve: *núcleo posteroventral del tálamo; afección del núcleo subtalámico adyacente o de sus vías aferentes.* Síndrome talamoperforante: ataxia cerebelosa cruzada con parálisis ipsolateral del III par (síndrome de Claude): *haz dentotalámico y III par correspondiente.* Síndrome de Weber: parálisis del tercer par y hemiplejía contralateral: *III par craneal y pedúnculo cerebral.* Hemiplejía contralateral: *pedúnculo cerebral.* Parálisis o paresia de los movimientos oculares verticales, desviación oblicua, respuestas pupilares a la luz perezosas, miosis y ptosis leves (puede asociarse nistagmo de retracción y "cansancio" de los párpados): *fibras supranucleares para el III par, núcleo intersticial de Cajal, núcleo de Darkschewitsch y comisura posterior.* Temblor contralateral rítmico, atáxico y de acción; temblor rítmico postural o "de mantenimiento" (temblor rubrico): *haz dentatotalámico (?).*

FIGURA 349-8.



(Cortesía de *CM Fisher MD.*)

Síntoma y signos: *estructuras afectadas*

1. Síndrome bulbar medial (oclusión de la arteria vertebral, de alguna de sus ramas o de alguna rama de la parte inferior de la basilar)

En el lado de la lesión:

Parálisis con atrofia de la mitad de la lengua: *XII par ipsolateral.*

En el lado opuesto de la lesión:

Parálisis de las extremidades superior e inferior sin afección de la cara; alteración de la sensibilidad táctil y propioceptiva en medio cuerpo: *haz piramidal y lemnisco interno contralaterales.*

2. Síndrome bulbar lateral (oclusión de cualquiera de las cinco arterias siguientes: *vertebral cerebelosa posteroinferior, bulbares laterales superior, media o inferior*)

En el lado de la lesión:

Dolor, entumecimiento, alteración de la sensibilidad en la mitad de la cara: *haz descendente y núcleo del V par.*

Ataxia de miembros, caída hacia el lado de la lesión: incierto: *cuerpo restiforme, hemisferio cerebeloso, fibras cerebelosas, haz espinocerebeloso (?)*

Nistagmo, diplopía, oscilopsia, vértigo, náuseas, vómitos: *núcleo vestibular.*

Síndrome de Horner (miosis, ptosis, disminución de la sudación): *haz simpático descendente.*

Disfagia, disfonía, parálisis del paladar, parálisis de cuerda vocal, disminución del reflejo nauseoso: *fibras emergentes de los pares IX y X.*

Pérdida del gusto: *núcleo y tracto solitario.*

Entumecimiento de la extremidad superior, del tronco o de la extremidad inferior ipsolaterales: *núcleos delgado y cuneiforme.*

En el lado opuesto de la lesión:

Alteración de la sensibilidad dolorosa y térmica en un hemicuerpo, con afección ocasional de la cara: *haz espinotalámico.*

3. Síndrome bulbar unilateral total (oclusión de una arteria vertebral): *combinación de los síndromes medial y lateral*

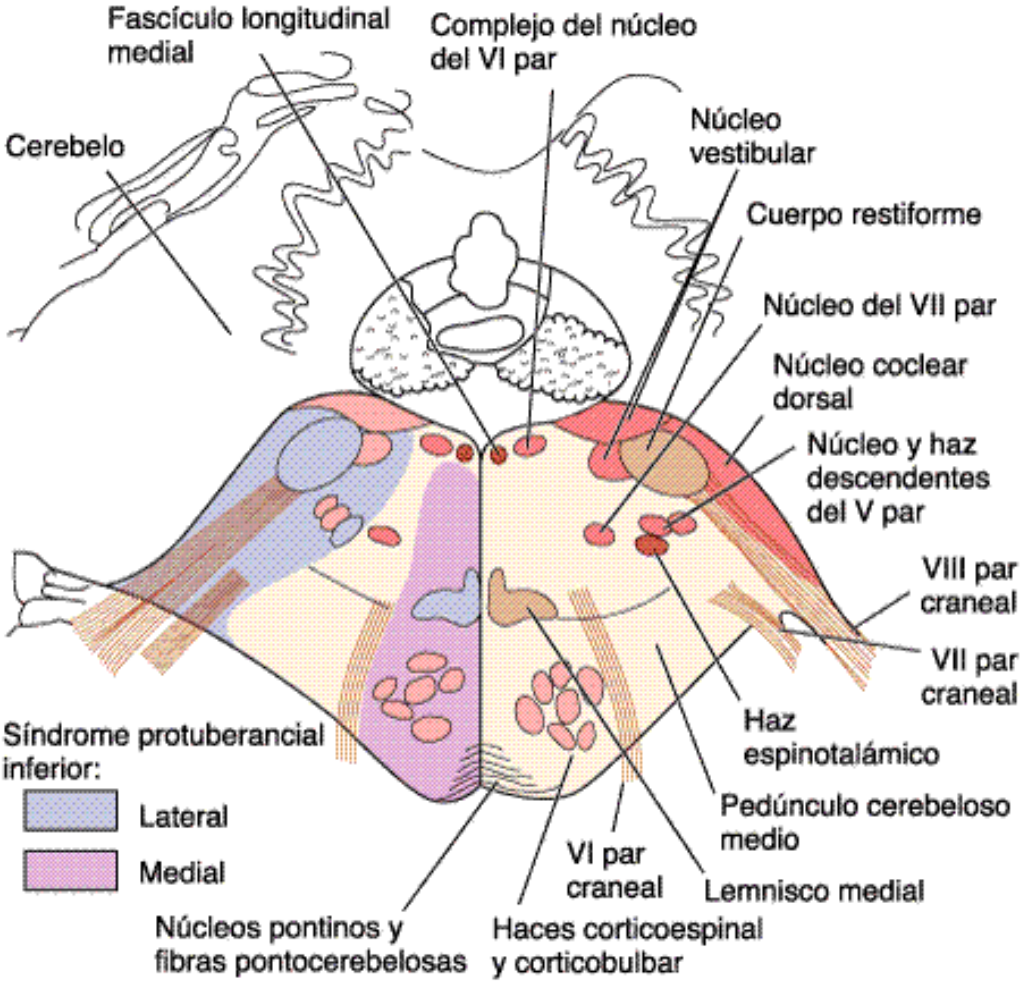
4. Síndrome bulboprotuberancial lateral (oclusión de una arteria vertebral): *combinación de los síndromes bulbar lateral y protuberancial inferolateral*

5. Síndrome de la arteria basilar (el síndrome de la arteria vertebral única es equivalente): combinación de los diferentes síndromes troncoencefálicos, además de los que se producen en el territorio de distribución de la arteria cerebral posterior

Signos de afección bilateral de vías largas (sensitivos y motores; alteraciones cerebelosas y de pares craneales a nivel periférico): vías largas bilaterales; cerebelo y pares craneales.

Parálisis o debilidad en las cuatro extremidades, además de toda la musculatura bulbar: haces corticobulbar y corticoespinal de forma bilateral

FIGURA 349-9.



(Cortesía de *CM Fisher, MD.*)

Síntomas y signos: *estructuras afectadas*

1. Síndrome protuberancias inferior medial (oclusión de la rama paramediana de la arteria basilar)

En el lado de la lesión:

Parálisis de la mirada conjugada hacia el lado de la lesión (convergencia conservada): *"centro" de la mirada conjugada lateral*

Nistagmo: *núcleo vestibular.*

Ataxia de las extremidades y de la marcha: *pedúnculo cerebeloso medio (?)*

Diplopía en la mirada lateral: *VI par.*

En el lado opuesto de la lesión:

Parálisis de cara, brazo y pierna: *haces corticobulbar y corticoespinal en la parte inferior de la protuberancia.*

Alteración de la sensibilidad táctil y propioceptiva en la mitad del cuerpo: *lemnisco interno.*

2. Síndrome protuberancias inferior lateral (oclusión de la arteria cerebelosa anteroinferior)

En el lado de la lesión:

Nistagmo horizontal y vertical, vértigo, náuseas, vómitos, oscilopsia: *nervio o núcleo vestibular.*

Parálisis facial: VII par.

Parálisis de la mirada conjugada hacia el lado de la lesión: *"centro" de la mirada conjugada lateral*

Sordera, acúfenos: *nervio auditivo o núcleo coclear.*

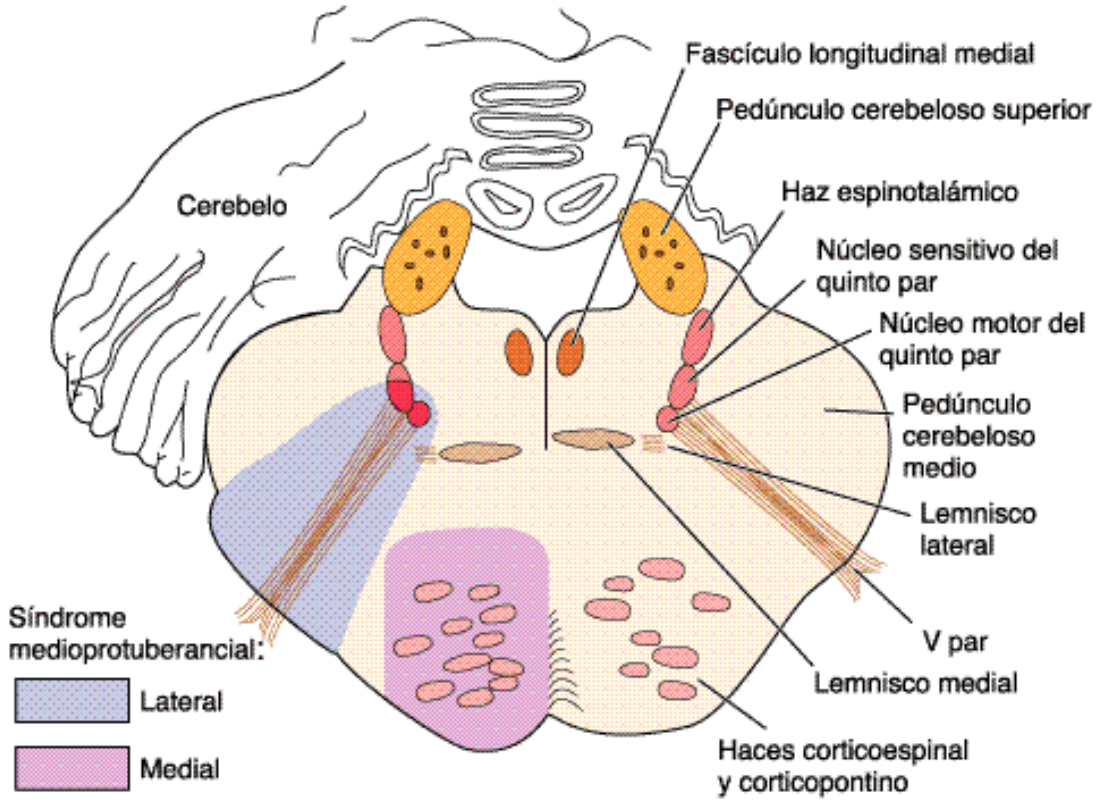
Ataxia: *pedúnculo cerebeloso medio y hemisferio cerebeloso.*

Alteración de la sensibilidad en la cara: *haz descendente y núcleo del V par.*

En el lado opuesto de la lesión:

Alteración de la sensibilidad dolorosa y térmica en la mitad-del cuerpo (puede incluir la cara): *haz espinotalámico.*

FIGURA 349-10.



(Cortesía de *CM Fisher, MD.*)

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

1. Síndrome medioprotuberancial medial (rama paramediana de la parte media de la arteria basilar)

En el lado de la lesión:

Ataxia de las extremidades y de la marcha (más llamativa cuando la afección es bilateral): *núcleos de la protuberancia.*

En el lado opuesto de la lesión:

Parálisis de cara, brazo y pierna: *haces corticobulbar y corticoespinal.*

Alteraciones variables del tacto y la propiocepción cuando la lesión se extiende en dirección posterior: *lemnisco medial.*

2. Síndrome medioprotuberancial lateral (arteria circunferencial corta)

En el lado de la lesión:

Ataxia de las extremidades: *pedúnculo cerebeloso medio.*

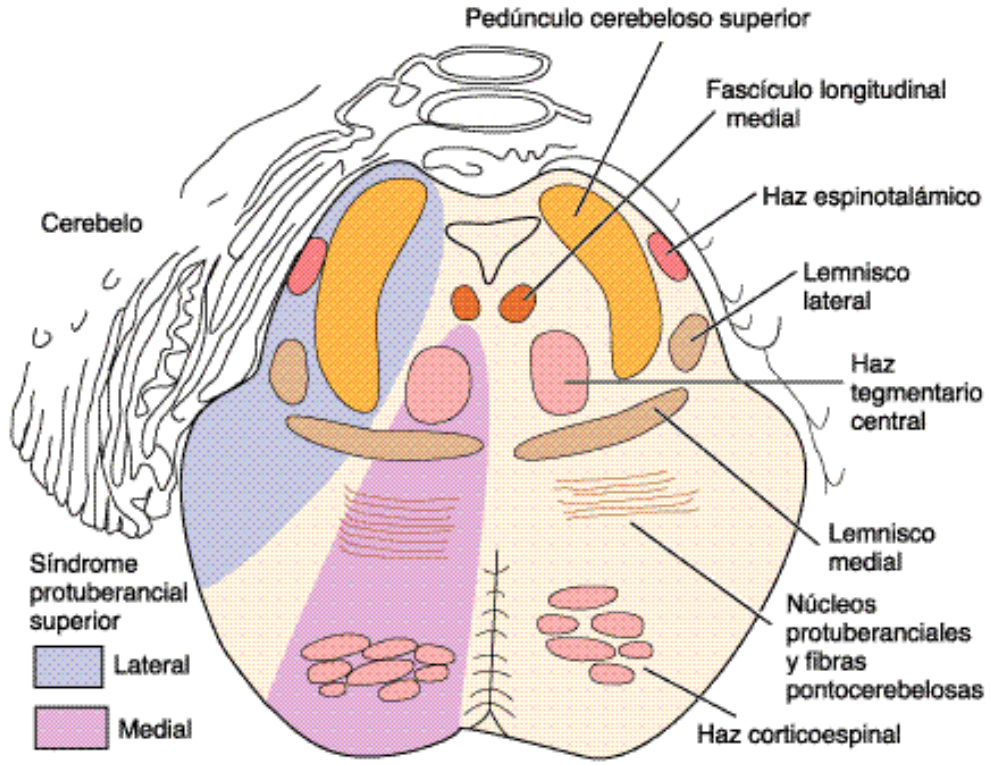
Parálisis de los músculos de la masticación: *núcleo o fibras motoras del V par.*

Alteración de la sensibilidad en un lado de la cara: *núcleo o fibras sensitivas del V par.*

En el lado opuesto de la lesión:

Alteración de las sensibilidades dolorosa y térmica en las extremidades y el tronco: *haz espinotalámico.*

FIGURA 349-11.



(Cortesía de *CM Fisher, MD.*)

Síntomas y signos: *estructuras afectadas*

1. Síndrome protuberancial superior medial (ramas paramedianas de la parte superior de la arteria basilar)

En el lado de la lesión:

Ataxia cerebelosa (no siempre): *pedúnculos cerebelosos superior, medio, o ambos.*

Oftalmoplejía internuclear: *fascículo longitudinal medio.*

Síndrome mioclónico, con afección de paladar, faringe, cuerdas vocales, aparato respiratorio, cara, aparato oculomotor. etcétera: *localización incierta; fascículo central del tegmento (?), proyección del dentado (?), núcleo olivar inferior (?)*

En el lado opuesto de la lesión:

Parálisis de la cara, el brazo y la pierna: haces corticobulbar y corticoespinal

En algunas ocasiones se afecta la sensibilidad táctil, vibratorio y posicional: lemnisco medial

2. Síndrome protuberancial superior lateral (síndrome de la arteria cerebelosa superior)

En el lado de la lesión:

Ataxia de extremidades y de la marcha, caída hacia el lado de la lesión: *pedúnculos cerebelosos medio y superior, superficie superior del cerebelo, núcleo dentado.*

Mareos, náuseas, vómitos; nistagmo horizontal: núcleo vestibular.

Parálisis de la mirada conjugada (ipsolateral): *centro de la mirada contralateral en la protuberancia.*

Desviación oblicua: *Incierta.*

Miosis, ptosis, disminución de la sudación en la cara (síndrome de Horner): *fibras simpáticas descendentes.*

Temblor: *núcleo dentado (?), pedúnculo cerebeloso superior (?)*

En el lado opuesto de la lesión:

Alteración de la sensibilidad dolorosa y térmica en la cara, las extremidades y el tronco: *haz espinotalámico.*

Alteración de la sensibilidad táctil, vibratorio y posicional, con mayor intensidad en la pierna que en el brazo (existe una tendencia a la incongruencia en las deficiencias del dolor y el tacto): *lemnisco medial (porción lateral).*

Accidente dentro de la circulación anterior

La arteria carótida interna y sus ramas irrigan la porción anterior en el encéfalo. Cualquiera de estos vasos puede obstruirse por una lesión intrínseca (ateroesclerosis o disección) o por émbolo proveniente de un origen distal, tal y como ya se describió anteriormente. La oclusión de cada vaso intracraneal mayor genera manifestaciones clínicas distintivas.

Arteria cerebral media

La obstrucción de la porción proximal de la arteria cerebral media (MCA) o de alguna de sus ramas

principales suele ser producida por un trombo (arterioarterial, cardíaco o de origen desconocido) y no por aterotrombosis intracraneal. Esta lesión envía émbolos distales hacia el territorio de la arteria cerebral media y, con menor frecuencia, origina TIA por una circulación reducida. La formación de colaterales a través de los vasos leptomeníngeos impide que la estenosis de la MCA se acompañe de síntomas.

Las ramas corticales de la arteria cerebral media (MCA) irrigan la superficie lateral del hemisferio cerebral, con excepción de: 1) el polo frontal y una franja que discurre a lo largo del borde superointerno del lóbulo frontal y que está irrigada por la arteria cerebral anterior y 2) las circunvoluciones temporales inferiores y del polo occipital, que reciben su irrigación de la arteria cerebral posterior (figs. 349-4, 349-6 y 349-7).

La porción proximal de la MCA (segmento M1) da origen a ramas penetrantes (denominadas arterias *lenticuloestriadas*) que irrigan el putamen, el globo pálido externo, el brazo posterior de la cápsula interna, la corona radiada adyacente y la mayor parte del núcleo caudado. En la mayoría de los pacientes la arteria cerebral media se divide en una rama *superior* y otra *inferior* (ramas M2) a nivel de la cisura de Silvio. Las ramas del segmento inferior irrigan la corteza parietal inferior y la temporal inferior, mientras que las ramas procedentes del segmento superior irrigan la corteza frontal y la parietal superior (fig. 349-5).

Si se ocluye totalmente la MCA a nivel de su origen (bloqueando tanto sus ramas penetrantes como corticales) y las colaterales distales son insuficientes, el cuadro clínico resultante se caracteriza por hemiplejía, hemianestesia y hemianopsia homónima contralaterales acompañadas durante un día o dos de desviación de la mirada de preferencia hacia el lado ipsolateral. También suele haber disartria por la debilidad de músculos faciales. Cuando se lesiona el hemisferio dominante aparece además afasia global y cuando se lesiona el hemisferio no dominante se produce anosognosia, apraxia constructiva e indiferencia por la mitad contralateral del cuerpo (cap. 23).

Los síndromes por obstrucción completa del territorio de la MCA suelen ocurrir cuando un émbolo ocluye el tronco de la arteria. Los síndromes por obstrucción parcial de la MCA quizá son el resultado de la circulación cortical colateral y las diferentes configuraciones arteriales. Otra causa es el émbolo que penetra en la porción proximal de la MCA sin ocluirla por completo, que obstruye las ramas distales de la MCA, o que se lisa y desplaza en dirección distal.

Los síndromes por obstrucción parcial son producidos por la oclusión embólica de una sola rama y se manifiestan por pérdida de la fuerza de la mano o de la mano y el brazo (síndrome braquial) o bien por debilidad facial con afasia no fluida (motora de Broca) (cap. 23) con o sin pérdida de la fuerza del brazo (síndrome opercular frontal). La combinación de alteración sensitiva, pérdida de la fuerza y afasia motora sugiere el alojamiento de un émbolo en la porción proximal de la división superior con infarto de grandes zonas de la corteza de los lóbulos frontal y parietal (fig. 349-5). En el caso de afasia fluida (de Wernicke) sin pérdida de la fuerza, lo más probable es que se haya obstruido la división inferior de la MCA que irriga la parte posterior (corteza temporal) del hemisferio dominante. Algunas de las características más prominentes de este tipo de afasia son la jergafasia y la incapacidad para comprender el lenguaje escrito y hablado, acompañados frecuentemente de cuadrantanopsia homónima

superior contralateral. La presencia de indiferencia por el lado derecho del cuerpo o agnosia espacial sin pérdida de la fuerza indica obstrucción de la división inferior de la MCA del hemisferio no dominante.

La oclusión de la arteria lenticuloestriada origina un accidente cerebrovascular de vasos pequeños (lagunar) dentro de la cápsula interna; ello origina un cuadro de accidente motor puro o sensorimotor contralateral a la lesión. La isquemia en la rodilla de la cápsula interna origina principalmente debilidad de los músculos faciales seguidos de los músculos del brazo y por último de los de la pierna, conforme la isquemia se desplaza en sentido posterior dentro de la cápsula. En otros casos se acompaña de ataxia de la mano contralateral y disartria (torpeza en los movimientos, síndrome lagunar de disartria). El infarto lagunar del globo pálido y el putamen a menudo se acompaña de pocos signos clínicos, pero se han señalado casos de parkinsonismo y hemibalismo.

Arteria cerebral anterior

La arteria cerebral anterior se divide en dos segmentos: el polígono de Willis precomunicante (A1), o troncal, que comunica a la carótida interna con la arteria comunicante anterior y el segmento poscomunicante (A2), distal a la arteria comunicante anterior (figs. 349-3 y 349-7). Del segmento A1 de la arteria cerebral anterior nacen varias ramas penetrantes profundas que irrigan el brazo anterior de la cápsula interna, la sustancia perforada anterior, la amígdala, la porción anterior de hipotálamo y la porción inferior de la cabeza del núcleo caudado (fig. 349-4).

La obstrucción de la porción proximal de la arteria cerebral anterior suele ser bastante bien tolerada gracias a la formación de vasos colaterales que provienen de la arteria comunicante anterior, la MCA y la PCA. La oclusión de un solo segmento A2 produce los síntomas contralaterales que se describen en la figura 349-6. Si ambos segmentos A2 se originan en un solo tronco de la cerebral anterior (atresia del segmento A1 contralateral) la obstrucción lesiona a ambos hemisferios y se manifiesta por abulia pronunciada (retraso en las respuestas verbales y motoras) y signos piramidales bilaterales con paraparesia e incontinencia urinaria.

Arteria coroidea anterior

Esta arteria nace de la carótida interna e irriga el brazo posterior de la cápsula interna y la sustancia blanca posterolateral a ella, a través de la cual pasan algunas de las fibras geniculocalcarinas (figs. 349-4 y 349-7). El síndrome clínico de obstrucción completa de la arteria coroidea anterior consta de hemiplejía contralateral, hemianestesia (hipoestesia) y hemianopsia homónima. Sin embargo, puesto que este territorio también está irrigado por arterias penetrantes procedentes de la porción proximal de la cerebral media, de la comunicante posterior y de las arterias coroideas posteriores, la deficiencia neurológica en ocasiones es mínima y los pacientes suelen recuperarse bastante bien. Los accidentes en la arteria coroidea anterior son por lo general consecuencia de una trombosis local y este vaso es particularmente propenso a la oclusión yatrógena durante la colocación quirúrgica de clips en los aneurismas que nacen de la carótida interna.

Arteria carótida interna

El cuadro clínico de la oclusión de la arteria carótida interna varía según la causa de la isquemia: propagación de un trombo, una embolia o flujo reducido. Por lo general se lesiona la corteza del

territorio irrigado por la arteria cerebral media. Cuando el polígono de Willis se encuentra despejado la obstrucción suele ser asintomática. Si el trombo se propaga desde la arteria carótida interna hacia la arteria cerebral media, o la emboliza, los síntomas resultantes son similares a los de la obstrucción proximal de la MCA (véase anteriormente en este capítulo). En ocasiones se forma un infarto masivo de la sustancia blanca profunda y la superficie cortical. Cuando en la parte más distal de la arteria carótida se obstruyen simultáneamente los orígenes de las arterias cerebral anterior y media, el cuadro clínico resultante se caracteriza por abulia o estupor con hemiplejía, hemi-anestesia y afasia o anosognosia. Si la arteria cerebral posterior nace de la carótida interna (fenómeno poco frecuente denominado *arteria cerebral posterior fetal*), también se obstruye y origina los síntomas que corresponden a su territorio periférico (figs. 349-6 y 349-7).

Además de irrigar el cerebro ipsolateral, la arteria carótida interna abastece al nervio óptico y la retina a través de la arteria oftálmica. Cerca de 25% de los casos de obstrucción sintomática de la carótida interna se acompaña de episodios recurrentes de ceguera monocular transitoria (amaurosis fugaz) anunciando el problema. Los pacientes refieren una sombra que cubre de arriba a abajo o de abajo a arriba el campo visual. Otros se quejan de visión borrosa en el ojo afectado o pérdida de la mitad superior o inferior del campo visual. En la mayoría de los casos estos síntomas duran unos cuantos minutos. En algunos casos raros la isquemia o infarto de la arteria oftálmica o las arterias centrales de la retina aparece al mismo tiempo que un TIA o infarto cerebral.

En presencia de una estenosis apretada se ausculta un soplo carotídeo prolongado de tono alto que se desvanece con la diástole. A medida que la estenosis se acentúa y el flujo distal disminuye, el soplo se debilita y desaparece cuando la oclusión es ya inminente.

Arteria carótida común

Todos los síntomas y signos neurológicos que acompañan a la oclusión de la arteria carótida interna aparecen también en la oclusión de la arteria carótida común. En la arteritis de Takayasu algunas veces la obstrucción es bilateral al formarse en el origen de ambas arterias carótidas comunes (cap. 306).

Infarto en el territorio de la circulación posterior

La circulación posterior está formada por las dos arterias vertebrales, la arteria basilar y las dos arterias cerebrales posteriores. Ambas arterias vertebrales se unen para formar la arteria basilar a nivel de la unión bulboprotuberancial. En la fosa interpeduncular la arteria basilar se divide formando dos arterias cerebrales posteriores (fig. 349-3). Cada una de estas arterias principales da lugar a ramas circunferenciales largas y cortas y a pequeñas ramas penetrantes profundas que irrigan el cerebelo, el bulbo raquídeo, la protuberancia, el mesencéfalo, el subtálamo, el tálamo, el hipocampo y la cara interna de los lóbulos temporal y occipital. La oclusión de cada uno de estos vasos produce un síndrome clínico distintivo.

Arteria cerebral posterior

En 75% de los casos, ambas arterias cerebrales posteriores nacen de la bifurcación de la arteria basilar; en 20%, una nace de la carótida interna ipsolateral a través de la arteria comunicante posterior; en 5% ambas proceden de la carótida interna ipsolateral (fig. 349-3). En estos casos existe atresia del

segmento precomunicante, o P1, de la verdadera arteria cerebral posterior.

Los síndromes de la arteria cerebral posterior (PCA) por lo general son consecuencia de la formación de ateromas o émbolos que se alojan en la porción más alta del tronco basilar; la disección de las arterias vertebrales y la displasia fibromuscular también son causas de obstrucción de la arteria comunicante posterior.

La obstrucción de la PCA origina dos síndromes clínicos: 1) *síndrome de P1*: signos del mesencéfalo, zona subtalámica y talámica que provienen de la obstrucción del segmento P1 proximal de la PCA o de sus ramas penetrantes (talamogeniculada, de Percheron y arterias coroideas posteriores) y 2) *síndrome de P2:* signos de los lóbulos temporal y occipital (corteza) por oclusión del segmento P2 en sentido distal a la unión de la PCA con la arteria comunicante posterior.

Síndromes de P1

El infarto suele ocurrir en el subtálamo ipsolateral y porción medial del tálamo, así como en el pedúnculo cerebral ipsolateral y el mesencéfalo (fig. 349-7). El resultado es una parálisis del motor ocular común (tercer par) con ataxia contralateral (síndrome de Claude) o hemiplejía contralateral (síndrome de Weber). La presencia de ataxia indica que existe una lesión del núcleo rojo o del fascículo dentado rubrotalámico; la hemiplejía se ubica en el pedúnculo cerebral. En caso de lesión del núcleo subtalámico aparece hemibalismo contralateral. La oclusión de la arteria de Percheron origina paresia de la mirada ascendente, somnolencia y a veces abulia. El cuadro inicial del infarto extenso del mesencéfalo y el subtálamo por la oclusión proximal y bilateral de la PCA se caracteriza por coma, pupilas no reactivas, signos piramidales bilaterales y rigidez de descerebración.

La oclusión de las ramas penetrantes de las arterias talámica y talamogeniculada originan síndromes talámicos y talamocapsulares lagunares menos extensos. El *síndrome talámico de Déjerine-Roussy* consta de pérdida hemisensitiva contralateral, seguida de dolor intenso de naturaleza lacerante o urente en las zonas afectadas. Es un cuadro persistente y casi no mejora con los analgésicos. Los anticonvulsivos (carbamazepina y gabapentina) en ocasiones tienen buenos resultados, al igual que los antidepresivos tricíclicos.

Síndromes de P2

(véase también la fig. 349-7) La oclusión de la porción distal de la PCA origina un infarto de la porción medial y occipital de los lóbulos temporales. Se acompaña de hemianopsia homónima contralateral sin lesión macular. Algunas veces sólo se altera el cuadrante superior del campo visual. En ausencia de lesión en las áreas de asociación visual con infarto de la corteza calcarina, la persona quizá se percate de los defectos visuales. El infarto de la porción medial del lóbulo temporal y el hipocampo origina alteraciones inmediatas de la memoria, especialmente cuando se ubica en el hemisferio dominante. Esta anormalidad suele borrarse puesto que la memoria posee representación en ambos hemisferios. En caso de lesión del hemisferio dominante y extensión del infarto hasta abarcar al rodete del cuerpo calloso, la persona manifiesta alexia sin agrafia. Esta situación se acompaña en ocasiones de agnosia visual (respecto a caras), objetos, símbolos matemáticos y colores y anomia con errores parafásicos (afasia

amnésica), incluso sin lesión del cuerpo calloso. La oclusión de la arteria cerebral posterior origina *alucinosis peduncular* (alucinaciones visuales con escenas y objetos de colores brillantes).

El infarto bilateral en la porción distal de la PCA origina ceguera cortical (ceguera conservando la reacción fotomotora pupilar). La persona no suele percatarse de su ceguera e incluso la niega *(síndrome de Anton)*. En otros casos persisten pequeños segmentos del campo visual y el paciente manifiesta visión fluctuante conforme capta las imágenes en las zonas indemnes. En raras ocasiones se pierde sólo la visión periférica y se conserva la visión central, llamada visión de "túnel". Las lesiones bilaterales del área de asociación visual originan el *síndrome de Balint*, en el cual se altera el reconocimiento visual sistematizado del entorno (cap. 23); este síndrome es consecuencia de infartos por hipoperfusión de las "zonas limítrofes" entre los territorios de las arterias cerebrales posterior y media en su segmento distal, tal y como sucede después de un paro cardíaco. Estos pacientes manifiestan persistencia de la imagen visual durante varios minutos a pesar de desviar la mirar hacia otro sitio *(palinopia)*. La oclusión embólica de la porción superior del tronco basilar da origen a los mismos síntomas del accidente del territorio central o periférico o únicamente a algunos de ellos. El signo distintivo es la aparición repentina de signos bilaterales como ptosis, anisocoria o ausencia de la reacción fotomotora y somnolencia.

Arterias vertebral y cerebelosa posteroinferior

La arteria vertebral, que tiene su origen en la arteria innominada en el lado derecho y en la arteria subclavia en el lado izquierdo, se divide en cuatro segmentos anatómicos. El primero (V1) se extiende desde su origen hasta su entrada en el sexto o quinto agujero transverso vertebral. El segundo (V2) atraviesa los agujeros vertebrales desde C6 hasta C2. El tercero (V3) atraviesa el agujero transverso del atlas y discurre alrededor de su arco hasta cruzar la duramadre a nivel del agujero occipital. El cuarto segmento (V4) tiene un trayecto ascendente hasta que se une con la otra arteria vertebral para formar la arteria basilar; sólo el cuarto segmento origina ramas que irrigan el tronco encefálico y el cerebelo. La arteria cerebelosa posteroinferior (*posterior inferior cerebellar artery*, PICA) irriga en su segmento proximal la cara lateral del bulbo raquídeo y, con sus ramas distales, la cara inferior del cerebelo.

Las lesiones aterotrombóticas suelen establecerse en los segmentos V1 y V4 de la arteria cerebral. El primer segmento se obstruye en ocasiones a nivel de su origen, enviando embolias hacia la circulación posterior. Sin embargo, casi siempre basta la irrigación colateral procedente de la arteria vertebral contralateral o de las arterias cervical, tirocervical u occipital ascendentes para prevenir los TIA o accidentes cerebrovasculares por hipoperfusión. En caso de atresia de una de las arterias vertebrales y una lesión aterotrombótica en el origen de la otra, no es suficiente la circulación colateral, que a menudo consta incluso de una corriente retrógrada proveniente de la arteria basilar (figs. 349-3 y 349-7). En este contexto la hipoperfusión origina un TIA, que se caracteriza por síncope, vértigo y hemiplejía alterna; esta situación también favorece la aparición de trombosis. La ateromatosis de la porción distal del cuarto segmento de la arteria vertebral facilita la formación de trombos que se manifiestan en forma de embolia o, por su propagación, como trombosis de la arteria basilar. La estenosis del segmento proximal al origen de la arteria cerebelosa posteroinferior pone en peligro al bulbo raquídeo y la superficie posteroinferior del cerebelo.

En caso de obstrucción de la arteria subclavia en la zona proximal al origen de la arteria vertebral, la corriente sanguínea de la arteria vertebral ipsolateral se invierte. El ejercicio del brazo ipsolateral incrementa la demanda de irrigación vertebral, provocando un TIA en la circulación posterior, o "robo de la subclavia".

La ateromatosis es rara en el segundo y tercer segmentos de la arteria vertebral, pero esta región puede sufrir disección, displasia fibromuscular y, en ocasiones, compresión por los vértices de los osteofitos situados dentro del agujero vertebral.

La oclusión embólica y la trombosis del segmento V4 originan isquemia de la porción lateral del bulbo. Recibe el nombre de síndrome bulbar lateral y se caracteriza por vértigo, falta de sensibilidad de la mitad ipsolateral de la cara y las extremidades contralaterales, diplopía, disfonía, disartria, disfagia y síndrome de Horner ipsolateral también llamado síndrome lateral medular (o de Wallenberg) (fig. 349-8). Muchos casos son consecuencia de la oclusión de la arteria vertebral ipsolateral, pero en otros también participa la obstrucción de la PICA. La oclusión de las ramas penetrantes bulbares de la arteria vertebral o de la PICA origina síndromes parciales. *La hemiparesia no es un signo de oclusión de la arteria vertebral.*

En raras ocasiones surge un *síndrome bulbar medial* por infarto de la pirámide del bulbo y hemiparesia contralateral de brazos y piernas, sin alteraciones de la cara. Cuando se lesiona el lemnisco medial y las fibras que abandonan el nervio hipogloso se observa pérdida contralateral del sentido de la posición articular y debilidad ipsolateral de la lengua.

El infarto cerebeloso con edema origina *paro respiratorio repentino* por elevación de la presión intracraneal en la fosa posterior. Antes del paro respiratorio algunas veces aparece fugazmente somnolencia, signos de Babinski, disartria y debilidad en ambas mitades de la cara. En ocasiones los primeros síntomas y signos son inestabilidad de la marcha, cefalea, mareos, náuseas y vómitos; su presencia despierta la sospecha de que esté por acaecer una complicación que obligue quizá a realizar una descompresión neuroquirúrgica, a menudo con resultados excelentes. Es difícil distinguir estos síntomas de los de una laberintitis vírica, pero la cefalea, la rigidez del cuello y la dismetría unilateral inclinan la balanza a favor del accidente cerebrovascular.

Arteria basilar

Varias ramas de la arteria basilar irrigan la base de la protuberancia y la cara superior del cerebelo y se dividen en tres grupos: 1) paramedianas, en número de siete a 10, irrigan la franja de la protuberancia situada a ambos lados de la línea media; 2) circunferenciales cortas, en número de cinco a siete, irrigan los dos tercios externos de la protuberancia y los pedúnculos cerebelosos medio y superior; y 3) circunferenciales largas bilaterales (arterias cerebelosas superior y anteroinferior), que yacen alrededor de la protuberancia para irrigar los hemisferios cerebelosos.

En cualquier punto a lo largo del tronco de la basilar se pueden formar lesiones ateromatosas, pero son más frecuentes en la región proximal de la basilar y los segmentos distales de las vertebrales. Estas lesiones ocluyen casi siempre la porción proximal de la basilar y una o ambas arterias vertebrales. El cuadro clínico varía conforme a la circulación colateral retrógrada proveniente de las arterias

comunicantes posteriores. En raras ocasiones, la dirección de una arteria vertebral altera a la arteria basilar y, según la ubicación de la luz verdadera o falsa, produce infartos múltiples de las arterias penetrantes.

Aunque en ocasiones la aterotrombosis ocluye la porción distal de la arteria basilar, los síndromes de "la punta de la basilar" se deben con mayor frecuencia a émbolos procedentes del corazón, los segmentos proximales de las vertebrales o de la propia arteria basilar.

El tallo cerebral contiene estructuras numerosas en íntima aposición y por ello pueden surgir síndrome clínicos muy diversos que comprenden isquemia que refleja una lesión de los fascículos corticoespinales y corticobulbares, los haces sensitivos ascendentes y los núcleos de los pares craneales (figs. 349-9, 349-10 y 349-11).

Los síntomas de isquemia transitoria o de infarto en el territorio del tronco basilar a menudo no indican si existe una lesión en el tronco o alguna de sus ramas, aunque hacer tal diferenciación tiene consecuencias importantes para el tratamiento. *A pesar de lo señalado, es fácil identificar el cuadro de la oclusión completa del tronco basilar puesto que comprende un conjunto de signos de los fascículos largos en ambos lados (sensitivos y motores) con signos de disfunción de los pares craneales y el cerebelo.* El estado de "desaferenciación", donde se conserva la conciencia pero hay cuadriplejía y signos de los pares craneales, sugiere un infarto de toda la protuberancia y de la porción inferior del mesencéfalo. El objetivo terapéutico es identificar la oclusión *inminente* del tronco basilar antes de que se verifique el infarto devastador. La presencia de una serie de TIA y de un cuadro apoplético de evolución lenta y fluctuante es de gran importancia, ya que suelen anticipar una oclusión aterotrombótica de la porción distal de la arteria vertebral de la zona proximal del tronco basilar en su zona proximal.

Los TIA dentro de la distribución de la porción proximal del tronco basilar originan mareos (que los pacientes describen como sensación de que "nadan", "se columpian", "se desplazan", "inestabilidad" o "atolondramiento"). Otros síntomas que presagian la aparición de una trombosis del tronco basilar con diplopía, disartria, insensibilidad facial o peribucal y síntomas hemisensitivos. En términos generales, los datos clínicos de los TIA de las ramas del tronco basilar se manifiestan en un lado del tallo encefálico, en tanto que los síntomas de los TIA de todo el tronco se manifiestan en ambos lados, aunque se ha insistido en que uno de los primeros síntomas de obstrucción del tronco basilar es la hemiparesia "anticipadora". Los TIA por la oclusión inminente del tronco basilar o una de sus ramas son muy breves (de 5 a 30 min) y se repiten hasta varias veces al día. Este perfil sugiere una hipoperfusión intermitente. Muchos neurólogos administran heparina para evitar la propagación del coágulo.

La oclusión aterotrombótica del tronco basilar con infarto suele originar signos *bilaterales* del tallo encefálico. La única manifestación de isquemia bilateral de dicho tronco es quizá la paresia de la mirada o la oftalmoplejía internuclear que se acompaña de hemiparesia ipsolateral. Con frecuencia aparecen signos inequívocos de lesión protuberancial en ambos lados. La trombosis completa del tronco basilar tiene un índice de mortalidad muy elevado.

La oclusión de una rama del tronco basilar origina síntomas y signos *unilaterales*, con lesión de los nervios motores y sensitivos y de los pares craneales. Siempre y cuando los síntomas permanezcan

unilaterales, la oclusión inminente del tronco basilar será menos preocupante.

La oclusión de la arteria cerebelosa superior origina ataxia cerebelosa ipsolateral pronunciada, náuseas y vómitos, disartria y pérdida de la sensibilidad al dolor y la temperatura (contralateral) en las extremidades, el cuerpo y la cara (haz espinotalámico y trigeminotalámico). Pocas veces se acompaña de sordera parcial, temblor atáxico del brazo ipsolateral, síndrome de Horner y mioclono del paladar. Los síndromes parciales son bastante frecuentes (fig. 349-11). En el caso de un accidente cerebrovascular grande, el edema y el efecto de masa comprimen al mesencéfalo u originan hidrocefalia, síntomas que a veces evolucionan con gran rapidez. La neurocirugía permite salvar la vida de estos pacientes.

La oclusión de la arteria cerebelosa anteroinferior origina grados variables de infarto gracias a que el calibre de esta arteria y el territorio que irriga son inversamente proporcionales a los de las PICA. Los síntomas principales son: 1) anacusia ipsolateral, debilidad facial, vértigo, náuseas y vómitos, nistagmo, acúfenos, ataxia cerebelosa, síndrome de Horner y paresia de la mirada conjugada lateral y 2) pérdida contralateral de la sensibilidad al dolor y la temperatura. La oclusión en un punto cercano al nacimiento de la arteria origina signos de los haces corticoespinales (fig. 349-9).

La obstrucción de algunas de las ramas circunferenciales cortas del tronco basilar lesiona a las dos terceras partes laterales de la protuberancia y el pedúnculo cerebeloso medio superior, en tanto que la oclusión de algunas de las ramas paramedianas lesiona una zona cuneiforme en uno y otro lados de la porción medial de la protuberancia (figs. 349-9, 349-10, and 349-11).

Imagenología

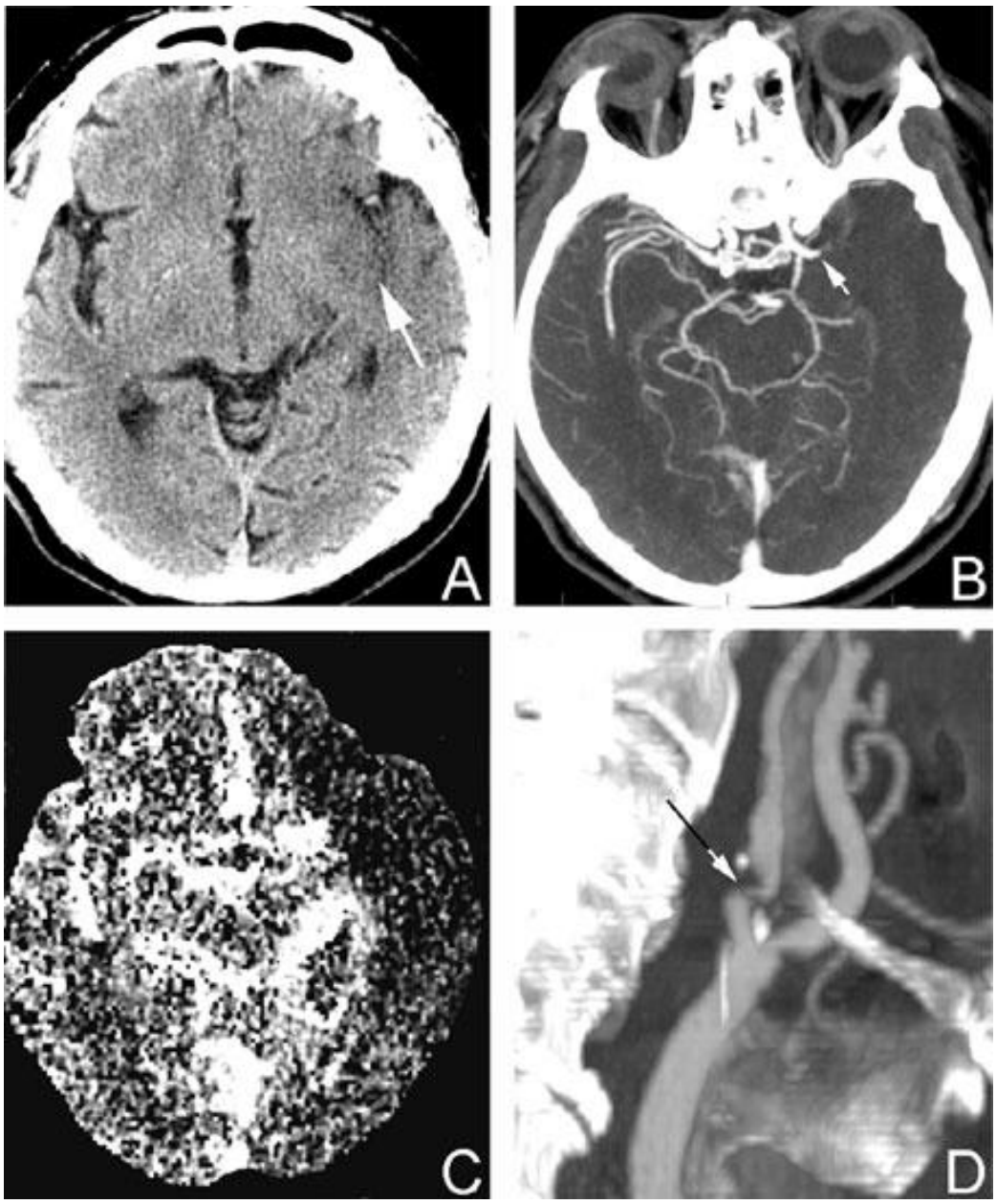
Tomografía computadorizada

(véase también el cap. 347) La tomografía computadorizada (CT) permite identificar o excluir una hemorragia como causa de un accidente cerebrovascular y además comprobar la presencia de hemorragias extraparenquimatosas, neoplasias, abscesos y otros trastornos que simulan un accidente cerebrovascular. Las imágenes que se obtienen en las primeras horas después del infarto no suelen mostrar anomalías, de manera que no siempre se observa el infarto de forma fiable hasta pasadas 24 o 48 h. Es posible que por CT no se identifiquen Los accidentes isquémicas pequeños de la fosa posterior; tampoco se distinguen los infartos pequeños en la superficie cortical.

Las CT con medio de contraste aumentan especificidad, puesto que resaltan los infartos subagudos y permiten observar las estructuras venosas. La angiografía por CT, combinada con los escáneres de nueva generación (*CT angiography*, CTA) se realiza administrando por vía intravenosa un medio de contraste yodado que permite observar las arterias cervicales e intracraneales. Con este método se identifican fácilmente las lesiones de las carótidas y las oclusiones de los vasos intracraneales (fig. 349-12). Después de administrar rápidamente una dosis intravenosa del medio de contraste, se identifican las deficiencias en el riego encefálico causadas por una oclusión vascular (fig. 349-12*C*). La CT también es una técnica sensible para observar una hemorragia subaracnoidea y la CTA permite identificar con facilidad los aneurismas intracraneales (véase más adelante en este capítulo). Gracias a su velocidad y a la práctica que se tiene en muchas instituciones, la CT de cabeza sin medio de contraste es el método imagenológico preferido en los pacientes con un accidente cerebrovascular (fig. 349-1); la CTA y CT de

perfusión también son métodos complementarios muy útiles y cómodos.

FIGURA 349-12.



A. Tomografía computadorizada (CT) del encéfalo de una persona con accidente localizado en la arteria cerebral media izquierda (MCA) de 3 h de duración. Como indicador temprano del infarto el "signo de la franja insular" surgió, causado por edema (señal más oscura) dentro de la corteza insular izquierda y ganglios basales (*flecha*). *B.* Oclusión embólica de la MCA estudiada con angiografía-CT durante la fase aguda del accidente (*flechas*). *C.* Flujo sanguíneo cerebral medido por la técnica de CT-perfusión; la corriente sanguínea disminuyó en una región amplia del cerebro, que en A muestra edema. *D.* CT-angiograma de la arteria carótida, que señala estenosis muy intensa (*flecha*) por ateroma, en otro enfermo.

Resonancia magnética

La resonancia magnética (MRI) permite conocer con precisión la extensión y ubicación de un infarto en cualquier región del encéfalo, incluyendo a la fosa posterior y la superficie cortical. También se observa la hemorragia intracraneal y otras anormalidades, aunque es menos sensible que la CT para detectar inmediatamente la acumulación de sangre. Los aparatos de MRI con imanes de alto poder producen imágenes más confiables y precisas. Las imágenes ponderadas por difusión son más sensibles para

identificar un infarto cerebral incipiente que las secuencias ordinarias de MRI (fig. 349-13) al igual que FLAIR (recuperación por inversión atenuada por líquido) (cap. 347). Gracias a la administración intravenosa de gadolinio como medio de contraste es posible realizar estudios de la irrigación en MRI. Las regiones del cerebro que exhiben hipoperfusión pero sin anormalidades de la difusión equivalen a la llamada "penumbra isquémica" (véase "Aspectos fisiopatológicos" en Accidente cerebrovascular de origen isquémico, en párrafos anteriores de este capítulo) y los pacientes que muestran grandes regiones de incompatibilidad son mejores candidatos para la revascularización inmediata. La angiografía por resonancia magnética (MR) es una técnica muy sensible para identificar estenosis de la porción extracraneal de las carótidas internas y de los vasos grandes intracraneales. En las estenosis apretadas la angiografía por MR tiende a exagerar el grado de estenosis más que la angiografía radiográfica ordinaria. La MRI con saturación de la grasa es una secuencia de imágenes utilizada para observar la disección de las arterias extracraneales o intracraneales. Esta técnica tan sensible proyecta a la sangre coagulada dentro de la pared del vaso disecado.

La MRI es menos sensible para detectar los derivados hemáticos en forma inmediata que la CT y es un procedimiento más caro y lento que no se realiza en cualquier hospital. Otro factor que limita su aplicación es la claustrofobia. Casi todos protocolos para el diagnóstico inmediato del accidente cerebrovascular utilizan la CT a causa de las limitaciones mencionadas. Sin embargo, la resonancia magnética es de gran utilidad después del periodo agudo para definir con mayor claridad la extensión y el origen posible del accidente cerebrovascular.

Angiografía cerebral

Esta técnica radiográfica convencional constituye la pauta para identificar y medir las estenosis ateroescleróticas de las arterias cerebrales y para detectar y definir otros cuadros patológicos como aneurismas, vasoespasmo, trombos intraluminales, displasia fibromuscular, fístulas arteriovenosas, vasculitis y vasos colaterales. Las técnicas endovasculares, que están evolucionando rápidamente, se utilizan para colocar endoprótesis en el interior de los vasos pequeños intracraneales, para realizar angioplastias con globo en las estenosis y para reparar por medio de embolización los aneurismas intracraneales. Los estudios más recientes corroboran que la introducción endoarterial de ciertas sustancias trombóticas hasta el punto buscado en los pacientes con una lesión de la arteria cerebral media permite recanalizar el vaso y mejora los resultados clínicos. Esta técnica todavía se encuentra en fase de investigación en innumerables centros, pero probablemente en el futuro cercano se utilice a diario la angiografía cerebral, junto con técnicas endovasculares para revascularización cerebral. La angiografía corriente conlleva los riesgos de lesionar arterias, ocasionar hemorragia en ingle, accidente embólico e insuficiencia renal por nefropatía causada por el medio de contraste, de tal forma que debe reservarse para situaciones en que no son adecuadas técnicas menos cruentas.

Ecografía

La ecografía con modo-B combinada con el cálculo de la velocidad de flujo (ultrasonido "dúplex") con una ecografía Doppler permite identificar y medir de manera fiable una estenosis en el origen de la arteria carótida interna. El Doppler transcraneal (*transcranial Doppler*, TCD) también permite valorar la corriente sanguínea en las arterias cerebrales media, anterior y posterior y en el sistema

vertebrobasilar. Asimismo, permite detectar lesiones estenóticas en las grandes arterias intracraneales, ya que estas lesiones aceleran la corriente sistólica. En muchos casos, la angiografía por MR combinada con una ecografía carotídea y transcraneal, elimina la necesidad de realizar una angiografía ordinaria en la evaluación de una estenosis vascular. Otra opción es realizar una angiografía por CT de cabeza y cuello como estudio imagenológico inicial de un accidente cerebrovascular. Esta técnica exhibe el árbol arterial completo de interés para el accidente cerebrovascular con excepción del corazón, de manera que gran parte de la evaluación clínica puede completarse con una sola sesión imagenológica

Técnicas de perfusión

Tanto las técnicas que emplean xenón (sobre todo la CT con xenón) como la tomografía por emisión de positrones (PET) permiten medir la irrigación cerebral. Estas técnicas se utilizan principalmente con fines de investigación (cap. 347), pero también son útiles para definir la importancia de una estenosis arterial y para planificar una revascularización quirúrgica. La tomografía por emisión de un solo fotón (*single photon emission tomography,* SPECT), la CT de perfusión y la MRI de perfusión informan sobre la irrigación cerebral relativa. La CT se utiliza como la primera modalidad imagenológica en el diagnóstico del accidente cerebrovascular, por lo que en muchos hospitales la angiografía por CT y las técnicas de perfusión por CT se combinan con la CT ordinaria. La técnica de perfusión por CT aumenta la sensibilidad y la precisión de las imágenes en la isquemia cerebral. Otra opción es combinar las técnicas de perfusión-difusión por resonancia magnética para identificar la "penumbra isquémica" en forma de incompatibilidades entre ambas secuencias de imágenes (fig. 349-13). La facultad de observar la penumbra isquémica permite seleccionar de manera más racional a los pacientes que obtendrán los mayores beneficios de ciertas acciones inmediatas como la aplicación de trombolíticos o las estrategias neuroprotectoras que se encuentran en investigación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hemorragia intracraneal

Las hemorragias se clasifican según su ubicación y la patología vascular de fondo. La hemorragia en los espacios subdural y epidural es causada casi siempre por un traumatismo (cap. 357). A continuación se describirán la hemorragia intraparenquimatosa, la intraventricular y la subaracnoidea.

Diagnóstico

La hemorragia intracraneal suele descubrirse de manera fortuita al realizar una CT del encéfalo durante la evaluación inmediata de un accidente cerebrovascular. La CT es más sensible que la MRI ordinaria para detectar la presencia inmediata de sangre, de manera que es el método preferido en la evaluación inicial del accidente cerebrovascular (fig. 349-1). La ubicación de la hemorragia reduce el número de diagnósticos diferenciales a unas cuantas entidades. En el cuadro 349-6 se enumeran las causas y los espacios anatómicos de las hemorragias.

Cuadro 349-6. Causas de hemorragia intracraneal

Causa	Ubicación	Comentarios
Traumatismo craneal	Intraparenquimatosa: lóbulos frontales; parte anterior de los lóbulos temporales; subaracnoidea	Lesión de golpe y contragolpe durante la desaceleración del cerebro
Hemorragia hipertensiva	Putamen, globo pálido, tálamo, hemisferio cerebeloso, protuberancia	La hipertensión crónica produce en estas regiones hemorragias en los vasos pequeños (casi 100 μm)
Transformación hemorrágica de un infarto isquémico previo	Ganglios basales, regiones subcorticales, lobular	Ocurre en 1 a 6% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos con predilección por los infartos hemisféricos de gran tamaño
Tumor metastásico	Lobular	Pulmón, coriocarcinoma, melanoma, carcinoma de células renales, tiroides, mixoma auricular

Coagulopatía	Cualquiera	Causa poco frecuente; generalmente se asocia con accidente cerebrovascular previo o con una anomalía vascular subyacente
Drogas o fármacos	Lobular, subaracnoidea	Cocaína, anfetaminas, fenilpropranolamina
Malformación arteriovenosa	Lobular, intraventricular, subaracnoidea	Riesgo anual aproximado de hemorragia de 2 a 4%
Aneurisma	Subaracnoidea, intraparenquimatosa, rara vez subdural	Aneurismas micóticos y no micóticos
Angiopatía amiloide	Lobular	Enfermedad degenerativa de los vasos intracraneales; ligada con la enfermedad de Alzheimer, rara en los pacientes menores de 60 años
Angioma cavernoso	Intraparenquimatosa	Angiomas cavernosos múltiples ligados al cromosoma 7q
Fístula arteriovenosa dural	Lobular, rara vez subaracnoidea	Produce hemorragia por hipertensión venosa
Telangiectasia capilar	Generalmente troncoencefálica	Causa rara de hemorragia

Tratamiento de urgencia

Es importante prestar especial atención al cuidado de las vías aéreas, pues a menudo el estado de vigilia se encuentra abatido. También es importante mantener la presión arterial inicial hasta conocer los resultados de la CT. En los pacientes con una hemorragia subaracnoidea (SAH) la presión arterial se debe normalizar con medicamentos no vasodilatadores como labetalol o esmolol. En caso de hemorragia cerebelosa o con depresión del estado mental y signos radiográficos de hidrocefalia se realiza una evaluación neuroquirúrgica de urgencia. Los datos de la exploración física y los resultados de la CT dictarán la necesidad de realizar pruebas de neuroimagen como una resonancia magnética o una angiografía cerebral ordinaria. Los pacientes letárgicos o en estado de coma deben recibir tratamiento para una supuesta hipertensión intracraneal, con intubación traqueal e hiperventilación, administración de manitol y elevación de la cabecera de la cama, al mismo tiempo que se solicita una valoración quirúrgica (cap. 258). Actualización--> Un reciente estudio clínico comparativo con placebo encontró que el tratamiento con factores de coagulación, en las 4 horas posteriores al comienzo de la hemorragia, redujo la mortalidad, la morbilidad y el volumen de la hemorragia intracerebral. Esta posibilidad terapéutica es prometedora, pero necesita ser más estudiada. <--Actualización

Hemorragia subaracnoidea

Excluyendo a los traumatismos, el desgarro de un aneurisma sacular constituye la causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea. Otras causas son la hemorragia de una anomalía vascular

o la extensión de una hemorragia intracerebral primaria hasta el espacio subaracnoideo. Algunas hemorragias subaracnoideas idiopáticas se ubican en las cisternas perimesencefálicas y tienen un buen pronóstico; probablemente su origen es venoso o capilar y en estos casos la angiografía no revela ninguna anomalía.

Aneurismas saculares

En los estudios angiográficos y las necropsias se ha observado que alrededor de 2% de los adultos posee aneurismas intracraneales, lo cual origina una prevalencia de cuatro millones de personas en Estados Unidos; estos aneurismas se rompen causando una hemorragia subaracnoidea en 25 000 a 30 000 pacientes cada año. En el caso del paciente que llega aún vivo al hospital, el índice de mortalidad en los siguientes 30 días es de casi 45%. De los que sobreviven, más de la mitad queda con deficiencias neurológicas importantes como resultado de la hemorragia inicial, del vasoespasmo cerebral con infarto o de la hidrocefalia. Si el paciente sobrevive pero el aneurisma no se oblitera, la cifra de una nueva hemorragia se acerca a 20% en las primeras dos semanas y de 3% en los 12 meses siguientes. Ante estas cifras alarmantes, el principal objetivo terapéutico es evitar las complicaciones tempranas y previsibles de la hemorragia subaracnoidea.

Los aneurismas que no se han roto y son asintomáticos son menos peligrosos que un aneurisma desgarrado recientemente. El índice anual de riesgo de desgarro para aneurismas menores de 10 mm es de aproximadamente 0.1% y el de los aneurismas de 10 mm, o mayores, es de casi 0.5 a 1%. La morbilidad quirúrgica sobrepasa con mucho estas cifras. A medida que dispongamos de más datos será posible realizar un verdadero análisis los riesgos y beneficios del tratamiento de estos aneurismas.

Los aneurismas gigantes, que son los que miden más de 2.5 cm de diámetro, aparecen en las mismas ubicaciones (véase más adelante en este capítulo) que los de menor tamaño y corresponden a 5% de todos los casos. Las tres ubicaciones más frecuentes son la porción terminal de la arteria carótida interna, la bifurcación de la arteria cerebral media y la parte superior de la arteria basilar. Su riesgo de desgarro es de aproximadamente 6% en el primer año después de su diagnóstico, pero pueden permanecer del mismo tamaño por tiempo indefinido. Suelen producir síntomas por la compresión del parénquima cerebral o los pares craneales adyacentes.

Los aneurismas micóticos se sitúan lejos de la primera bifurcación de las principales arterias del polígono de Willis. La causa en la mayor parte de los casos es un émbolo infectado por una endocarditis bacteriana; éstos provocan una degeneración séptica de las arterias con la consiguiente dilatación y rotura. No se ha definido si es necesario buscar y corregir estas lesiones antes de que se rompan o bien dejarlas curar espontáneamente.

Fisiopatología

Los aneurismas saculares se forman en la bifurcación de las arterias de gran calibre situadas en la base cerebral; se rompen hacia el espacio subaracnoideo de las cisternas basales y, con frecuencia, hacia el parénquima cerebral adyacente. Casi 85% de estos aneurismas aparece en la circulación

anterior, sobre todo en el polígono de Willis. Casi 20% de los pacientes presenta aneurismas múltiples, muchos de ellos con una ubicación bilateral idéntica. A medida que el aneurisma crece, se le moldea un cuello y una zona con forma de cúpula. La longitud del cuello y el tamaño de la cúpula varían considerablemente y éstos son factores de gran importancia al planear la obliteración quirúrgica o la embolización endovascular del aneurisma. La lámina elástica interna de la arteria desaparece en la base del cuello. La capa media se adelgaza y las fibras musculares lisas son sustituidas por tejido conjuntivo. En la zona del desgarro (por lo general a nivel de la cúpula) la pared se adelgaza y la laceración que causa la hemorragia no suele medir más de 0.5 mm de longitud. El tamaño y el sitio del aneurisma son factores importantes para pronosticar el peligro de que se rompa; los que miden más de 7 mm de diámetro y los que se ubican en la parte superior del tronco basilar y el nacimiento de la arteria comunicante posterior son los que tienen mayor riesgo de romperse.

Manifestaciones clínicas

La mayor parte de los aneurismas intracraneales íntegros permanece asintomático. Los síntomas son producidos por el desgarro del mismo con hemorragia subaracnoidea resultante. En el momento en que se rompe el aneurisma y aparece la SAH se eleva repentinamente presión intracraneal, lo que explica la pérdida transitoria del conocimiento que se observa en la mitad de los pacientes. Antes de perder el conocimiento, algunos pacientes manifiestan un periodo breve de cefalea intensa, pero la mayoría de los pacientes se queja inicialmente de cefalea al despertar. En 10% de los casos la hemorragia de origen aneurismático es tal que provoca pérdida del conocimiento durante varios días. En aproximadamente 45% de los casos, la primera manifestación es cefalea intensa al hacer ejercicio, que el paciente califica como "la peor de su vida". En ocasiones los desgarros se manifiestan inicialmente por cefalea moderada o bien un cambio en el perfil usual del dolor de cabeza. La cefalea suele ser generalizada y se acompaña de rigidez de cuello y vómito.

Si bien la cefalea repentina sin síntomas constituye la manifestación principal de un aneurisma roto, también se acompaña en ocasiones de deficiencias neurológicas circunscritas. Los aneurismas de la arteria comunicante anterior o de la bifurcación de la arteria cerebral media se rompen hacia el parénquima cerebral o el espacio subdural adyacente dando lugar a un hematoma de tamaño suficiente como para producir un efecto de masa ocupativa. Los trastornos más frecuentes son hemiparesia, afasia y abulia.

En ocasiones los síntomas prodrómicos sugieren la ubicación del aneurisma que está creciendo gradualmente y que todavía no se rompe. Una parálisis del III par craneal, sobre todo cuando se acompaña de dilatación pupilar, pérdida del reflejo luminoso pupilar ipsolateral (pero con conservando el contralateral) y dolor focal por encima o por detrás del globo ocular, sugieren la posibilidad de un aneurisma expansivo en la unión de la arteria comunicante posterior con la carótida interna. La parálisis del VI par indica la presencia de un aneurisma en el seno cavernoso y los defectos del campo visual sugiere un aneurisma carotídeo supraclinoideo expansivo o de la arteria cerebral anterior. La presencia de dolor occipital y cervical posterior indica la presencia de

un aneurisma de la arteria cerebelosa posteroinferior o anteroinferior. El dolor del globo ocular o por detrás del mismo y en la parte baja de la sien puede ser secundario a un aneurisma expansivo de la arteria cerebral media. La cefalea de "trueno" es una variedad de migraña que simula una hemorragia subaracnoidea. Antes de concluir que la persona con dolor intenso y repentino padece de migraña de "trueno" es necesario realizar una investigación para identificar el aneurisma o alguna otra anormalidad intracraneal.

Algunos aneurismas sufren desgarros pequeños que originan derrames minúsculos de sangre hacia el espacio subaracnoideo, las denominadas extravasaciones de aviso o centinelas. Los cuadros de cefalea súbita e inexplicable en cualquier ubicación despiertan la sospecha de una SAH, que se debe investigar puesto que en ocasiones degenera en una hemorragia mayor.

Deficiencias neurológicas tardías

Existen cuatro causas principales para las deficiencias neurológicas tardías: un desgarro nuevo, hidrocefalia, vasoespasmo e hiponatriemia.

1. *Desgarro nuevo.* La frecuencia de una desgarro nuevo durante el primer mes después de una hemorragia subaracnoidea es de casi 30%, con un pico más grande a los siete días. Su mortalidad es de 60% y su pronóstico es sombrío. El tratamiento inmediato elimina este riesgo.

2. *Hidrocefalia.* La hidrocefalia aguda origina estupor y coma. La hidrocefalia subaguda suele formarse en el transcurso de varios días o semanas y origina somnolencia o lentitud mental (abulia) progresiva con incontinencia. Para diferenciar a la hidrocefalia del vasoespasmo se utilizan la CT, el Doppler transcraneal o a la angiografía convencional por rayos X. La hidrocefalia puede resolverse espontáneamente o por medio de un drenaje ventricular temporal. Algunos pacientes exhiben un cuadro de hidrocefalia crónica después de varias semanas o meses de la hemorragia subaracnoidea, que clínicamente se manifiesta por dificultad en la marcha, incontinencia y lentitud mental. Otros signos sutiles son falta de iniciativa en la conversación o incapacidad para recuperar la independencia.

3. *Vasoespasmo*. La constricción de las arterias en la base del encéfalo después de una hemorragia subaracnoidea origina isquemia e infarto sintomáticos en casi 30% de los pacientes y constituye la causa principal de las complicaciones tardías y la muerte. Los signos de isquemia aparecen entre cuatro y 14 días después de la hemorragia, más a menudo a los siete días. La intensidad y distribución del espasmo vascular son los factores que definen si se produce o no un infarto.

Se considera que el vasoespasmo tardío es consecuencia de los efectos directos que tienen la sangre coagulada y los productos de degradación sobre la arteria. En términos generales, cuanta más sangre rodee a las arterias, mayor será la probabilidad de que se produzcan vasoespasmos sintomáticos. El espasmo de las grandes arterias origina síntomas atribuibles al territorio vascular correspondiente (consúltese "Síndromes apopléticos" en párrafos anteriores

de este capítulo). Cualquiera de los síntomas focales antes mencionados puede aparecer repentinamente al principio, fluctuar o manifestarse en el curso de varios días. En casi todos los casos antes de que aparezca el espasmo focal se advierte un deterioro del estado psíquico.

El vasoespasmo se identifica fácilmente en la angiografía convencional con rayos X, pero este procedimiento invasor es caro y conlleva riesgos de padecer accidentes cerebrovasculares y otras complicaciones. La ecografía Doppler transcraneal se basa en el principio de que la velocidad del flujo sanguíneo dentro de una arteria aumenta confirme se reduce el diámetro de la luz. La sonda se dirige a lo largo de la arteria cerebral media, cerebral proximal anterior, carótida terminal, vertebral y basilar diariamente o en días alternos, lo que permite identificar con precisión el vasoespasmo e iniciar el tratamiento para evitar la isquemia cerebral (véase más adelante en este capítulo). La angiografía por CT es otro método que permite identificar de manera confiable el vasoespasmo.

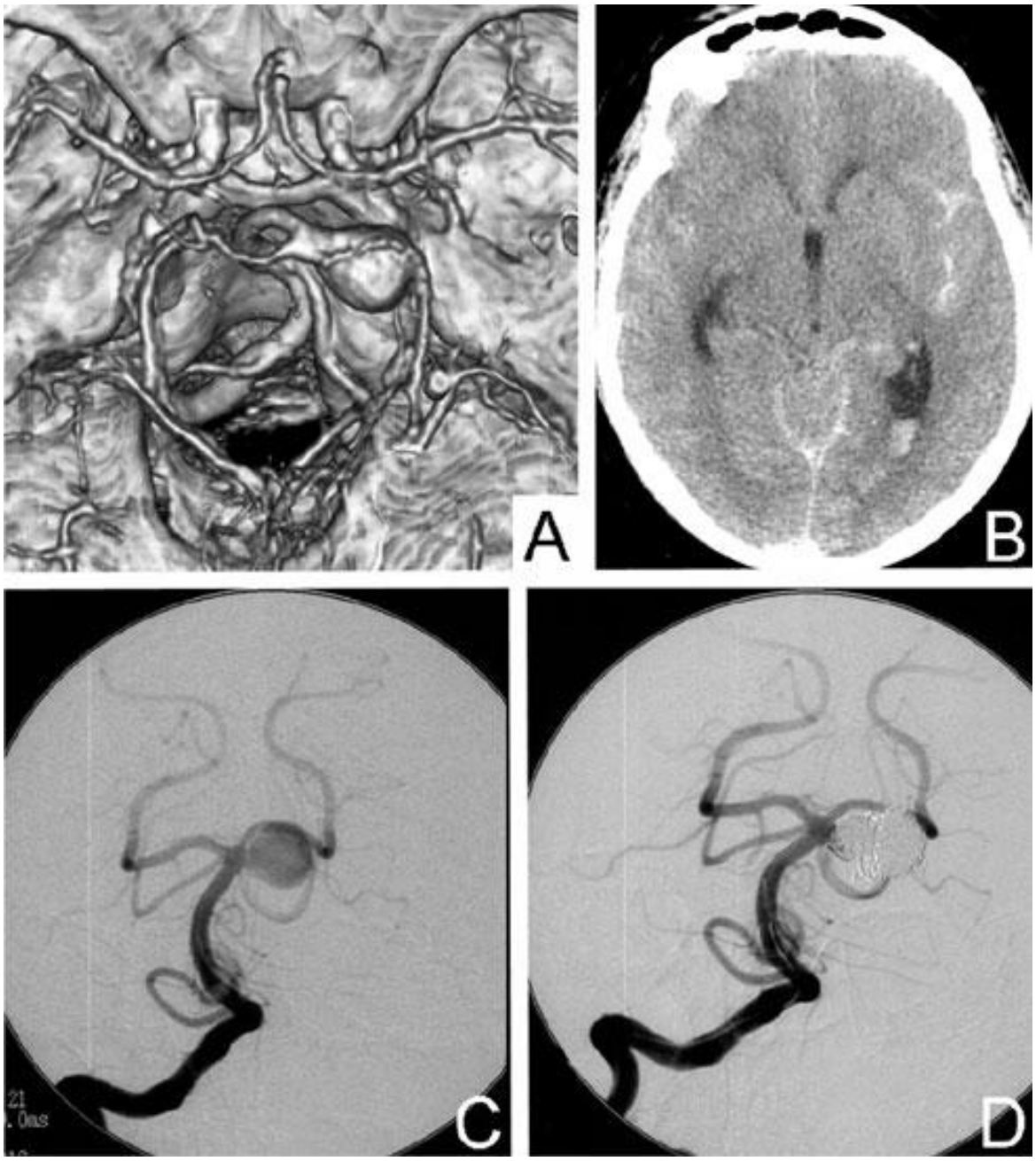
El edema cerebral pronunciado en los pacientes con un infarto secundario a un vasoespasmo eleva la presión intracraneal lo suficiente como para reducir la presión de perfusión cerebral. El tratamiento indicado es la administración de manitol y la hiperventilación (cap. 258).

4. *Hiponatriemia*. Durante las dos primeras semanas después de una hemorragia subaracnoidea algunos pacientes manifiestan hiponatriemia fulminante y profunda. Suele ser consecuencia de la secreción inadecuada de vasopresina (cap. 319) y de la secreción de sustancias natriuréticas en la aurícula y el cerebro que ocasionan natriuresis. Este "síndrome cerebral de pérdida de sal" se resuelve en el transcurso de una o dos semanas y, en el caso de una SAH, no conviene corregirlo limitando el consumo libre de agua puesto que esta medida aumenta el riesgo de un accidente cerebrovascular (véase más adelante en este capítulo).

Pruebas de laboratorio e imagenología

(fig. 349-14) El dato clave de un aneurisma roto es la presencia de sangre en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En más de 95% de los casos se acumula suficiente sangre como para observarla en la CT de alta calidad y sin medio de contraste realizada en un plazo de 72 h. Si las imágenes de la CT no permiten diagnosticar una hemorragia subaracnoidea ni exhiben una lesión ocupativa ni una hidrocefalia obstructiva, se debe realizar una punción lumbar para demostrar la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo. Pasadas 6 a 12 h de la hemorragia subaracnoidea (SAH), la lisis de los eritrocitos y la consiguiente conversión de la hemoglobina en bilirrubina tiñe al LCR de color amarillo. Esta xantocromía del LCR alcanza su máxima intensidad a las 48 h y persiste durante una a cuatro semanas, según la cantidad de sangre existente en el espacio subaracnoideo.

FIGURA 349-14.



Hemorragia subaracnoidea. *A.* La angiografía por tomografía computadorizada (CT) indicó la presencia de un aneurisma en la arteria cerebelosa superior izquierda. *B.* La CT sin medio de contraste a nivel del tercer ventrículo indicó la presencia de sangre en plano subaracnoideo en la cisura izquierda de Silvio (zona brillante) y dentro del ventrículo lateral izquierdo. *C.* Angiograma corriente anteroposterior de la arteria vertebral derecha y el tronco basilar, en que se identifica el gran aneurisma. *D.* Angiograma corriente después de embolización del aneurisma con una espiral, en el cual la porción principal o cuerpo del aneurisma está lleno de platino que se introdujo a través de un microcatéter que se hizo pasar desde la arteria femoral hasta el cuello del aneurisma.

La extensión y ubicación de la hemorragia subaracnoidea en la CT ayudan a establecer al aneurisma subyacente, identificar la causa de la deficiencia neurológica y a pronosticar la posibilidad de un vasoespasmo tardío. Cuando la CT inicial muestra la presencia en las cisternas basales de hematomas subaracnoideos mayores de 5 por 3 mm, o cuando aparecen cúmulos de sangre de más de 1mm de espesor en los surcos de la corteza cerebral, la frecuencia de vasoespasmo cerebral sintomático en los territorios de las arterias cerebrales media y anterior es muy elevada. La CT no permite predecir de manera confiable la aparición de un vasoespasmo en las arterias vertebrales,

basilar o cerebrales posteriores.

La punción lumbar previa a la CT sólo está indicada cuando esta técnica radiológica no se puede realizar en el momento en que debe descartarse una hemorragia subaracnoidea. Una vez que se sospecha el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma sacular se realiza una angiografía convencional de los cuatro vasos (ambas carótidas y ambas vertebrales) para ubicar el aneurisma, definir sus detalles anatómicos y definir la presencia de otros aneurismas íntegros (fig. 349-14). La angiografía por CT es otro método que se utiliza para ubicar aneurismas y muchas veces es suficiente para planear el tratamiento definitivo. En algunas instituciones los aneurismas rotos se corrigen por medio de técnicas endovasculares durante la primera angiografía (véase más adelante en este capítulo).

El ECG exhibe cambios del segmento ST y la onda T similares a los que se observan en la isquemia cardíaca. El complejo QRS prolongado, el intervalo Q largo y las ondas T acuminadas o con inversión profunda son consecuencia de la hemorragia intracraneal. Se ha demostrado que después de una hemorragia subaracnoidea algunas veces aparecen lesiones estructurales del miocardio generadas por las catecolaminas circulantes, ocasionando una miocardiopatía reversible suficiente como para causar un estado de choque o insuficiencia cardíaca congestiva. Las disritmias ventriculares graves son raras.

Es importante medir con frecuencia (diariamente o dos veces al día) los electrólitos por la posibilidad de hiponatriemia repentina en las primeras dos semanas después de la SAH (véanse antes en este capítulo).

Tratamiento

La reparación inmediata del aneurisma previene hemorragias posteriores y, en caso de un vasoespasmo sintomático, permite aplicar sin riesgo alguna técnica para mejorar la irrigación (como la inducción de hipertensión e hipervolemia). Los médicos que reparan quirúrgicamente los aneurismas son el neurocirujano, por medio de clips, o bien en neurorradiólogo intervensionista, aplicando espirales. En la primera técnica se coloca un clip metálico alrededor del cuello del aneurisma, con la ventaja de eliminar de inmediato la posibilidad de un nuevo sangrado. Este método exige practicar una craneotomía con retracción cerebral, que conlleva morbilidad neurológica. Las nuevas técnicas endovasculares consisten en colocar espirales de platino dentro del aneurisma a través de un catéter introducido por la arteria femoral. El aneurisma se rellena todo lo posible para facilitar su trombosis y con el tiempo quede excluido de la circulación (fig. 349-14). El International Study of Aneurysm Treatment (ISAT), es el único prospectivo aleatorizado en el que se compara la cirugía con el tratamiento endovascular del aneurisma roto. Esta investigación se suspendió antes de tiempo al percatarse de que 24% de los pacientes sometidos a terapia endovascular había muerto o se encontraba incapacitado al año, comparado con 31% del grupo quirúrgico; esta cifra traduce una reducción relativa de 23%. Sin embargo, la morfología de algunos aneurismas impide la introducción de una espiral y sólo existen unas cuantas instituciones a nivel

mundial que realizan estas técnicas endovasculares. Por tales razones, la cirugía sigue siendo una opción terapéutica importante.

El tratamiento médico de la SAH consiste en proteger las vías respiratorias (ventilación), normalizar la presión arterial antes y después de corregir el aneurisma, evitar una hemorragia nueva antes del tratamiento, corregir el vasoespasmo, tratar la hidrocefalia, combatir la hiponatriemia y evitar las embolias pulmonares.

Después de la rotura de un aneurisma puede aparecer hipertensión intracraneal como consecuencia de la sangre acumulada en el espacio subaracnoideo o el parénquima cerebral, por una hidrocefalia aguda o por la pérdida de la autorregulación vascular. En los pacientes que se encuentran estuporosos está indicado realizar una ventriculostomía de urgencia para evitar una isquemia cerebral secundaria a la hipertensión intracraneal. Pueden emplearse también si son necesarios los tratamientos médicos dirigidos a combatir la hipertensión intracraneal, como la hiperventilación, el manitol o la sedación (cap. 258). La hipertensión intracraneal que no responde al tratamiento es un signo de mal pronóstico.

Antes de llevar a cabo el tratamiento definitivo de un aneurisma roto es necesario mantener una presión de perfusión cerebral adecuada evitando la elevación excesiva de la presión arterial. Cuando la causa del deterioro neurológico es un hematoma intracerebral se deberá evacuar por medio de cirugía.

Las hemorragias recurrentes son frecuentes y por ello los pacientes que no son candidatos de la reparación inmediata del aneurisma deben permanecer en reposo absoluto en una habitación tranquila y se le administrarán ablandadores de las heces fecales para evitar que pujen al defecar. Cuando la cefalea o la rigidez de nuca son intensas, se prescriben sedantes y analgésicos suaves. Es importante evitar la sedación profunda pues puede ocultar cambios en el estado neurológico. También es necesario asegurar una buena hidratación, ya que la hipovolemia predispone a la isquemia cerebral.

Al principio de la rotura de un aneurisma es raro que aparezcan convulsiones. Los estremecimientos, las sacudidas y las posturas en extensión que acompañan a la pérdida del conocimiento son quizá consecuencia de la elevación brusca de la presión intracraneal y del vasoespasmo agudo generalizado. No obstante, casi siempre se administra fenitoína como medida profiláctica puesto que las convulsiones pueden provocar una nueva hemorragia.

Los glucocorticoides pueden son útiles para reducir el dolor de cabeza y cuello secundario a la irritación que provoca la sangre en el espacio subaracnoideo. No se ha confirmado si reducen el edema cerebral, si tienen una función neuroprotectora o si reducen la lesión vascular, por lo que no se recomienda su uso sistemático.

En los pacientes en los que se difiere el tratamiento quirúrgico se administran antifibrinolíticos. Estos fármacos reducen la frecuencia de ruptura aneurismática, pero aumentan la frecuencia de infarto cerebral tardío y trombosis venosa profunda.

El vasoespasmo sigue siendo la causa principal de complicaciones y muerte después de una hemorragia subaracnoidea aneurismática y del tratamiento de un aneurisma. El tratamiento con nimodipina, antagonista de los canales de calcio (60 mg por vía oral cada 4 h) mejora los resultados, quizá al evitar la lesión isquémica y no al reducir el peligro de vasoespasmo. Este fármaco mencionado provoca hipotensión pronunciada en algunos pacientes, que acentúa la isquemia cerebral en los individuos con vasoespasmo. Otro método terapéutico para el vasoespasmo cerebral sintomático es elevar la presión de irrigación cerebral incrementando la presión arterial media administrando expansores de volumen plasmático y administrando vasopresores casi siempre fenilefrina o dopamina. En muchos pacientes, la elevación de la presión de perfusión mejora los síntomas, aunque la presión arterial elevada conlleva el riesgo de provocar una nueva hemorragia en el caso de los aneurismas no tratados. En el tratamiento por medio de la inducción de hipertensión e hipervolemia es necesario vigilar continuamente la presión venosa central, la presión arterial y, en los casos graves, la presión intracraneal y la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar. La expansión del volumen ayuda a prevenir la hipotensión, aumenta el gasto cardíaco y reduce la viscosidad sanguínea al reducir el hematócrito. Este método se conoce como tratamiento de la "triple-H" (hipertensión, hemodilución e hipervolemia).

Si el vasoespasmo sintomático persiste pese al tratamiento médico correcto, se planteará la conveniencia de administrar papaverina intraarterial y de realizar una angioplastia intraarterial percutánea. Al parecer, la vasodilatación que ocurre después de la angioplastia es permanente, lo que permite retirar antes el tratamiento de la triple-H. La acción de los vasodilatadores del tipo del verapamil y nicardipina persiste durante menos de 8 a 24 h, por lo que es necesario administrarlos varias veces hasta que se la sangre del espacio subaracnoideo se reabsorbe.

La hidrocefalia aguda origina estupor o coma; algunas veces desaparece espontáneamente, pero otras es necesario realizar un drenaje ventricular temporal. En caso de hidrocefalia crónica, el tratamiento más indicado es la colocación de una derivación ventricular.

La restricción libre de agua está contraindicada en los pacientes con SAH y riesgo de padecer vasoespasmo por el peligro de ocasionar hipovolemia e hipotensión, desencadenando una isquemia cerebral. En muchos pacientes la hiponatriemia persiste a pesar de las soluciones parenterales utilizadas, como solución salina fisiológica. La hiponatriemia a menudo mejora administrando suplementos de cloruro de sodio por vía oral al mismo tiempo que la solución salina normal, pero en ocasiones es necesario administrar solución salina hipertónica. Es importante no corregir con demasiada celeridad la concentración de sodio en los pacientes con hiponatriemia pronunciada de varios días de duración por el peligro de desencadenar una mielinólisis protuberancial central (cap. 258).

En estos pacientes es necesario aplicar medias de compresión neumática para evitar las embolias pulmonares. En los individuos con aneurismas rotos o no tratados está contraindicada la heparina; también es una contraindicación relativa la craneotomía, que en ocasiones retrasa la trombosis de un aneurisma al que se ha colocado una espiral.

Hemorragia intraparenquimatosa

Esta variedad es la hemorragia intracraneal más frecuente. Corresponde, en promedio, a 10% de los accidentes cerebrovasculares y su índice de mortalidad es de 50%. Su frecuencia de distribución es particularmente alta en asiáticos y afroamericanos. La mayor parte de las hemorragias es causada por hipertensión, traumatismo o angiopatía por amiloide cerebral. La senectud y el alcoholismo desenfrenado agravan el riesgo y una de las causas más importantes en los jóvenes es el consumo de cocaína.

Hemorragia intraparenquimatosa hipertensiva

Fisiopatología

La hemorragia parenquimatosa hipertensiva (hemorragia hipertensiva o hemorragia intracerebral hipertensiva) suele ser consecuencia de la rotura espontánea de una pequeña arteria penetrante en la profundidad del cerebro. Las ubicaciones más frecuentes son: los ganglios basales (el putamen, el tálamo y la sustancia blanca profunda adyacente), la parte profunda del cerebelo y la protuberancia. Cuando las hemorragias se producen en otras regiones cerebrales o en pacientes no hipertensos, es preciso descartar la presencia de trastornos hemorrágicos, neoplasias, malformaciones vasculares y otras causas. Al parecer, las pequeñas arterias de las regiones mencionadas son las más propensas a lesionarse a causa de la hipertensión. Algunas veces la hemorragia es ser escasa y otras se forma un gran coágulo que comprime al tejido adyacente, provocando la herniación del cerebro y la muerte. La sangre penetra en el sistema ventricular, lo que aumenta considerablemente la morbilidad y puede provocar hidrocefalia.

La mayor parte de las hemorragias intracerebrales hipertensivas evoluciona a lo largo de 30 a 90 min, mientras que las secundarias a un tratamiento anticoagulante se prolongan hasta 24 a 48 h. En un plazo de 48 h, los macrófagos comienzan a fagocitar la superficie más externa de la hemorragia. Al cabo de uno a seis meses, la hemorragia suele haber desaparecido y se ha convertido en una cavidad con forma de grieta de color naranja, revestida por tejido cicatricial glial y macrófagos cargados de hemosiderina.

Manifestaciones clínicas

Las hemorragias intracerebrales no tienen una relación directa con el ejercicio físico pero casi siempre se manifiestan cuando el paciente está despierto y, en ocasiones, cuando está sometido a alguna tensión. Se caracterizan por una deficiencia neurológica focal de comienzo brusco. Las convulsiones son poco frecuentes. La deficiencia neurológica empeora durante los 30 a 90 min siguientes y se acompaña de un nivel de vigilia cada vez más apagado y de signos de hipertensión intracraneal como cefalea y vómitos.

La hemorragia del putamen, que es la hemorragia hipertensiva más frecuente, se ubica invariablemente en la cápsula interna adyacente (fig. 349-15). Por ello, la hemiplejía contralateral constituye el signo centinela. En los casos más leves, la cara se desvía hacia un lado por 5 a 30

min, el lenguaje es entrecortado, los brazos y las piernas pierden progresivamente fuerza y los ojos se desvían hacia el lado contrario de la hemiparesia. En algunos casos, la parálisis empeora hasta que las extremidades son flácidas o presentan rigidez en extensión. Cuando la hemorragia es abundante la somnolencia degenera en estupor a medida que aparecen los signos de compresión de la parte superior del tronco encefálico. A continuación el paciente cae en coma, que se acompaña de respiración profunda irregular o intermitente, pupila ipsolateral dilatada y fija, signos de Babinski bilaterales y rigidez de descerebración. En los casos más leves, el edema que se acumula en el tejido cerebral adyacente provoca deterioro progresivo a lo largo de 12 a 72 horas.

FIGURA 349-15.



Tomografía computadorizada transaxil sin medio de contraste a través de la región de los ganglios basales, que indica la presencia de un hematoma en el putamen izquierdo en una persona en quien comenzó y evolucionó en forma rápida la hemiparesia derecha. Se trata de una típica hemorragia por hipertensión.

Las hemorragias talámicas también originan hemiplejía o hemiparesia por la compresión o disección de la cápsula interna adyacente. El paciente manifiesta por lo general una deficiencia sensitiva pronunciada que abarca a todas las modalidades de sensibilidad. Cuando la hemorragia se ubica en el tálamo dominante (izquierdo) se acompaña de afasia, a menudo conservando la repetición verbal, así como de apractognosia o mutismo en algunos casos de hemorragia ubicada en el tálamo no dominante. Otras veces aparece un defecto del campo visual homónimo. Las hemorragias talámicas originan varios trastornos oculares típicos puesto que se extienden en sentido medial

hacia la parte superior del mesencéfalo. Estos trastornos comprenden desviación de los ojos hacia abajo y adentro, de tal forma que parecen estar mirando a la nariz; anisocoria con ausencia de los reflejos luminosos; desviación oblicua con el ojo contralateral a la hemorragia desplazado hacia abajo y adentro; síndrome de Horner ipsolateral; ausencia de convergencia; parálisis de la mirada vertical y nistagmo de retracción. Más adelante estos pacientes padecen un síndrome de dolor crónico contralateral (síndrome de Déjerine-Roussy).

Las hemorragias protuberanciales se acompañan de toma profundo con tetraplejía en el transcurso de varios minutos. Con frecuencia el paciente presenta rigidez de descerebración y pupilas puntiformes (1 mm) que reaccionan a la luz. Existe deterioro de los movimientos oculares reflejos horizontales provocados por el giro de la cabeza (maniobra de los ojos de muñeca u oculocefálica) o al irrigar los oídos con agua fría (cap. 257). Son frecuentes la hiperpnea, la hipertensión grave y la hiperhidrosis. La muerte sobreviene al cabo de pocas horas, aunque en caso de hemorragias leves algunos pacientes sobreviven.

Las hemorragias cerebelosas evolucionan a lo largo de varias horas y se manifiestan por un cuadro de cefalea occipital, vómitos y ataxia de la marcha. En los casos leves el único signo neurológico es en ocasiones la ataxia de la marcha. El mareo o el vértigo pueden ser muy intensos. A menudo se acompaña de paresia de la mirada conjugada lateral hacia el lado de la hemorragia, desviación forzada de los ojos hacia el lado contrario o parálisis del VI par ipsolateral. Otros signos oculares menos frecuentes son blefaroespasmo, cierre involuntario de un ojo, sacudidas oculares y desviación oblicua. También puede haber disartria y disfagia. A medida que transcurren las horas, el paciente presenta un cuadro de estupor seguido de coma por la compresión del tronco encefálico o por una hidrocefalia obstructiva. La evacuación quirúrgica inmediata de la hemorragia antes de que ocurra compresión del tallo encefálico salva la vida del paciente. La hidrocefalia compresiva del cuarto ventrículo se alivia con un drenaje ventricular externo, pero es indispensable evacuar definitivamente el hematoma para que el paciente sobreviva. Si los núcleos cerebelosos profundos se encuentran intactos, el paciente suele recuperarse por completo.

Hemorragia lobar

Los signos y síntomas aparecen en cuestión de minutos. Casi todas las hemorragias de este tipo son pequeñas y ocasionan un síndrome clínico "restringido" que simula al que es causado por un émbolo en la arteria que lleva sangre a un lóbulo. Por ejemplo, la deficiencia neurológica mayor en caso de hemorragia occipital es la hemianopsia; la hemorragia del lóbulo temporal izquierdo se acompaña de afasia y delirio y en la del lóbulo parietal existe pérdida hemisensitiva; si la hemorragia se ubica en el lóbulo frontal hay debilidad de los miembros superiores. Las grandes hemorragias se acompañan de estupor o coma si comprimen el tálamo o el mesencéfalo. Muchas personas con hemorragias lobares tienen cefaleas focales y más de la mitad vomita o exhibe somnolencia. Rara se advierte rigidez de cuello y convulsiones.

Otras causas de hemorragia intracerebral

La *angiopatía por amiloide cerebral* es una enfermedad de los ancianos caracterizada por degeneración arteriolar y depósito de amiloide en las paredes de las arterias cerebrales. Esta enfermedad origina hemorragias lobares únicas y recurrentes y quizá constituye la causa más frecuente de hemorragia lobar en el anciano. Es la causa de algunas hemorragias intracraneales producidas por la aplicación de trombolíticos intravenosos contra el infarto del miocardio. El médico sospecha la presencia de este trastorno ante un paciente con hemorragias (e infartos) múltiples en el transcurso de meses o años, o en pacientes "con microhemorragias" detectadas en las MRI secuenciales de cerebro sensibles a la hemosiderina, pero se le diagnostica en forma definitiva al demostrar que el amiloide en los vasos cerebrales se tiñe con rojo Congo. No existe tratamiento específico alguno.

La *cocaína* es causa frecuente de un accidente cerebrovascular en las personas menores de 45 años. El uso de cocaína origina hemorragias intracerebrales, accidentes isquémicos o hemorragias subaracnoideas (SAH). Los hallazgos angiográficos son variables, de forma que es posible encontrar desde unas arterias completamente normales hasta la presencia de oclusión o estenosis de grandes vasos, vasoespasmo o alteraciones propias de una vasculitis. No se conoce el mecanismo por el que la cocaína puede provocar accidentes cerebrovasculares, pero se sabe que refuerza la actividad simpática provocando hipertensión aguda, en ocasiones pronunciada, que puede ocasionar una hemorragia. Poco más de 50% de las hemorragias intracraneales por cocaína es de ubicación intracerebral y el resto es subaracnoidea. En los casos de SAH casi siempre se identifica un aneurisma sacular y supuestamente la hipertensión aguda es la que provoca su desgarro.

Los *traumatismos craneales* con frecuencia causan hemorragias intracraneales. Las ubicaciones más frecuentes son la intracerebral (sobre todo en los lóbulos temporal y frontal inferior) y los espacios subaracnoideo, subdural y epidural. Es importante considerar la posibilidad de un traumatismo craneal ante cualquier paciente con una deficiencia neurológica aguda (hemiparesia, estupor o confusión) de causa no aparente, sobre todo si la deficiencia se produjo en el contexto de una caída (cap. 357).

Las hemorragias intracraneales por un *tratamiento anticoagulante* aparecen en cualquier ubicación; casi siempre son lobulares o subdurales. Este tipo de hemorragia avanza con lentitud, esto es, en un plazo de 24 a 48 h. Para corregirla es necesario invertir la anticoagulación con plasma reciente congelado o reposición de factores de la coagulación y vitamina K para limitar la pérdida de sangre. Cuando la hemorragia intracerebral se acompaña de trombocitopenia (cuenta plaquetaria <50 000/μl) está indicado transfundir plaquetas. La hemorragia intracerebral que se acompaña de alguna *enfermedad hematológica* (leucemia, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica) aparece en cualquier ubicación, incluso en forma de hemorragias intracerebrales múltiples. En este caso suelen ser evidentes las hemorragias cutáneas y mucosas, proporcionando una pista sobre su origen.

Algunas veces la hemorragia en el seno de un *tumor cerebral* constituye la primera manifestación del mismo. Algunos de los tumores metastásicos que se acompañan con más frecuencia de una

hemorragia intracerebral son el coriocarcinoma, melanoma maligno, carcinoma de células renales y carcinoma broncógeno. El glioblastoma multiforme en los adultos y el meduloblastoma en los niños pueden presentar también áreas de hemorragia.

La *encefalopatía hipertensiva* es una complicación de la hipertensión maligna. En este síndrome agudo la hipertensión grave se acompaña de cefalea, náuseas, vómitos, convulsiones, confusión, estupor y coma. Aunque pueden aparecer signos neurológicos focales o lateralizadores, tanto transitorios como permanentes, éstos son poco frecuentes y su presencia traduce la presencia de otra enfermedad vascular (hemorragia, embolia o trombosis ateroesclerótica). Aparecen hemorragias retinianas, exudados y edema de papila (retinopatía hipertensiva), así como signos de nefropatía y cardiopatía. En la mayoría de los casos la presión intracraneal se eleva y el contenido de proteínas del LCR aumenta. La hipertensión puede ser esencial o secundaria a una nefropatía crónica, glomerulonefritis aguda, toxemia aguda del embarazo, feocromocitoma u otras causas. El descenso de la tensión arterial invierte este proceso, pero en ocasiones provoca un accidente cerebrovascular, especialmente cuando la caída es demasiado apresurada. El examen anatomopatológico revela la presencia de edema cerebral multifocal o difuso y hemorragias de diferentes tamaños, desde petequiales hasta masivas. Desde el punto de vista microscópicamente se observa necrosis de las arteriolas, infartos cerebrales diminutos y hemorragias. El término *encefalopatía hipertensiva* debe reservarse para referirse a este síndrome y no a la cefalea crónica recurrente, el mareo, los TIA recurrentes o los accidentes cerebrovasculares menores que con frecuencia acompañan a la hipertensión.

La *hemorragia intraventricular primaria* es rara. Suele comenzar en el parénquima encefálico y diseca al interior del sistema ventricular sin dejar signos de su penetración intraparenquimatosa. Otras veces la sangre proviene de las venas periependimarias. La vasculitis, por lo general en forma de poliarteritis nudosa o lupus eritematoso, origina hemorragias en cualquier región del sistema nervioso central; muchas hemorragias provienen de un cuadro hipertensivo, pero la propia arteritis puede ocasionar salida de sangre al romper la pared del vaso. Asimismo, la *sepsis* origina pequeñas hemorragias petequiales en toda la sustancia blanca encefálica. La *enfermedad de moya-moya,* que más bien es una arteriopatía oclusiva que ocasiona síntomas isquémicos, algunas veces origina una hemorragia en el interior del parénquima, particularmente en los jóvenes. Las hemorragias en la médula espinal suelen ser consecuencia de un AVM o de metástasis tumorales. La *hemorragia epidural espinal* origina un síndrome compresivo medular o de las raíces nerviosas que evoluciona rápidamente (cap. 356). Las hemorragias en la columna suelen manifestarse al principio por inicial dorsalgia repentina y algún signo de mielopatía.

Evaluación de laboratorio e imagenología

La CT detecta de forma fiable las hemorragias focales agudas supratentoriales. A veces, las hemorragias protuberanciales pequeñas no se identifican por los movimientos y los artificios óseos que ocultan a las estructuras de la fosa posterior. Pasadas las dos primeras semanas, la atenuación radiológica del coágulo sanguíneo disminuye hasta que se vuelve isodenso respecto del parénquima

cerebral adyacente. No obstante, el efecto de masa ocupativa y el edema persisten. En algunos casos, al cabo de dos a cuatro semanas aparece un ribete periférico de captación de contraste que persistir durante varios meses. La MRI, aunque es más sensible para estudiar las lesiones de la fosa posterior, no es necesaria en la mayor parte de los casos. Las imágenes de flujo sanguíneo en la MRI permiten identificar la presencia de malformaciones arteriovenosas como causa de la hemorragia. La angiografía por MRI y la angiografía con CT convencional por rayos X se realizan cuando no queda clara la causa de la hemorragia intracraneal, especialmente cuando el paciente no es hipertenso y el hematoma no se ubica en ninguna de las cuatro zonas habituales de las hemorragias hipertensivas. Por ejemplo, una hemorragia en el lóbulo temporal sugiere la rotura de un aneurisma sacular de la arteria cerebral media.

Como estos pacientes presentan generalmente signos neurológicos focales, obnubilación y, con frecuencia, signos de hipertensión intracraneal, se debe evitar la punción lumbar por el peligro de provocar una herniación cerebral.

Tratamiento

Tratamiento inmediato

En promedio, la mitad de los pacientes con una hemorragia intracerebral hipertensiva fallecen, pero demás se pueden recuperar bastante bien o incluso por completo si viven después de la primera hemorragia. El volumen y la ubicación del hematoma son los factores que rigen el pronóstico. En términos generales, los hematomas supratentoriales que contienen menos de 30 ml de sangre tienen un buen pronóstico; en los cúmulos de 30 a 60 ml son de pronóstico intermedio y el hematoma que contiene más de 60 ml tiene un pronóstico inicial sombrío. La extensión hacia el interior del sistema ventricular empeora el pronóstico. Salvo en las personas que reciben anticoagulantes con fines terapéuticos o tienen una coagulopatía, es poco lo que se puede hacer contra la propia hemorragia. Los hematomas se pueden expandir en cuestión de horas después la hemorragia inicial, de manera que el tratamiento agresivo de la hipertensión es al parecer una medida razonable para evitar el avance del hematoma.

La evacuación del hematoma no suele ser útil, con excepción de las hemorragias cerebelosas. En este tipo de hemorragia se debe consultar a un neurocirujano para que participe en la valoración del paciente; la mayor parte de los hematomas cerebelosos de más de 3 cm de diámetro requiere de evacuación quirúrgica. Si el paciente se encuentra alerta, no tiene signos focales troncoencefálicos y el hematoma es menor de 1 cm de diámetro, no suele ser necesario operar. Los pacientes con un hematoma de de 1 a 3 cm se deben mantener bajo observación para detectar cualquier dato que indique alteraciones de la conciencia, que suelen señalar que es necesaria la cirugía.

El tejido adyacente al hematoma queda desplazado y comprimido, aunque no necesariamente infartado. Por tanto, los supervivientes mejoran cuando el hematoma se reabsorbe y el tejido adyacente vuelve a funcionar. El tratamiento escrupuloso del paciente durante la fase aguda del

hematoma cerebral ayuda a conseguir una recuperación considerable.

Resulta sorprendente observar que muchas hemorragias intraparenquimatosas grandes no se acompañan de hipertensión intracraneal. No obstante, cuando el hematoma desvía considerablemente a las estructuras de la línea media con la consiguiente obnubilación o coma o bien acompañada de hidrocefalia, es necesario administrar fármacos osmóticos e inducir hiperventilación para reducir la hipertensión intracraneal (cap. 258). Estas medidas brindan el tiempo necesario para implantar una ventriculostomía o realizar un control continuo de la presión intracraneal. El registro de la presión intracraneal permite ajustar según la situación de cada paciente la hiperventilación y el tratamiento con fármacos osmóticos. Por ejemplo, si la presión intracraneal es elevada una opción es extraer LCR del sistema ventricular y mantener el tratamiento osmótico; si la presión se mantiene alta o si incluso aumenta más, el hematoma se deberá evacuar por medio de cirugía o suspender las medidas de mantenimiento. Por otra parte, si la presión intracraneal se normaliza o persiste sólo ligeramente elevada, es posible suspender la hiperventilación y retirar de manera gradual el tratamiento osmótico. Puesto que la hiperventilación puede producir isquemia cerebral por vasoconstricción, como norma general su uso debe limitarse a la reanimación inmediata del paciente en el que se sospecha la presencia de hipertensión intracraneal y se debe suspender una vez iniciados otros tratamientos como los osmóticos o la cirugía. Los glucocorticoides no son útiles en el tratamiento del edema de los hematomas intracerebrales.

Prevención

La hipertensión es la causa principal de la hemorragia cerebral primaria. Por lo tanto, la prevención debe orientarse hacia el control de la hipertensión y la reducción en el consumo de alcohol y otras drogas como la cocaína y las anfetaminas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anomalías vasculares

Las anomalías vasculares se dividen en malformaciones vasculares congénitas y lesiones vasculares adquiridas.

Malformaciones vasculares congénitas

Las *malformaciones arteriovenosas* (AVM) verdaderas, las anomalías venosas y las telangiectasias capilares son lesiones congénitas que suelen permanecer silenciosas desde el punto de vista clínico durante toda la vida. Muchas malformaciones arteriovenosas son congénitas, pero se han publicado algunos casos de lesiones adquiridas.

Las malformaciones arteriovenosas veraderas son comunicaciones congénitas entre los sistemas arterial y venoso que causan, convulsiones focales y hemorragia intracraneal. Las AVM están formadas por un ovillo de vasos anómalos dispuestos sobre la superficie cortical o en la profundidad del tejido cerebral. El tamaño de las AVM es variable, desde lesiones pequeñas de unos cuantos milímetros de diámetro hasta masas muy grandes formadas por conducto tortuosos y que producen un cortocircuito arteriovenoso de grado suficiente como para aumentar el gasto cardíaco. Los vasos sanguíneos que componen esta masa de arterias y venas intercaladas suelen tener una pared excesivamente delgada con una estructura anormal. Las AVM pueden aparecer en cualquier sitio del cerebro, tronco encefálico y médula espinal, aunque las de mayor tamaño suelen ubicarse en la mitad posterior de los hemisferios y con frecuencia aparecen como lesiones en forma de cuña que se extienden desde la corteza cerebral hasta el ventrículo.

Si bien estas lesiones existen desde el nacimiento, las hemorragias y otras complicaciones son más frecuentes entre los 10 y 30 años de edad, a veces incluso hasta los 50 años. Las AVM son más frecuentes en los varones y sólo se han descrito unos cuantos casos familiares.

La cefalea (sin hemorragia) puede ser tipo hemicránea pulsátil, igual que la migraña, o bien ser difusa. En cerca de 30% de los casos se acompaña de convulsiones focales, con o sin generalización secundaria. En la mitad de los casos, las AVM se manifiestan como hemorragias intracerebrales. Por lo general la hemorragia se ubica más bien en el interior del parénquima y se extiende en algunos enfermos hasta el espacio subaracnoideo. La sangre no suele depositarse en las cisternas basales y pocas veces hay vasoespasmo cerebral sintomático. El peligro de una nueva rotura es casi 18% anual y es particularmente grande en las primeras semanas. Existen hemorragias masivas que culminan con la muerte y otros sangrados hasta de 1 cm de diámetro que originan síntomas focales

de poca importancia o incluso son silenciosas. Algunas malformaciones arteriovenosas pueden tener la magnitud suficiente como para "robar" sangre al tejido encefálico sano vecino o incrementar en grado significativo la presión venosa para originar isquemia venosa local y también en zonas remotas del encéfalo; esto se observa más a menudo con las AVM grandes en el territorio de la arteria cerebral media.

Las AVM grandes ubicadas en el sistema de las arterias carótida y cerebral media originan soplos sistólicos y diastólicos (incluso algunos pacientes llegan a escucharlos) que se auscultan sobre el ojo, la frente o el cuello, donde se percibe un pulso carotídeo saltón e intenso. La cefalea que acompaña a la rotura de las AVM no es tan explosiva como la de la rotura de un aneurisma sacular. La MRI es mejor que la CT para el diagnóstico de las AVM, aunque la CT con medio contraste a veces detecta calcificaciones de las malformaciones arteriovenosas.

En las AVM sintomáticas que son accesibles suele estar indicado el tratamiento quirúrgico, con frecuencia precedido de una embolización preoperatoria para reducir el sangrado quirúrgico. La radiación estereotáxica, una alternativa a la cirugía, origina en ocasiones una esclerosis lenta de los conductos arteriales en un lapso de dos o tres años.

Los pacientes con malformaciones arteriovenosas asintomáticas tienen un riesgo hemorrágico de 2% anual. Existen varias características angiográficas de las AVM que se utilizan para predecir el riesgo hemorrágico. Como aspecto paradójico, las lesiones de menor tamaño al parecer tienen un mayor índice de hemorragia. El índice de mortalidad con cada hemorragia es de casi 15%. A causa de esa característica de la evolución natural probablemente está indicada la cirugía en muchas de las malformaciones arteriovenosas que puedan ser tratadas con riesgo quirúrgico razonable.

Las *anomalías venosas* son el resultado de la aparición de desagües anómalos en el cerebro, cerebelo o tronco encefálico. Estas estructuras, a diferencia de las AVM, son conductos venosos funcionales. No tienen mucha relevancia clínica y hay que ignorarlas si aparecen casualmente en los estudios de neuroimagen. La resección quirúrgica de estas anomalías puede provocar infartos y hemorragias venosas. Algunas anomalías venosas se acompañan de malformaciones cavernosas (véase más adelante en este capítulo) que sí conllevan cierto riesgo de sangrado. En caso de intentar la resección quirúrgica de una malformación cavernosa, no se debe que tocar la anomalía venosa.

Las *telangiectasias capilares* son verdaderas malformaciones capilares que forman con frecuencia extensas redes vasculares sobre una estructura cerebral por lo demás normal. Las ubicaciones típicas son la protuberancia y la sustancia blanca cerebral profunda; estas malformaciones capilares se observan en los pacientes con síndrome de la telangiectasia hemorrágica hereditaria o síndrome de Osler-Rendu-Weber. En caso hemorragia, rara vez tiene efecto de masa ocupativa o síntomas relevantes. No existen opciones terapéuticas.

Lesiones vasculares adquiridas

Los *angiomas cavernosos* son penachos de sinusoides capilares que se forman en la profundidad de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y el tronco encefálico sin que participen en su formación las estructuras neurales. Su patogenia no se conoce bien. Los genes causantes de los angiomas cavernosos familiares han sido ubicados en diferentes loci cromosómicos; el gen que causa la forma ligada al cromosoma 7q codifica una proteína que tiene acciones recíprocas con un miembro de la familia RAS de trifosfatasas de guanosina (GTPasas). Los angiomas cavernosos miden menos de 1 cm de diámetro y suelen acompañarse de una anomalía venosa. Sangran poco, de manera que su efecto ocupativo es mínimo. El riesgo de hemorragia de un angioma cavernoso único es de 0.7 a 1.5% anual, aunque en los pacientes que ya han sufrido otras hemorragias sintomáticas o que tienen malformaciones múltiples es mayor. Si la malformación está situada cerca de la corteza cerebral puede haber convulsiones. La resección quirúrgica elimina el riesgo hemorrágico y reduce el riesgo convulsivo, pero queda reservada para las malformaciones que se forman cerca de la superficie cerebral. No se ha demostrado que la radioterapia sea eficaz.

Las *fístulas arteriovenosas durales* son conexiones adquiridas que se establecen generalmente entre una arteria dural y un seno dural. Los pacientes se quejan de percibir un soplo en la cabeza que es sincrónico con el pulso ("acúfeno pulsátil") y de cefalea. Dependiendo de la magnitud de la comunicación, las presiones venosas se elevan hasta provocar isquemia cortical o hipertensión venosa y hemorragias. Las técnicas quirúrgicas o endovasculares suelen ser curativas. Estas fístulas pueden formarse a consecuencia de un traumatismo, pero la mayoría es de tipo idiopático. Existe cierta relación entre las fístulas y la trombosis de los senos durales. Se ha observado que las fístulas aparecen varios meses o años después de la trombosis de un seno venoso, lo que sugiere que quizá la causa de estas conexiones anómalas son los factores angiógenos elaborados durante el proceso trombótico. Por otra parte, las fístulas arteriovenosas durales provocan, con el tiempo, la oclusión de un seno venoso, quizás por la presión elevada y la irrigación excesiva que ocasionan en una estructura venosa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks of the Stroke Council of the American Heart Association: Guidelines for the management of transient ischemic attacks. Stroke 25:1320, 1994

Adams HJ et al: Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: A supplement to the 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 27:1711, 1996 [PMID: 8784157]

Adams HP et al: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke 34:1056, 2003 [PMID: 12677087]

Albers GW: AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks. Stroke 30:2502, 1999 [PMID: 10548693]

———: et al: Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. Chest 119:300S, 2001a

——— et al: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 119:194S, 2001b

Alberts MJ et al: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. JAMA 283:3102, 2000 [PMID: 10865305]

Amarenco P et al: Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. N Engl J Med 331:1474, 1994 [PMID: 7969297]

Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 308:81, 1994

Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 154:1449, 1994

Barnett HJ: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med 339:1415, 1998 [PMID: 9811916]

Barnett HJM et al: Drugs and surgery in the prevention of ischemic stroke. N Engl J Med 332:238, 1995 [PMID: 7808491]

Bederson JB et al: Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 31:2742, 2000 [PMID: 11062304]

Berge E et al: Low-molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: A double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. Lancet. 355:1205, 2000 [PMID: 10770301]

Broderick JP et al: Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 30:905, 1999 [PMID: 10187901]

Actualización--> Brown DL and Morgenstern LB: Stopping the bleeding in intracerebral hemorrhage. NEJM 352:828, 2005 <--Actualización

CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 348:1329, 1996

CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group: CAST: Randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. Lancet 349:1641, 1997

Coull BM et al: Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke: Report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association. Stroke 33:1934, 2002 [PMID: 12105379]

Dahlof B et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. Lancet 359:995, 2002 [PMID: 11937178]

Diener HC et al: European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 143:1, 1996 [PMID: 8981292]

EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group: European Atrial Fibrillation Trial: Secondary prevention of vascular events in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent transient ischemic attack or minor ischemic stroke. Lancet 342:1255, 1993

Einhäupl KM et al: Heparin treatment in sinus venous thrombosis. Lancet 338:597, 1991

European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: MRC European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. Lancet 337:1235, 1991

Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 273:1421, 1995

Fisher M et al: Prophylactic neuroprotection for cerebral ischemia. Stroke 25:1075, 1994 [PMID: 8165683]

Food and Drug Administration: Internal analgesic, antipyretic, and antirheumatic drug products for over-the-counter human use; Final Rule for professional labeling of aspirin, buffered aspirin, and aspirin in combination with antacid drug products. Federal Register 63:56802, 66015, 1998

Furlan A et al: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA 282:2003, 1999 [PMID: 10591382]

Gent M et al: The Canadian American ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet 1:1215, 1989 [PMID: 2566778]

Goldstein LB et al: Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council, American Heart Association. Stroke. 32:280, 2001 [PMID: 11136952]

Hacke W et al: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. JAMA 274:1017, 1995 [PMID: 7563451]

——— et al: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet 352:1245, 1998

Hommel M et al: Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. Lancet 345:57, 1994

International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Unruptured intracranial aneurysms—risk of rupture and risks of surgical intervention. N Engl J Med 339:1725, 1998

Inzitari D et al: The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. N Engl J Med 342:169, 2000

Johnston SC: Clinical practice. Transient ischemic attack. N Engl J Med 347:1687, 2002 [PMID: 12444184]

Johnston SC et al: Recommendations for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: A statement for healthcare professionals from the Committee on Cerebrovascular Imaging of the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology. Stroke. 33:2536, 2002 [PMID: 12364750]

Johnston SC: Short-term prognosis after emergency-department diagnosis of transient ischemic attack. JAMA 284:2901, 2000 [PMID: 11147987]

Kernan WN et al: Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. N Engl J Med 343:1826, 2000 [PMID: 11117973]

Laberge-le Couteulx et al: Truncating mutations in CCM1, encoding KRIT1, cause hereditary cavernous angiomas. Nat Genet 23:189, 1999

Latchaw RE et al: Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia: A scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. Stroke 34:1084, 2003 [PMID: 12677088]

Lawlor DA et al: Secular trends in mortality by stroke subtype in the 20th century: A retrospective analysis. Lancet. 360:1818, 2002 [PMID: 12480358]

Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 288:2981, 2002

Mas JL et al: Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. N Engl J Med 345:1740, 2001 [PMID: 11742048]

Actualización--> Mayer SA et al: Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. NEJM 352:777, 2005 <--Actualización

Mohr JP et al: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med. 345:1444, 2001 [PMID: 11794192]

Molyneux A: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised trial. Lancet 360:1267, 2002 [PMID: 12414200]

MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. Lancet 360:7, 2002

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med 325:445, 1991

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. N Engl J Med 339:1415, 1998

Ogilvy CS et al: AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. Stroke 32:1458, 2001 [PMID: 11387517]

Plehn JF et al: Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study. The Care Investigators. Circulation 99:216, 1999 [PMID: 9892586]

Progress Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 358:1033, 2001

Rothwell PM et al: Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. Lancet 361:107, 2003 [PMID: 12531577]

Sacco RL et al: High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: The Northern Manhattan Stroke Study. JAMA. 285:2729, 2001 [PMID: 11386928]

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 344:1383, 1994

Shepherd J et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 333:1301, 1995 [PMID: 7566020]

Sherman DG et al: Intravenous ancrod for treatment of acute ischemic stroke. The STAT study: A randomized controlled trial. JAMA 283:2395, 2000 [PMID: 10815082]

Smith P et al: The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 323:147, 1990 [PMID: 2194126]

Smith WS et al: Spinal manipulative therapy is an independent risk factor for vertebral artery dissection. Neurology 60:1424, 2003 [PMID: 12743225]

Staessen JA et al: Hypertension prevalence and stroke mortality across populations. JAMA 289:2420, 2003 [PMID: 12746368]

Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. Lancet 343:687, 1994

The Dutch TIA Trial Study Group: 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. N Engl J Med 325:1261, 1991

The European Atrial Fibrillation Trial Study Group: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. N Engl J Med 333:5, 1995

The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet 349:1569, 1997

The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 339:1349, 1998

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 333:1581, 1995

The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators: Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. JAMA 279:1265, 1998

The SALT Collaborators Group: Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75-mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. Lancet 338:1345, 1991

The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group: A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. Ann Neurol 42:857, 1997

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 106:3143, 2002

Turpie AGG et al: A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. N Engl J Med 329:524, 1993 [PMID: 8336751]

Vermeer SE et al: Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med 348:1215, 2003 [PMID: 12660385]

Viscoli CM et al: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med 345:1243, 2001 [PMID: 11680444]

Wardlaw JM et al: Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. Lancet 350:607, 1997 [PMID: 9288042]

Wilterdink JL, Easton JD: Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. Arch Neurol 49:857, 1992 [PMID: 1524519]

———: Dipyridamole plus aspirin in cerebrovascular disease. Arch Neurol 56:1087, 1999

Yusuf S et al: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 342:145, 2000 [PMID: 10639539]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Referencia(s) nueva(s)

Stam J: Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med 352:1791, 2005 [PMID: 15858188]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad de Alzheimer y otras demencias: introducción

La demencia senil, síndrome de diversas causas, ataca a más de cuatro millones de estadounidenses y su coste total en la asistencia rebasa los 100 000 millones de dólares cada año. Se le define como el deterioro adquirido en las capacidades cognitivas que entorpece la realización satisfactoria de actividades de la vida diaria. La capacidad cognitiva que más a menudo se pierde con la demencia senil es la memoria; 10% de personas mayores de 70 años y 20 a 40% de quienes tienen más de 85 años tienen amnesia clínicamente identificable. Además de la memoria se alteran también en la demencia otras facultades psíquicas como lenguaje, capacidad visuoespacial, cálculo, juicio y solución de problemas. En muchos de los síndromes demenciales aparecen déficit neuropsiquiátricos y sociales con lo cual surgen depresión, retraimiento, alucinaciones, delirios organizados, agitación, insomnios y desinhibición. Las formas comunes de demencia son progresivas, pero algunas enfermedades de este tipo son estáticas o fluctúan impresionantemente de un día otro.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Memoria

La memoria es una función compleja del encéfalo en que participan algunos elementos de almacenamiento de capacidad y duración diferente. Se le divide en tres tipos principales: funcional o inmediata, episódica, y a largo plazo o memoria remota. La memoria funcional o inmediata dura menos de 30 s y es escasa su capacidad de almacenamiento. Los individuos normales pueden retener siete segmentos de información (más-menos dos) de recordación reciente, en que es posible manipular tales segmentos y descartarlos o retenerlos en la reserva o depósito más permanente de la memoria. La memoria inmediata o funcional es muy vulnerable a la distracción y obliga a concederle atención y vigilar que no se pierda. Se le somete a prueba al solicitar a la persona que recuerde y señale los dígitos en sentido retrógrado. Durante las tareas de memoria reciente se activan al sistema de activación reticular y las redes de los lóbulos prefrontal y parietal.

La memoria episódica dura minutos a meses o incluso años y aporta información en cuanto a "qué", "dónde" y "cuándo". Las personas normales durante todo el día "acumulan" múltiples recuerdos episódicos que podrán actualizar durante toda su vida, en relación con experiencias previas. Al incorporarse a este "depósito" de la memoria la información pasa por un proceso de consolidación. Hay mayor posibilidad de que se consoliden hechos significativos, en la forma de un rasgo más permanente. La memoria episódica suele "valorarse" al pedir a la persona que recuerde tres palabras después que han transcurrido 3 a 5 min. Otra forma sencilla de evaluar la memoria episódica incluye decidir si el paciente recuerda lo que consumió en su desayuno; la forma en que se desplazó a su oficina o consultorio y la persona que la examinó en fechas anteriores del día. El complejo del hipocampo es de gran importancia para la memoria episódica, y nuevas memorias o recuerdos episódicos se acompañan de cambios fisiológicos en la sinapsis en esa región encefálica. A la postre los recuerdos episódicos se tornan independientes del complejo de hipocampo y se desplazan a la neocorteza.

La memoria remota o a largo plazo almacena información que dura semanas o toda la vida y contiene gran parte de las experiencias y conocimientos del individuo. Al parecer algunos datos o información son almacenados con exactitud por tiempo indefinido, en tanto que otros poco a poco "se desdibujan" o distorsionan. Para el almacenamiento más permanente de palabras, fechas, hechos históricos o nombres se necesita la participación de la corteza del lóbulo temporal anterior izquierdo. Se desconoce el sitio específico en que están otros tipos de recuerdos o memorias a largo plazo, aunque la neocorteza al parecer asume importancia particular al respecto. Experimentos en

animales han aportado datos que indican que la memoria a largo plazo necesita de síntesis de nuevas proteínas, y en el proceso de estabilización quizá intervienen cambios físicos en las sinapsis neuronales.

La función de la memoria incluye el *registro* (codificación o "adquisición"), la *retención*, (almacenamiento o consolidación), la *estabilización* (consolidación) y la *recuperación* (decodificación o recordación). El registro y la recuperación son fenómenos conscientes. El proceso de codificación depende de los lóbulos frontales y del complejo del hipocampo, en tanto que el de recuperación obliga a usar los lóbulos frontales. El complejo mencionado es vulnerable a factores metabólicos nocivos como convulsiones, hipoglucemia, hipoxia y cuadros neurodegenerativos, y ello explica por qué los déficit episódicos de la memoria o lapsos de amnesia son los déficit cognitivos más comunes que aparecen después de esos trastornos.

A veces se utilizan más términos para clasificar los tipos de memoria. *Amnesia* es un término utilizado para describir deficiencias (parcial o total) de la memoria. La *memoria semántica* contiene hechos, principios, asociaciones y normas inmutables (p. ej., el número de días de la semana). El daño de la neocorteza temporal anterior hará que se pierda la memoria semántica. La *memoria declarativa o explícita* incluye hechos del mundo y hechos personales pasados que deben ser recuperados conscientemente para su recordación. En este sentido el prototipo sería la memoria episódica. La *memoria procedural o implícita* interviene en el aprendizaje y la retención de una capacidad o técnica, como montar en bicicleta, vestirse o conducir un vehículo. Las capacidades almacenadas en la memoria procedural terminan siendo automáticas y no necesitan un elemento consciente para ser actualizadas.

Por último, el término *función ejecutiva* denota la actividad psíquica que interviene en la conducta de planificación, comienzo y regulación. Se le ha considerado como la función organizadora central del encéfalo, que origina actividad sistemática dirigida a objetivos y depende enormemente de la memoria "funcional" o inmediata. Las funciones ejecutivas intervienen en situaciones en que no es adecuado el comportamiento reflejo o automático; se supone que en dichas funciones intervienen los lóbulos frontales (cap. 23). En los individuos con demencia senil al parecer surgen a menudo déficit en la función ejecutiva.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

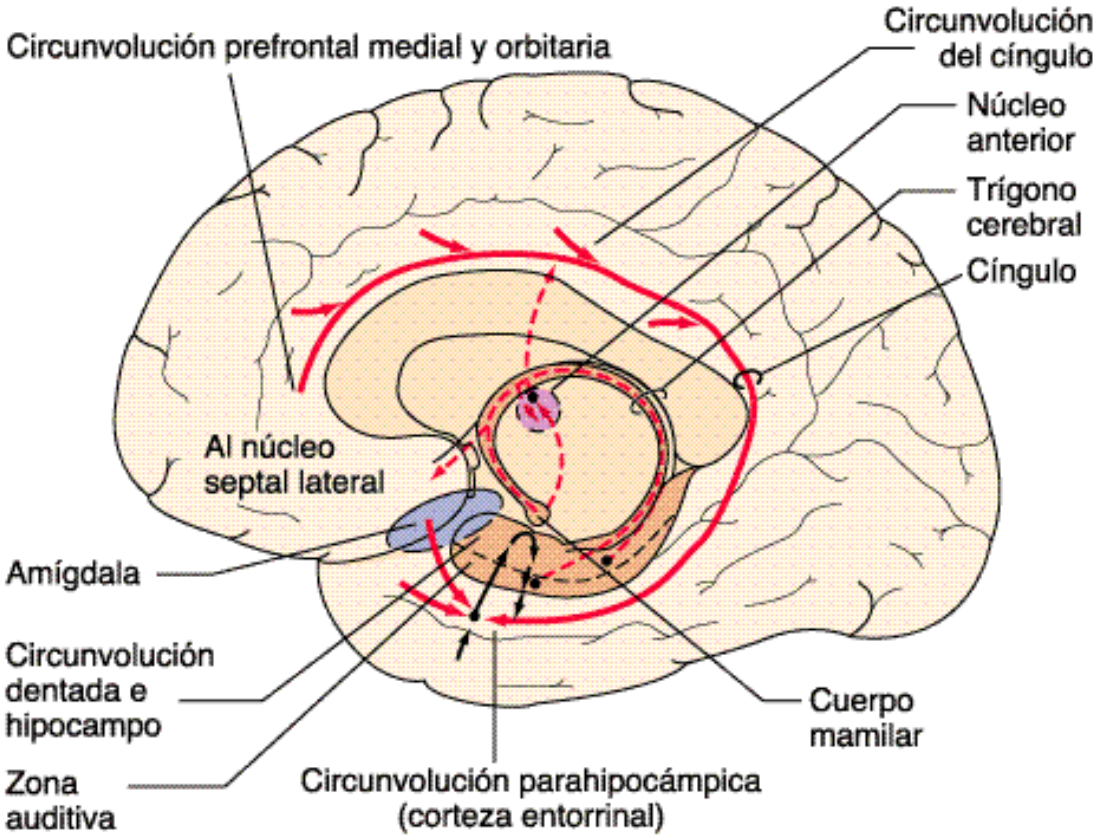
Anatomía funcional de las demencias

Las demencias son consecuencia de alteraciones de los circuitos de neuronas cerebrales y resultado del número de tales células "perdidas", en combinación con el sitio específico de dicha deficiencia (cap. 23). La memoria episódica necesita de la participación del núcleo dorsomedial del tálamo (lesionado en el síndrome de Korsakoff por deficiencia de tiamina) y el lóbulo temporal medial. Las lesiones unilaterales del lóbulo temporal producen amnesia leve o moderada de material verbal o no verbal, en tanto que las bilaterales originan un trastorno grave del aprendizaje "anterógrado", es decir, incapacidad de almacenar nuevos recuerdos o memorias, a menudo sin pérdida de la capacidad de recordación de las antiguas.

Los componentes del sistema de memoria del lóbulo temporal medial incluyen el hipocampo y la corteza vecina, que comprenden las regiones entorrinal, perirrinal y parahipocámpica (fig. 350-1); comprende un circuito de neuronas desde la corteza entorrinal hasta la circunvolución dentada, neuronas CA3 y CA1 del hipocampo hasta el subículo y de vuelta a la corteza entorrinal. La vía en cuestión está fuertemente lesionada en la enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's disease*, AD). El sistema es rápido, tiene capacidad limitada y desempeña una función crucial en el momento del aprendizaje y el establecimiento de la memoria declarativa y de las asociaciones semánticas. Su participación persiste después del aprendizaje durante un largo periodo de reorganización y consolidación, en que al final la memoria almacenada en la neocorteza termina por ser independiente del sistema de memoria del lóbulo temporal medial. El proceso en cuestión, en el cual la neocorteza asume poco a poco toda la "carga" del volumen de memoria almacenada por largo tiempo (permanente), asegura que siempre está disponible el sistema del lóbulo temporal comentado, para la "obtención" de nueva información.

FIGURA 350-1.





Principales conexiones del hipocampo. Las conexiones aferentes (*flecha roja*) de la circunvolución del cíngulo (fibras de asociación cortical) y la amígdala convergen en la corteza entorrinal (parte de la circunvolución parahipocámpica) y conectan con el hipocampo a través de un circuito polisináptico (*flechas negras*) desde el núcleo dentado a neuronas CA3, CA1 y de la zona auditiva, y la corriente de estímulos vuelve a la corteza entorrinal. Las conexiones eferentes (*flechas de guiones*) se hacen principalmente a través del trígono cerebral (fórnix) al núcleo anterior del tálamo, el núcleo septal y el cuerpo mamilar.

Los estudios imagenológicos funcionales indican que el aprendizaje y la memoria abarcan muchas de las mismas regiones de la corteza que "preparan" la información sensitiva y controlan los impulsos motores de salidas. Las formas de aprendizaje perceptual y motor que acaecen sin recordación consciente son mediadas en parte por "contracciones y expansiones" de las representaciones en la corteza sensitiva y motora. Por ejemplo, un estudio ha señalado que la representación cortical de los dedos de la mano izquierda en quienes tocan instrumentos de cuerda, es mayor que en los testigos, lo cual sugiere que la representación de zonas diferentes de la corteza somatosensitiva primaria de los humanos depende del uso y de cambios, para adaptarse a las necesidades y experiencias actuales del individuo. Existen regiones corticales perfectamente delimitadas en los lóbulos temporales anteriores en que se organiza el conocimiento de objetos (como términos [palabras] relacionados con colores, animales, herramientas o actos), y se organiza como un sistema distribuido. En él los atributos de un objeto son almacenados cerca de las regiones de la corteza que median la percepción de tales atributos.

La memoria de procedimientos (procedural o implícita) al parecer incluye centros fuera del hipocampo, como las amígdalas, los ganglios basales, el cerebelo y la corteza sensitiva. Diversas regiones frontales son activadas para tipos diferentes de almacenamiento de memoria. Estudios de imágenes por resonancia magnética (MRI) funcional indican que la magnitud de la activación focal

en las regiones prefrontal-temporal izquierdas y parahipocámpicas prefrontales-bilaterales derechas es un elemento que anticipa la eficacia y buena calidad con que serán recordados estímulos verbales o visuales.

El sistema colinérgico interviene importantemente en la memoria y ocasionan interferencia en ella los agentes anticolinérgicos como la atropina y la escopolamina. Se sabe que la corteza de individuos con enfermedad de Alzheimer muestra deficiencia de la acetiltransferasa de colina (la enzima que cataliza la formación de acetilcolina), y de los receptores colinérgicos. El encéfalo de las personas con dicha enfermedad presenta desaparición importante de neuronas en el núcleo basal de Meynert, que es el punto principal de emisión de estímulos colinérgicos que llegan a la corteza cerebral. Los datos anteriores constituyen la base para utilizar inhibidores de colinesterasa en el tratamiento de AD, y según los expertos, sus beneficios se obtienen al aumentar los niveles activos de acetilcolina. El comportamiento y el ánimo son modulados por vías noradrenérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas y, según se sabe, la cantidad de noradrenalina disminuye en el locus coeruleus del tallo encefálico en personas con enfermedad de Alzheimer. Se ha planteado que las neurotropinas (cap. 345) participan en la memoria, en parte al conservar las neuronas colinérgicas.

La potenciación a largo plazo (*long-term potentiation*, LTP), que denota la intensificación perdurable de la transmisión sináptica que es consecuencia de la estimulación repetitiva de sinapsis excitatorias, según se supone, interviene en la "incorporación"("adquisición") y almacenamiento de la memoria. LTP surge en el hipocampo y es mediado por los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y también por una proteína que liga elementos reactivos a monofosfato de adenosina (AMP) cíclico (*cyclic AMP-responsive element-binding*, CREB). Las demencias poseen características anatómicamente específicas de degeneración neuronal, que es el elemento que rige el cuadro sintomático. La AD inicia en la corteza entorrinal, se propaga al hipocampo y después a la neocorteza temporal posterior y parietal, y al final origina degeneración relativamente difusa de toda la corteza encefálica. La demencia producto de múltiples infartos proviene del daño focal en zonas aisladas e irregulares de las regiones corticales. El daño difuso de sustancia blanca romperá las conexiones intracerebrales y originará síndromes de demencia similares a los que aparecen en casos de leucodistrofias, esclerosis múltiple y enfermedad de Binswanger (véase más adelante en este capítulo). Las estructuras subcorticales que incluyen el núcleo caudado, el putamen, el tálamo y la sustancia negra también modulan la cognición y el comportamiento, en formas no conocidas en detalle. El cuadro inicial predominante de la enfermedad de Alzheimer es el de amnesia, y suele acompañarse de afasias y otras perturbaciones del idioma. A diferencia de ello, hay menor posibilidad de que los individuos con demencias del lóbulo frontal o subcorticales como la de tipo frontotemporal (*frontotemporal dementia*, FTD) o la enfermedad de Huntington comiencen con problemas de la memoria y del oído, y muy a menudo tienen dificultades en la atención, el juicio, la percepción consciente y el comportamiento.

Las lesiones de las vías corticales-subcorticales específicas tendrán efectos importantes en el

comportamiento (cap. 23). La corteza prefrontal dorsolateral tiene conexiones con la porción dorsolateral del núcleo caudado, el globo pálido y el tálamo. Las lesiones de dichas vías originan organización y planificación deficientes, menor flexibilidad cognitiva y deficiencia del criterio o discernimiento. La corteza orbitofrontal lateral conecta con la porción ventromedial del núcleo caudado, el globo pálido y el tálamo. Las lesiones de tales conexiones originan irritabilidad, impulsividad y distracción fácil. La corteza del cíngulo en su porción anterior conecta con el núcleo auditivo, globo pálido y tálamo. La interrupción de dichas conexiones origina apatía y pobreza del lenguaje e incluso mutismo acinético.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Causas de la demencia

Las innumerables causas de la demencia se incluyen en el cuadro 350-1. La frecuencia con que surge cada cuadro depende del grupo de edad en estudio, el acceso de dicho grupo al sistema de atención médica, el país de origen y quizá las raíces raciales o étnicas. La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia en países del hemisferio occidental y abarca más de la mitad de los casos de este trastorno. En Estados Unidos, las enfermedades vasculares constituyen la segunda causa de demencia y representan 10 a 20% de los casos. En poblaciones con acceso escaso al sistema de atención médica, en que hay tratamiento deficiente de los factores de riesgo vascular, la prevalencia de demencia de origen vascular puede ser mucho mayor. Ocupa el siguiente lugar la demencia que acompaña a la enfermedad de Parkinson, y en muchos casos los enfermos presentan demencia con cuerpos de Lewy (*dementia with Lewy bodies*, DLB). Las intoxicaciones surgidas a largo plazo, incluidas las que son consecuencia del alcoholismo y el consumo de fármacos recetados, constituyen una causa importante y a menudo tratable de demencia. Otros trastornos incluidos en el cuadro son poco frecuentes pero son importantes por ser reversibles. La clasificación de enfermedades demenciales en dos grandes grupos, de cuadros reversibles e irreversibles es una estrategia útil para el diagnóstico diferencial del trastorno.

Cuadro 350-1. Entidades por considerar en el diagnóstico diferencial de la demencia

CAUSAS MÁS COMUNES DE DEMENCIA
Enfermedad de Alzheimer
Demencia de origen vascular
Por múltiples infartos
Enfermedad difusa de sustancia blanca (de Binswanger)
Alcoholismo[a]
Enfermedad de Parkinson
Intoxicación por drogas/fármacos[a]
CAUSAS MENOS COMUNES DE DEMENCIA

Deficiencias de vitaminas
Tiamina (B_1); encefalopatía de Wernicke[a]
Vitamina B_{12} (anemia perniciosa)[a]
Ácido nicotínico (pelagra)[a]
Insuficiencia endocrina y de otros órganos
Hipotiroidismo[a]
Insuficiencia suprarrenal y síndrome de Cushing[a]
Hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo[a]
Insuficiencia renal[a]
Insuficiencia hepática[a]
Insuficiencia pulmonar[a]
Infecciones crónicas
Por VIH
Neurosífilis[a]
Por papovavirus (leucoencefalopatía multifocal progresiva)
Prionopatía (enfermedades de Creutzfelt-Jakob y Gerstmann-Sträussler-Scheinker)
Tuberculosis, micosis y enfermedad por protozoos[a]
Sarcoidosis[a]
Enfermedad de Whipple[a]
Traumatismo craneoencefálico y daño encefálico difuso
Demencia de los boxeadores
Hematoma subdural crónico[a]
Estado después de anoxia
Estado después de encefalitis

Hidrocefalia normotensa[a]
Origen neoplásico
Tumor cerebral primario[a]
Tumor cerebral metastásico[a]
Encefalitis límbica paraneoplásica
Trastornos de origen tóxico
Intoxicación por drogas, fármacos y narcóticos[a]
Intoxicación por metales pesados[a]
Demencia por diálisis (aluminio)
Toxinas orgánicas
De origen psiquiátrico
Depresión (seudodemencia)[a]
Esquizofrenia[a]
Reacción de conversión[a]
Trastornos degenerativos
Enfermedad de Huntington
Enfermedad de Pick
Demencia con cuerpos de Lewy
Parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson)
Degeneración de múltiples órganos (síndrome de Shy-Drager)
Ataxias hereditarias (algunas formas)
Enfermedad de motoneuronas [esclerosis lateral amiotrófica (ALS); algunas formas]
Demencia frontotemporal
Degeneración basal cortical
Esclerosis múltiple
Síndrome de Down del adulto con enfermedad de Alzheimer
Complejo de Guam (ALS-Parkinson-Demencia)
Cuadros diversos

Vasculitis[a]
CADASIL
Porfiria intermitente aguda[a]
Crisis no convulsiva recurrente[a]
Cuadros adicionales de niños o adolescentes
Enfermedad de Hallervorden-Spatz
Panencefalitis esclerosante subaguda
Trastornos metabólicos (como las enfermedades de Wilson y Leigh, leucodistrofias, enfermedades por depósito de lípidos, mutaciones mitocóndricas)

[a] Demencia que puede ser reversible.

Nota: ALS, esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral slerosis*).

En un estudio de 1 000 personas que acudieron a una clínica de trastornos de la memoria, 19% tuvieron una causa de la deficiencia cognitiva, que podía ser reversible, y 23% un cuadro concomitante que también podía ser reversible. Las tres entidades potencialmente reversibles más frecuentes fueron depresión, hidrocefalia y dependencia del alcohol.

El factor de riesgo de mayor peso, aislado, de que surja demencia, es la senectud cada vez más avanzada. La prevalencia de amnesias incapacitantes aumenta con cada decenio después de los 50 años y se acompaña muy a menudo de cambios microscópicos de enfermedad de Alzheimer, en la necropsia. También se ha planteado la hipótesis de que la acumulación lenta de mutaciones en las mitocondrias neuronales contribuye a una prevalencia cada vez mayor de demencia senil. A pesar de todo, algunas personas centenarias tienen intactas sus funciones de memoria y no presentan signo alguno de demencia clínicamente significativa. Sigue siendo un punto controvertido si la demencia es una consecuencia inevitable del envejecimiento normal del humano.

El deterioro acumulativo sutil de la memoria episódica es parte natural del envejecimiento; dicha experiencia frustrante que suele ser motivo de bromas y comentarios humorísticos, se le conoce como *desmemoria o distracción benigna del anciano.* El calificativo benigno denota que no es tan progresiva o grave, al grado de entorpecer el funcionamiento satisfactorio y productivo diario, aunque puede ser difícil diferenciar entre la pérdida benigna de la memoria y la que es más significativa. A los 85 años de vida un sujeto promedio puede recordar la mitad, aproximadamente, del número de palabras que poseía cuando tenía 18 años. Se conoce como *deficiencia cognitiva leve* (*mild cognitive impairment*, MCI) a un problema cognitivo de poca magnitud que comenzó sutilmente a interferir en las actividades diarias. Una proporción importante de personas con MCI evolucionará hasta la demencia franca, muy a menudo causada por AD. El índice de conversión de MCI a AD es alrededor de 12% al año. No se ha dilucidado por qué algunos individuos evolucionan y

otros no lo hacen. Entre los factores que permiten anticipar la progresión de MCI a AD están un déficit de memoria de más de 1.5 desviaciones estándar de la norma; el antecedente familiar de demencia, la presencia de un alelo de apolipoproteína ε4 (Apo ε4) y pequeño volumen del hipocampo.

Las principales demencias de origen degenerativo comprenden AD, FTD y cuadros similares, DLB y prionopatías que incluyen la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (*Creutzfeldt-Jakob disease*, CJD). Todos los trastornos en cuestión se acompañan de la agregación anormal de una proteína específica: $A\beta_{42}$ en AD, tau en FTD, sinucleína alfa en DLB y PrP en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente

(Cuadros 350-1 y 350-2). Ante todo hay que conceder atención prioritaria a tres aspectos importantes: 1) ¿Cuál es el diagnóstico más exacto? 2) ¿La demencia tiene algún componente tratable o reversible? 3) ¿El médico podrá aliviar la gran carga impuesta a los cuidadores? Las principales demencias de origen degenerativo por lo común se pueden definir gracias a sus síntomas iniciales: manifestaciones neuropsicológicas, neuropsiquiátricas y neurológicas y signos neuroimagenológicos (cuadro 350-3).

Cuadro 350-2. Evaluación del sujeto con demencia

Evaluación corriente	Estudios opcionales "especializados"	Estudios que a veces son útiles
Anamnesis	Identificación de VIH	EEG
Exploración física	Radiografías de tórax	Función paratiroidea
Estudios de laboratorio	Punción lumbar	Función suprarrenal
Función tiroidea	Función hepática	Metales pesados en la orina
Vitamina B_{12}	Función renal	Velocidad de eritrosedimentación
Hematimetría completa	Técnicas de cribado de toxinas en orina	Angiograma
Electrólitos	Estudios psicométricos	Biopsia de encéfalo
VDRL	Apolipoproteína E	SPECT
CT/MRI		
CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS		
Causas reversibles	**Demencias irreversibles/ degenerativas**	**Trastornos psiquiátricos**
Ejemplos	Ejemplos	Depresión
Hipotiroidismo	Enfermedad de Alzheimer	Esquizofrenia
Deficiencia de tiamina	Demencia frontotemporal	Reacción de conversión
Deficiencia de vitamina B_{12}	Enfermedad de Huntington	
Hidrocefalia normotensa	Demencia con cuerpos de Lewy	
Infección crónica	Demencia por infartos múltiples	
Tumor encefálico	Leucoencefalopatías	
Intoxicación por drogas o fármacos	Enfermedad de Parkinson	
Cuadros acompañantes tratables		

Depresión	Agitación
Convulsiones	"Agotamiento" del cuidador
Insomnio	Efectos adversos de fármacos

Cuadro 350-3. Diferenciación clínica de las principales demencias

Enfermedad	Manifestación inicial	Estado psíquico	Signos neuropsiquiátricos	Signos neurológicos	Signos imagenológicos
AD	Amnesia	Pérdida episódica de la memoria	Inicialmente normales	Inicialmente normales	Atrofia entorrinal y del hipocampo
Origen vascular	A menudo repentina; síntomas iniciales variables; apatía, caídas, debilidad focal	Trastornos frontales/ directivos, lentificación cognitiva; la memoria puede estar indemne	Apatía, delirios organizados, ansiedad	Por lo común retraso motor, espasticidad; puede ser normal	Infartos corticales, subcorticales o de ambos tipos, enfermedad de sustancia blanca confluyente
FTD	Apatía; disminución del juicio/de introspección/ del habla/del idioma; hiperoralidad	Trastornos frontales/ directivos, idioma; la persona no pierde la capacidad de dibujar	Apatía, desinhibición, hiperoralidad, euforia, depresión	Parálisis de la mirada vertical, rigidez axil, distonía, "mano extraña" (por superposición de PSP/CBD)	Atrofia frontal, temporal o de ambos tipos; queda indemne el lóbulo parietal posterior
DLB	Alucinaciones visuales, trastornos del sueño REM; delirio, síndrome de Capgras, mal de Parkinson	Dibujo y afección frontal/ capacidad directiva; está indemne la memoria; fácilmente surge delirio	Alucinaciones visuales, depresión, trastornos del sueño, delirios organizados	Mal de Parkinson	Parietal posterior; los hipocampos tienen mayor tamaño que en AD
Prionopatías	Demencia, cambios del ánimo, ansiedad, trastornos cinéticos	Variable, frontal/ capacidad directiva, cortical focal, memoria	Depresión, ansiedad	Mioclono, rigidez, mal de Parkinson	Hiperintensidades "en franja" cortical y ganglios basales en MRI de difusión/de exacerbación

Nota: AD, enfermedad de Alzheimer; FTD, demencia frontotemporal; PSP, parálisis supranuclear progresiva (*progressive supranuclear palsy*); CBD, degeneración basal cortical (*cortical basal degeneration*); DLB, demencia con cuerpos de Lewy; MRI, imágenes por resonancia magnética.

Anamnesis

La anamnesis debe centrarse en el comienzo, la duración y el ritmo de evolución de la demencia. La confusión que comienza en forma aguda puede constituir un cuadro de delirio y ser el punto de partida para investigar la presencia de intoxicaciones, infecciones o metabolicopatías. El anciano que durante años muestra una pérdida progresiva y lenta de la memoria quizá tenga enfermedad de Alzheimer. Prácticamente 75% de los individuos con dicha enfermedad comienzan por mostrar síntomas de la memoria, pero otros síntomas tempranos incluyen dificultad en el uso del dinero, conducción de vehículos, compras, cumplir instrucciones, detectar términos o palabras o navegar en la red electrónica. Un cambio en la personalidad, desinhibición, incremento ponderal u obsesión por alimentos sugiere FTD y no AD. La demencia frontotemporal (FTD) también es sugerida por signos como apatía, pérdida de funciones ejecutivas, anormalidades progresivas en el habla o la conservación relativa de la memoria o las capacidades espaciales. El diagnóstico de DLB es sugerido por la presencia temprana de alucinaciones visuales, mal de Parkinson, delirio, trastornos del sueño de movimientos oculares rápidos (*rapid-eye-movement*, REM) (una situación en que los estados oníricos se confunden con la vigilia) o del *síndrome de Capgras*, el delirio de que una persona muy conocida o un pariente ha sido sustituida por un impostor.

El antecedente de un accidente cerebrovascular repentino con una evolución irregular y escalonada sugiere demencia por múltiples infartos; este cuadro también se observa en casos de hipertensión, fibrilación auricular, enfermedad vascular periférica y diabetes. En individuos con enfermedad cerebrovascular también es difícil saber si la demencia se debe a AD, a múltiples infartos o una mezcla de las dos entidades patológicas. La evolución rápida de la demencia acompañada de rigidez motora y mioclono sugiere una prionopatía. Las convulsiones pueden denotar la presencia de accidentes cerebrovasculares o neoplasias. Las perturbaciones de la marcha suelen surgir en casos de demencia por múltiples infartos, enfermedad de Parkinson o hidrocefalia normotensa. El hecho que la persona tenga múltiples compañeros sexuales o consuma drogas intravenosas será justificación para buscar alguna infección del sistema nervioso central (SNC), en particular en individuos con VIH. El antecedente de traumatismos craneoencefálicos recurrentes pudiera indicar la presencia de hematoma subdural crónico, demencia de los boxeadores (pugilística) o hidrocefalia normotensa. El alcoholismo puede sugerir la coexistencia de malnutrición y deficiencia de tiamina. El antecedente antiguo de operaciones en estómago puede hacer que se pierda el factor intrínseco y surja deficiencia de vitamina B_{12}. Algunas ocupaciones como trabajar con acumuladores o en una fábrica de productos químicos pudieran señalar que el problema es de intoxicación con metales pesados. La revisión cuidadosa de los fármacos que recibe el enfermo y en particular los sedantes y tranquilizantes, plantea a veces la posibilidad de intoxicación crónica con medicamentos. Se obtiene el antecedente familiar de demencia en la enfermedad de Huntington, AD o FTD familiar. Los signos de depresión como insomnio o la pérdida ponderal suelen observarse en la seudodemencia por depresión, que a veces es causada también por el fallecimiento reciente de un ser amado.

Exploración física y del sistema nervioso

Es esencial realizar una exploración minuciosa para corroborar la existencia de la demencia, identificar otros signos de afección del sistema nervioso y buscar manifestaciones de alguna enfermedad generalizada que pudiera originar el trastorno de la cognición. La AD afecta los sistemas motores sólo en fecha tardía de su evolución. A diferencia de ello, las personas con FTD suelen mostrar rigidez axil, parálisis de tipo supranuclear

de la mirada, y signos de esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS). En DLB, las manifestaciones iniciales pueden incluir el síndrome de Parkinson de comienzo reciente (temblor en el reposo, rigidez de rueda dentada, bradicinesia y marcha festinante) y más adelante surgir la demencia, o viceversa. La degeneración corticobasal (*corticobasal degeneration*, CBD) se acompaña de distonía y "desconocimiento de la mano" (movimientos involuntarios unilaterales del miembro escapular que se asemejan a actos voluntarios) y con déficit motores asimétricos o mioclonos. El cuadro inicial, que incluye caídas inexplicadas, rigidez axil y déficit de la visión, sugiere parálisis supranuclear progresiva (*progressive supranuclear palsy*, PSP). La CJD es sugerida por rigidez difusa, un estado acinético, y mioclono.

La hemiparesia u otros déficit neurológicos focales pueden observarse en la demencia por múltiples infartos o por un tumor encefálico. La demencia con una mielopatía y neuropatía periférica sugiere deficiencia de vitamina B_{12}. La neuropatía periférica también puede denotar la presencia de alguna hipovitaminosis o una intoxicación por metales pesados, no detectados. La frialdad y sequedad de la piel, la alopecia y la bradicardia sugieren hipotiroidismo. La confusión que se acompaña de movimientos estereotípicos repetitivos puede señalar una actividad convulsiva constante. Las deficiencias de la audición o la pérdida visual pueden originar confusión y desorientación, interpretadas erróneamente como demencia; los déficit sensitivos mencionados son frecuentes en el anciano.

Exploración del estado psíquico y neuropsiquiátrica

Los instrumentos breves de "cribado", como el miniexamen del estado psíquico (*mini-mental status examination*, MMSE), son útiles para confirmar la presencia de deficiencias cognitivas y vigilar la evolución de la demencia (cuadro 350-4). El MMSE es un estudio de 30 reactivos de la función cognitiva, de aplicación fácil y que contienen evaluaciones de orientación, memoria inmediata y episódica, comprensión del lenguaje, denominaciones y copiado. En casi todos los sujetos con MCI y otros con AD clínicamente manifiesta, los datos del MMSE pueden ser normales, y será necesario un conjunto más riguroso de estudios neuropsicológicos. Como aspecto adicional, si hay duda de la causa del síndrome demencial, habrá que emprender una valoración particularizada "*ad hoc*" que incluye tareas de la memoria inmediata y episódica, de tipo ejecutivo, de origen frontal; lenguaje, función visuoespacial y percepción. En la enfermedad de Alzheimer los déficit abarcan la memoria episódica, la generación de categorías ("nombre todos los animales que pueda en un minuto") y la capacidad visuoconstructiva. Los déficit en la memoria episódica verbal o visual suelen ser las primeras anormalidades neuropsicológicas que surgen en la AD, y en muchos de los individuos con dicha enfermedad aparecerán déficit en las tareas, que obligan a recordar una larga lista de palabras o imágenes después de un lapso predeterminado. En la FTD los primeros déficit suelen abarcar las funciones ejecutivas frontales o el lenguaje (habla o denominaciones). Los sujetos con DLB tienen déficit más intensos de la función visuoespacial, pero evolucionan mejor en lo que toca a tareas de la memoria episódica, que los individuos con AD. Los enfermos de demencia de origen vascular suelen demostrar una mezcla de déficit ejecutivo y visuoespacial de origen frontal. En el delirio los déficit por lo común surgen en áreas de atención, en la memoria inmediata y tareas de origen frontal.

Cuadro 350-4. Miniexamen del estado psíquico

	Puntuación
Orientación	
Nombre: estación/fecha/día/mes/año	5 (1 para cada nombre)
Nombre: hospital/piso/población/estado/país	5 (1 para cada nombre)
Registro	
Identificar tres objetos por su nombre y pedir a la persona que lo repita	3 (1 para cada objeto)
Atención y cálculo	
Cálculos de 7 seriados; restar desde 100 (p. ej., 93−86−79−72−65)	5 (1 para cada resta)
Recordación	
Recordar los tres objetos que se le mostraron antes al enfermo	3 (1 para cada objeto)
Lenguaje	
Nombrar lápiz y reloj	2 (1 para cada objeto)
Repetir "Para cada perro hay un garrote"	1
Seguir una orden de tres fases (p. ej., "Tome el papel, dóblelo a la mitad y colóquelo sobre la mesa")	3 (1 para cada orden)
Escribir "cierre los ojos" y pedir a la persona que obedezca la orden escrita	1
Pedir a la persona que escriba una frase	1
Pedir al paciente que copie el diseño (como el de pentágonos que se intersecan)	1
TOTAL	30

Es importante realizar una evaluación funcional. El médico debe evaluar el impacto que día a día tiene el trastorno en la memoria, asuntos comunitarios, distracciones, juicio, vestimenta y consumo de alimentos por el paciente. Conocer la función día a día permitirá organizar una estrategia terapéutica con la familia.

La evaluación neuropsiquiátrica es importante para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento. En las etapas iniciales de AD, las alteraciones psiquiátricas más notables son los signos depresivos leves, el aislamiento social y la negación de la enfermedad. Sin embargo, el individuo no pierde sus capacidades sociales en las etapas intermedias de la enfermedad, lapso en que son más comunes los delirios organizados, la agitación y las alteraciones del sueño. En la FTD son comunes los cambios impresionantes de la personalidad, apatía, consumo excesivo de alimentos, compulsiones repetitivas, desinhibición, euforia y pérdida de la empatía. El sujeto con DLB muestra alucinaciones visuales, delirios en relación con la identidad personal y fluctuación día a día. La demencia de origen vascular puede tener síntomas psiquiátricos como depresión, delirios, desinhibición o apatía, como manifestaciones iniciales.

Métodos de laboratorio

La selección de los métodos de laboratorio para valorar la demencia no es una tarea fácil y directa. Es importante tomar en consideración alguna causa reversible o tratable porque no hay un solo origen común; de esta manera en la fase de cribado se utilizarán pruebas múltiples, cada una con un índice pequeño de confirmación diagnóstica. Son difíciles de evaluar las razones de coste/ beneficio y muchos algoritmos de cribado por métodos de laboratorio usados en la demencia no alientan la práctica de pruebas múltiples. A pesar de ello, quizá convenga emprender incluso una prueba que tenga sólo un índice de 1 a 2% de resultados positivos, si la otra posibilidad sería no detectar una causa tratable de demencia. El algoritmo del cuadro 350-2 incluye casi todos los métodos de cribado de la demencia. En fecha reciente la American Academy of Neurology

recomendó la práctica sistemática de las pruebas de función tiroidea, la medición del nivel de vitamina B_{12} y un estudio neuroimagenológico [tomografía computadorizada (CT) o MRI].

Por medio de los estudios neuroimagenológicos se identificarán neoplasias primarias y secundarias, se localizarán áreas de infarto, se detectarán hematomas subdurales y también se sugerirá la presencia de hidrocefalia normotensa o el ataque difuso de la sustancia blanca. También agregará credibilidad al diagnóstico de AD, en particular, si además de la atrofia cortical difusa hay atrofia del hipocampo. La atrofia frontal focal, la temporal anterior o ambas, sugieren FTD. No se ha identificado un perfil específico respecto a DLB, aunque los pacientes de esta categoría muestran menor atrofia del hipocampo, que la que se observa en AD. Por medio de MRI por difusión se detectarán anormalidades en la "franja" cortical y los ganglios basales, en la mayor parte de los sujetos con CJD. Las grandes anormalidades de sustancia blanca guardan relación con una causa vascular de la demencia. Aún está en estudio la utilidad de las técnicas imagenológicas funcionales en el diagnóstico de demencia. La tomografía computadorizada de emisión monofotónica (*single photon emission computed tomography*, SPECT) y la de emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) indican deficiencia de riego o del metabolismo en la zona temporal-parietal en AD, y los mismos trastornos, pero en la zona frontotemporal en la FTD, aunque casi todos estos cambios reflejan atrofia. En fecha reciente, el estudio imagenológico de amiloide ha sido una técnica promisoria para el diagnóstico de AD. De manera semejante, la MRI por perfusión y estudios de activación encefálica que utilizan MRI funcional, están en investigación como instrumentos de diagnóstico.

No es necesario practicar por sistema la punción lumbar en la evaluación de un sujeto demente, pero conviene realizarla si se piensa decididamente en la posibilidad de infección del sistema nervioso central. Aumentan los niveles de proteína tau en líquido cefalorraquídeo (LCR) y disminuyen los del amiloide $A\beta_{42}$ en algunos individuos con enfermedad de Alzheimer; sin embargo, no son lo suficientemente grandes la sensibilidad ni la especificidad de tales procedimientos como para justificar su práctica sistemática. Tampoco se necesitan métodos psicométricos formales en todos los enfermos, aunque son útiles para corroborar la intensidad de la demencia, sugerir causas psicógenas y así contar con un método semicuantitativo para vigilar la evolución de la enfermedad. Rara vez es útil un electroencefalograma (EEG), excepto para sugerir CJD ("andanadas" repetitivas de ondas con pico, de alto voltaje y difusas) o un cuadro no convulsivo oculto (descargas epileptiformes). No es recomendable obtener un fragmento de encéfalo para biopsia (incluidas meninges), excepto para diagnosticar vasculitis, neoplasias que puedan ser tratables, infecciones poco comunes o trastornos generalizados como vasculitis o sarcoide o en personas jóvenes en que no hay certeza del diagnóstico. Hay que pensar en la práctica de angiografías si la vasculitis cerebral constituye una causa posible de demencia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Demencias específicas

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (AD) es la causa más común de demencia en países del mundo occidental. Alrededor de 10% de todas las personas de 70 años o más muestran amnesia notable y en más de la mitad de los casos, tal deficiencia es causada por AD. Sin embargo, la enfermedad puede aparecer en cualquier decenio de la vida adulta. Se ha calculado que en Estados Unidos el coste anual por cuidar a un solo paciente con AD en etapa avanzada de su trastorno es de unos 50 000 dólares. La enfermedad también impone una gran carga emocional a los parientes y cuidadores. La AD muy a menudo comienza con la pérdida sutil de la memoria, seguida de demencia de evolución lenta, que dura varios años. En lo que toca al cuadro patológico, se advierte atrofia difusa de la corteza cerebral con agrandamiento secundario del sistema ventricular encefálico. En el estudio microscópico se advierten placas neuríticas que contienen amiloide Aβ, marañas de neurofibrillas (*neurofibrillary tangles*, NFT) que captan la plata en el citoplasma de neuronas, y acumulación del amiloide Aβ en paredes de arterias cerebrales. La identificación de cuatro genes de susceptibilidad diferentes ha sentado las bases para que mejoren rápidamente los conocimientos de las bases biológicas de enfermedad de Alzheimer.

Manifestaciones clínicas

Los cambios cognitivos en AD tienden a seguir un perfil característico que comienza con deficiencias de la memoria y que termina por incluir déficit del lenguaje y visuoespaciales. Sin embargo, en alrededor de 20% de los individuos con AD, el cuadro inicial incluye manifestaciones que no caen dentro de la memoria, como sería seleccionar vocablos, y dificultades de organización o para usar redes electrónicas. En las etapas iniciales de la enfermedad es posible que no se identifique la pérdida de la memoria o puede atribuirse a desmemoria o distracción benigna. Una vez que las amnesias comienzan a afectar las actividades diarias o llegan a menos de 1.5 desviaciones estándar en relación con lo normal en las pruebas estandarizadas de memoria, se define a la enfermedad como deficiencia cognitiva leve (MCI). Lentamente los problemas cognitivos comienzan a interferir en las actividades de la vida diaria, como tener un control perfectamente preciso de las finanzas, cumplir instrucciones en el trabajo, conducir vehículos de motor, ir de compras y hacer tareas domésticas. Algunos individuos no se percatan de tales dificultades (*anosognosia*), en tanto que otros tienen notable introspección. El cambio de entorno puede desconcertar a la persona y ella perderse en caminatas o mientras conduce un automóvil. En las etapas intermedias de AD, el

individuo no puede trabajar, se pierde y confunde fácilmente, y necesita supervisión diaria. Como aspecto sorprendente, no se pierden algunos aspectos de socialización, el comportamiento corriente ni la conversación superficial. El idioma sufre alteraciones; en primer lugar el nombre de las cosas, después la comprensión y por último la fluidez verbal. En algunos individuos, la *afasia* es un signo temprano y notable. Las dificultades para seleccionar vocablos y las circunlocuciones pudieran constituir un problema incluso si estudios formales demuestran que la asignación de nombres y aspectos fluidos están intactos. La *apraxia* emerge y la persona tiene dificultad para realizar tareas motoras seriadas. Los déficit visuoespaciales comienzan a interferir en la colocación de ropas personales, comer, resolver acertijos simples y copiar figuras geométricas. La persona quizá no pueda realizar cálculos sencillos o incluso "dar la hora".

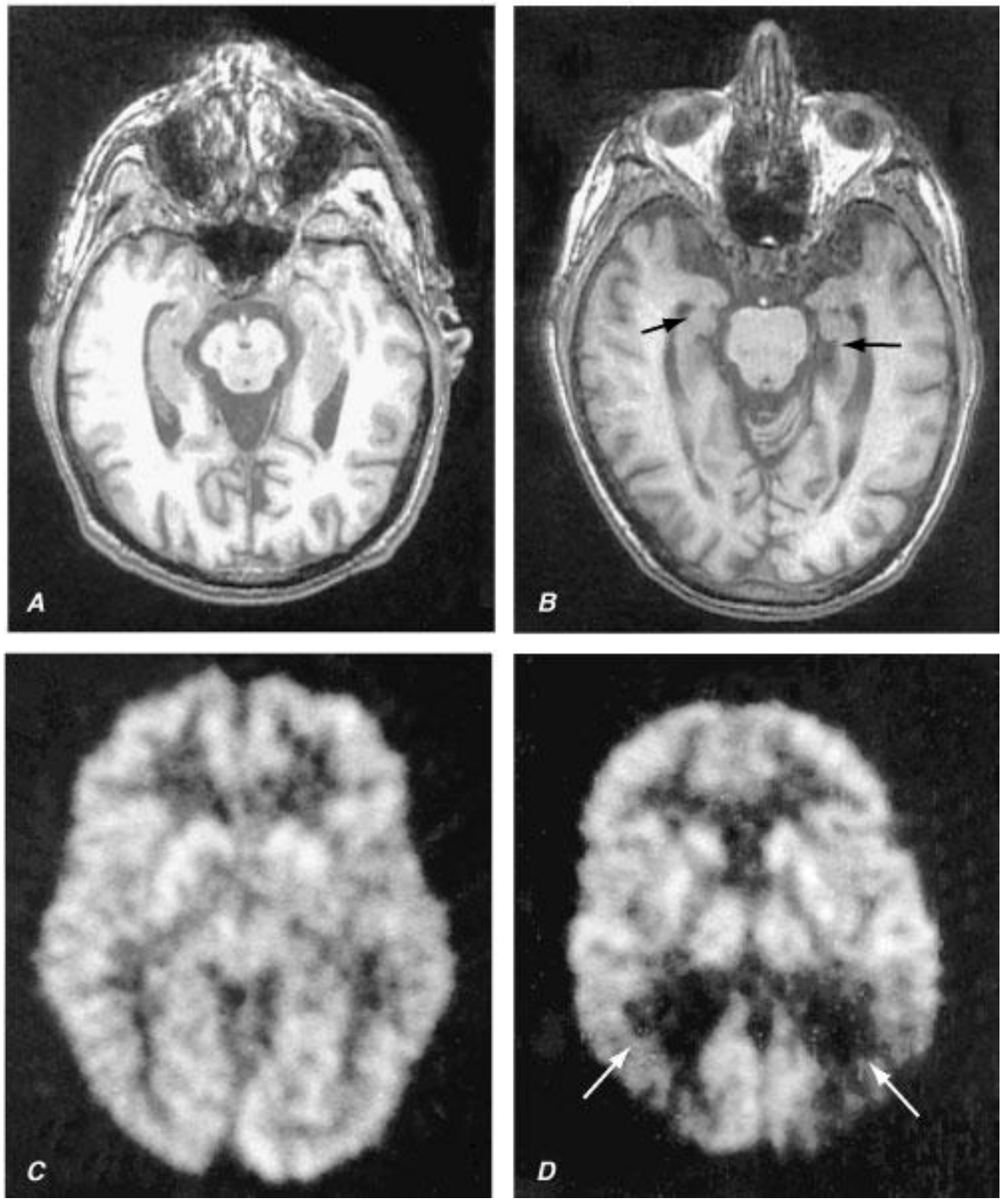
En las etapas tardías de la enfermedad algunas personas todavía caminan, pero vagan sin rumbo fijo. Se advierte pérdida del juicio, de la capacidad de razonamiento y cognitivas. Son frecuentes los delirios organizados, de tipo sencillo, que abarcan los de robo, infidelidad o identificación errónea. Alrededor de 10% de los individuos con AD terminan por mostrar el síndrome de Capgras y creen que su cuidador ha sido cambiado por un impostor. A diferencia de la DLB, en que el síndrome mencionado es una manifestación temprana, en la enfermedad de Alzheimer el síndrome emerge en etapa ulterior del trastorno. La pérdida de inhibiciones y la agresión pueden alternar con etapas de pasividad y retraimiento. Fácilmente se perturban los patrones de sueño y vigilia, y el vagabundeo nocturno se torna una situación difícil para los miembros de la familia. Algunos individuos muestran una marcha festinante, en que la rigidez muscular generalizada se acompaña de lentitud y torpeza de movimientos. El aspecto de los pacientes suele sugerir mal de Parkinson (cap. 351), pero rara vez tienen temblor. En la etapa final de AD la persona se torna rígida, muda, incontinente e inválida en la cama. Puede necesitar auxilio incluso en tareas muy sencillas como comer, vestirse y la limpieza de sus esfínteres después de defecar y orinar. Puede mostrar hiperactividad de reflejos tendinosos. A veces se observa espontáneamente movimientos mioclónicos (contracciones repentinas y breves de diversos músculos de todo el cuerpo) o en reacción a estimulación física o auditiva. El mioclono plantea la posibilidad de una prionopatía (cap. 362), pero la evolución de la AD es mucho más larga. También pueden observarse convulsiones generalizadas. A menudo la persona fallece por malnutrición, infecciones secundarias, émbolos pulmonares o una cardiopatía. La duración típica de AD es de ocho a 10 años, pero puede evolucionar en un lapso de uno a 25 años. Por razones desconocidas, algunas personas con AD tienen un deterioro constante en sus funciones, en tanto que otras tienen etapas de estabilidad duraderas sin deterioro grave.

Diagnóstico

En los comienzos de la enfermedad habrá que descartar otras causas de demencia (véase antes en este capítulo). Los estudios neuroimagenológicos (CT e MRI) no señalan un perfil específico y único de AD y pueden ser normales sus resultados en los comienzos de la enfermedad. Al evolucionar la AD, se advierte atrofia cortical difusa y las radiografías de MRI indican atrofia del hipocampo (fig. 350-2*A, B*). Los estudios de imagenología funcional en AD indican hipoperfusión o hipometabolismo

en la corteza temporoparietal posterior (fig. 350-2*C, D*). El EEG es normal o presenta una lentificación inespecífica. Son normales también los datos del estudio corriente de líquido cefalorraquídeo. El empleo del genotipo Apo épsilon en sangre se expone en "Consideraciones genéticas", en la página siguiente.

FIGURA 350-2.



Enfermedad de Alzheimer. Imágenes de resonancia magnética con relajación T1 axiles a través del mesencéfalo de un deportista de 86 años (*A*) y de un varón de 77 años (*B*) con enfermedad de Alzheimer. Se observa que los dos individuos muestran profundos surcos y dilatación leve de los ventrículos laterales. Sin embargo, ha disminuido el volumen del hipocampo del individuo con la enfermedad de Alzheimer (*flechas*), en comparación con el hipocampo "normal para su edad" del sujeto de mayor edad. Tomografía por emisión positrónica con fluorodesoxiglucosa de un testigo normal (*C*) y un individuo con la enfermedad de Alzheimer (*D*). Se advierte que la persona con la enfermedad mencionada tiene una menor actividad en los lóbulos parietales en ambos lados (*flechas*), un signo típico de este problema. (Imágenes por cortesía de *TF Budinger, University of California.*)

El deterioro progresivo y lento en la memoria y la orientación, los resultados normales de estudios de laboratorio y las imágenes de MR o CT que indican sólo atrofia difusa o con predominio posterior de corteza e hipocampo, sugieren fuertemente AD. El diagnóstico clínico de la enfermedad que se plantea después de la evaluación cuidadosa se confirma en la necropsia en casi 90% de las veces, y los casos mal diagnosticados suelen incluir alguno de los demás trastornos demenciales (cuadro 350-3).

Aspectos epidemiológicos

Los principales factores de riesgo de que surja AD son la ancianidad y el antecedente familiar positivo. La frecuencia de la enfermedad aumenta con cada decenio de la vida adulta y llega a 20 a 40% de la población a los 85 años de vida. El antecedente familiar positivo de demencia sugiere una causa genética de AD. Ser mujer también puede constituir un factor de riesgo independiente de la mayor longevidad de las mujeres. Algunas personas con AD tienen el antecedente de un traumatismo craneoencefálico con concusión, que al parecer constituye un factor relativamente pequeño de riesgo. La AD es más o menos común en grupos con un nivel académico menor, pero la enseñanza incluye la capacidad de resolver pruebas y se advierte que la AD afecta a personas de todos los niveles intelectuales. En un estudio se observó que la capacidad de expresar lenguaje escrito complejo en los comienzos de la vida adulta guardaba relación con un menor peligro de AD. Se ha achacado a innumerables factores ambientales que incluyen contaminación por aluminio, mercurio y virus, ser causas de AD, pero no se ha demostrado que intervengan de manera significativa. Los datos de algunas investigaciones sugieren que el uso de antiinflamatorios no esteroideos se acompaña de un menor peligro de AD, propuesta que no ha sido confirmada en grandes estudios prospectivos. Al parecer las enfermedades vasculares no constituyen causa directa de AD, pero la angiopatía amiloide puede culminar en infartos o hemorragias por isquemia. Se ha estudiado como posibles factores de riesgo de AD el incremento de los niveles de homocisteína y colesterol, la hipertensión y el ejercicio insuficiente.

Aspectos patológicos

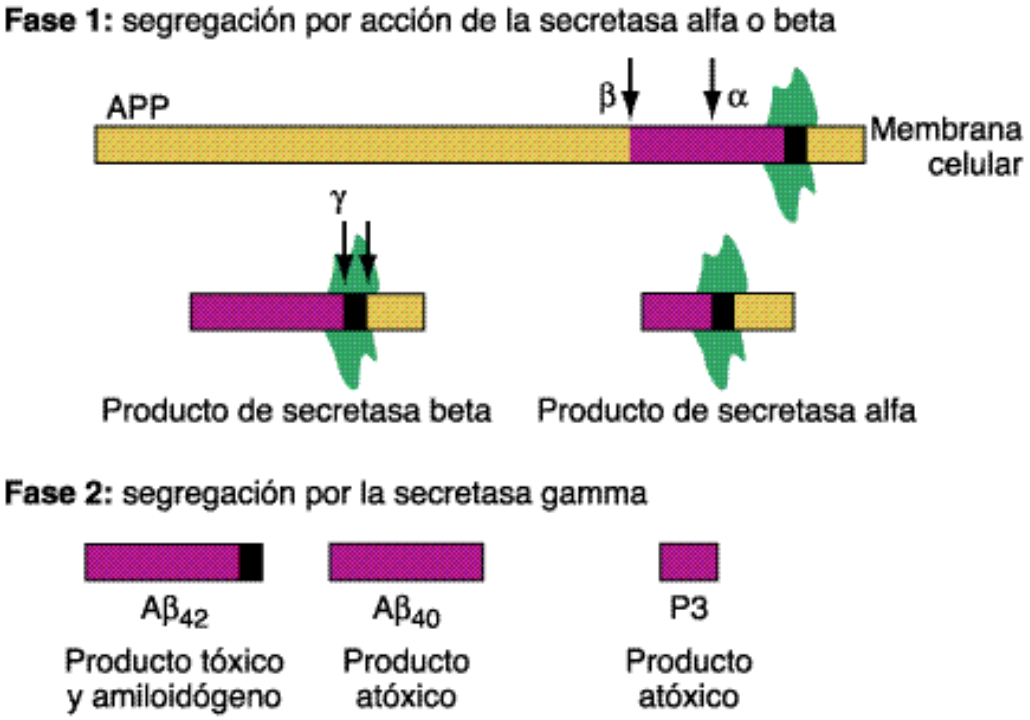
Las alteraciones histopatológicas más intensas por lo común aparecen en el hipocampo, la corteza temporal y el núcleo basal de Meynert (septum lateral). Los signos microscópicos más importantes son placas "seniles" neuríticas y NFT. Las lesiones mencionadas se acumulan en corto número en el envejecimiento normal del encéfalo, pero aparecen en cantidades excesivas en AD. Las placas

neuríticas contienen un "centro" que incluye amiloide Aβ, proteoglucanos, Apo ε4, antiquimiotripsina α_1 y otras proteínas. El amiloide Aβ es una proteína de 39 a 42 aminoácidos que se obtiene por procedimientos proteolíticos de una proteína transmembrana mayor, que es la proteína precursora de amiloide (*amyloid precursor protein*, APP), que posee actividad neurotrófica y neuroprotectora. Se desconoce la función normal del amiloide Aβ. Las fibrillas de amiloide soluble pudieran constituir el elemento patológico inicial en AD, que culmina en la formación de placas neuríticas. El centro de la placa está rodeado de restos de neuronas en degeneración, microglia y macrófagos. La acumulación de amiloide Aβ en arteriolas cerebrales, llamada *angiopatía por amiloide* puede ocasionar hemorragias en lóbulos cerebrales. La NFT está formada de neurofilamentos "prensados" que captan sales de plata, en el citoplasma neuronal, y que representan la proteína tau fosforilada anormalmente y que asume la forma de filamentos helicoidales en pares, en la microscopia electrónica. Tau es una proteína de microtúbulos que puede actuar en el ensamblado y estabilización de los microtúbulos que portan los organelos celulares, glucoproteínas y otros materiales importantes a través de la neurona. La variante hiperfosforilada de tau impide su unión a los microtúbulos. La AD también se acompaña de menores niveles de algunas proteínas y neurotransmisores en la corteza cerebral, en particular acetilcolina, su acetiltransferasa de colina (enzima sintética) y los receptores colinérgicos nicotínicos. La disminución del nivel de acetilcolina puede ser consecuencia de la degradación de neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert que establece proyecciones a muchas áreas de la corteza. Se observa también disminución de los niveles de noradrenalina en núcleos del tronco encefálico, como el *locus coeruleus*.

Consideraciones Genéticas

Se ha descubierto que algunos genes intervienen de manera importante en la patogenia de algunos casos de AD, cuando menos. El primero en ser identificado fue el gen *APP* en el cromosoma 21. Las mutaciones puntuales en tal gen producen AD dominante autosómica de comienzo temprano. La APP es una proteína transmembrana que más tarde es cambiada a unidades de menor tamaño que incluyen el amiloide Aβ que se deposita en las placas neuríticas. El péptido Aβ por lo común es producto de la degradación de la APP por las secretasas beta y gamma (fig. 350-3). Sólo se han identificado unas cuantas familias con mutaciones de *APP* que producen AD. Sin embargo, los adultos con trisomía 21 (síndrome de Down) que viven después de los 40 años siempre terminan por mostrar demencia progresiva sobreañadida a su retardo psíquico "original" y acompañada de los típicos cambios neuropatológicos de AD. Es probable que la "dosis adicional" del gen *APP* en el cromosoma 21 sea el elemento desencadenante de AD en personas adultas con síndrome de Down, y origina amiloide cerebral en cantidad excesiva.

FIGURA 350-3.



La proteína precursora de amiloide (*amyloid precursor protein,* APP) es catabolizada por las secretasas β, α y γ. Una fase inicial fundamental es la digestión por la secretasa beta (β-*secretase,* BASE) o alfa [ADAM10 o ADAM17 (TACE)] con la generación de productos de menor peso atóxicos. La segregación del producto de secretasa beta por parte de la secretasa gamma (fase 2) origina la aparición del péptido tóxico $A\beta_{42}$ o de la forma atóxica $A\beta_{40}$; la segregación del producto de secretasa alfa por secretasa gamma origina el péptido P3 atóxico. La producción excesiva de $A\beta_{42}$ es un elemento desencadenante básico de daño celular en la enfermedad de Alzheimer. En la actualidad la investigación respecto a dicho trastorno se orienta a elaborar terapias destinadas a disminuir la acumulación de $A\beta_{42}$, por parte de secretasas beta o gamma antagonistas; estimular la producción de secretasa alfa o eliminar $A\beta_{42}$ que se ha formado ya, y para ello utilizar anticuerpos específicos.

La investigación de grandes familias con AD multigeneracional permitió identificar dos genes de AD adicionales llamados las *presenilinas*. Presenilina-1 *(PS-1)* está en el cromosoma 14 y codifica una proteína llamada S182. Las mutaciones en dicho gen originan AD de comienzo temprano (comienza antes de los 60 años y a menudo antes de los 50) transmitida por un mecanismo autosómico dominante y fuertemente penetrante. En el gen *PS-1* se han identificado más de 50 mutaciones en las familias, con una gran heterogeneidad de raíces étnicas. Presenilina-2 (*PS-2*) está en el cromosoma 1 y codifica una proteína llamada STM2. Los dos genes (*PS-1* y *PS-2*) son muy homólogos y codifican proteínas similares, que en el comienzo al parecer tenían siete dominios transmembrana (de lo cual se acuñó la sigla *STM* [*seven transmembrane domains*]), pero estudios ulteriores han sugerido que los dominios son ocho y una novena región submembrana. S182 y STM2 son proteínas neuronales citoplásmicas expresadas ampliamente en todo el sistema nervioso. Muestran homología con una proteína de "citodestinación", sel 12, que aparece en el nematodo *Coenorhabditis elegans*. Las personas con mutaciones en dichos genes muestran mayores niveles plasmáticos del amiloide $A\beta_{42}$, y ello sugiere un vínculo posible entre las presenilinas y APP. Hay datos de que *PS-1* interviene en la degradación de la APP desde el sitio de la secretasa gamma y tal

función puede ser alterada por mutaciones en uno y otro genes (*PS-1* o *PS-2*). Hasta la fecha se ha probado que las mutaciones en *PS-1* son la causa más frecuente de AD familiar de comienzo temprano y abarca 40 a 70% de este síndrome relativamente raro. Las mutaciones en *PS-1* tienden a producir AD con una edad de comienzo más temprano (media, 45 años) y evolución más rápida y breve (duración media, seis a siete años), que la enfermedad causada por mutaciones en *PS-2* (media de comienzo, 53 años; duración 11 años). En algunos portadores de mutaciones de *PS-2* poco comunes, su demencia comienza después de los 70 años. Las mutaciones en las *presenilinas* rara vez intervienen en los casos esporádicos más comunes de AD de comienzo tardío que se observan en la población general. En la actualidad es posible a nivel de investigación estudiar el DNA de estas mutaciones poco frecuentes, de tal manera que se cuenta ya en el comercio con medios para el análisis mutacional de *PS-1*. Es factible que el resultado de tal prueba sea positivo sólo en los casos familiares de comienzo temprano de AD. Cualquier estudio de individuos asintomáticos "de riesgo" se hará solamente en el marco del consejo genético formal.

Un descubrimiento de gran importancia ha sido que el gen de *Apo épsilon* en el cromosoma 19 interviene en la patogenia de las formas familiar de comienzo tardío y esporádica de AD. El gen en cuestión interviene en el transporte de colesterol (cap. 335) y posee tres alelos, llamados 2, 3 y 4. El alelo Apo ε4 guarda un vínculo muy intenso con AD en la población general, que incluye los casos familiares esporádicos y de comienzo tardío. Poseen cuando menos un alelo ε4, 40 a 65% de los pacientes con AD, en comparación con 24 a 30% de personas blancas sin demencia. Sin embargo, muchos pacientes con AD no tienen el alelo ε4 y algunas personas que lo tienen quizá nunca muestren la enfermedad. Sin embargo, se advierte que el alelo Apo ε4, especialmente en el estado homocigoto 4/4, constituye un factor importante de riesgo de que surja AD. Al parecer actúa como un modificador de la edad de comienzo (que depende de la dosis) y el comienzo más temprano se ha vinculado con el estado homocigoto ε4/4. Apo épsilon pudiera intervenir en la eliminación del amiloide; la eliminación es muy poco eficiente en el caso de Apo ε4. Apo épsilon aparece en las placas de amiloide neuríticas de AD y pudiera intervenir en la formación de NFT, porque se liga a tau. Apo ε4 disminuye la proliferación neurítica en cultivos de neuronas del ganglio de la raíz dorsal, lo cual quizá denote una actividad nociva en la respuesta del encéfalo a lesiones. Por medio de PET se ha observado que algunos heterocigotos y homocigotos ε4 con funciones cognitivas normales muestran disminución del metabolismo de la corteza encefálica y ello sugiere posibles anormalidades presintomáticas compatibles con las etapas más tempranas de AD. Por último, hay datos que sugieren que el alelo ε2 pudiera tener función "protectora".

Los métodos de estudio de Apo épsilon no están indicados para servir como procedimientos predictivos de AD en personas normales. En individuos dementes que cumplen con los criterios clínicos de AD, detectar el alelo ε4 mejora la fiabilidad del diagnóstico; sin embargo, si no se le detecta ello no descarta la presencia de AD. Además, en todo sujeto con demencia, incluidos los que tienen el alelo ε4, se necesita buscar causas reversibles de su deficiencia cognitiva. El alelo ε4 no se vincula con FTD, DLB o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Es posible que en la enfermedad de Alzheimer intervengan más genes. Se han descrito genes que pudieran tener tal actividad, en los cromosomas 12 (macroglobulina alfa$_2$) y 10.

Tratamiento

La enfermedad de Alzheimer no es curable y por ello no existe algún fármaco totalmente eficaz. Se ha centrado la atención en el uso juicioso de inhibidores de colinesterasa; en el tratamiento sintomático de problemas conductuales, y en general, una relación de gran confianza (rapport) con el paciente, parientes y otros cuidadores.

En Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de tacrina (tetrahidroaminoacridina), donepezilo, rivastigmina y galantamina para tratar la AD. Se supone que actúan farmacológicamente al inhibir la colinesterasa, y como consecuencia, aumentan los niveles cerebrales de acetilcolina. Estudios comparativos indican que los inhibidores de colinesterasa mejoran las puntuaciones y el funcionamiento de los enfermos (emitidas por los cuidadores) y disminuyen la rapidez de deterioro en las valoraciones cognitivas en períodos incluso de tres años. El individuo promedio que recibe un compuesto anticolinesterásico conserva la puntuación MMSE a los 12 meses, en tanto que en el caso de los sujetos que recibieron placebo en el mismo lapso hubo una disminución de dos a tres puntos. Sin embargo, los compuestos en cuestión apenas tienen una eficacia pequeña, y en las etapas finales de la enfermedad su beneficio es pequeño o nulo. La tacrina es cara y puede tener efectos tóxicos en el hígado, y por ello rara vez se la emplea. El donepezilo no tiene tales efectos tóxicos y se puede administrar una vez al día (5 a 10 mg), lo cual constituye una ventaja respecto a los demás inhibidores de la colinesterasa.

Actualización--> Un estudio de pacientes con AD en estadios intermedios de la enfermedad mostró una reducción de la progresión tras un período de 28 semanas en aquellos tratados con memantina (20 mg/d), un antagonista del receptor NMDA. Como la memantina es bien tolerada, tiene relativamente pocos efectos secundarios y parece ser inocua cuando se toma en combinación con inhibidores de la colinesterasa, es una opción razonable en pacientes con AD. Sin embargo, el beneficio esperado es sólo modesto. Actualización-->

En un estudio prospectivo por observación el uso de la terapia de reemplazo de estrógeno al parecer protegió (alrededor de 50%) de la aparición de AD en mujeres. Los datos al parecer confirmaron los resultados de otros dos estudios más tempranos con testigos y casos. Sin embargo, en otra investigación prospectiva en que los testigos recibieron placebo, en que se valoró la combinación de estrógeno-progesterona en posmenopáusicas asintomáticas, al parecer aumentó la prevalencia de demencia. Los datos atemperaron profundamente el entusiasmo por las hormonoterapias para evitar la demencia. Como aspecto adicional, en el caso de AD establecida no se detectó beneficio alguno con los estrógenos.

En personas con AD moderadamente avanzada, en una investigación prospectiva con los antioxidantes selegilina (cap. 351), tocoferol alfa (vitamina E), o ambos, se observó que se retrasó el internamiento de los ancianos en asilos, y la evolución hasta la muerte. La vitamina E tiene

menos posibilidades de generar efectos tóxicos que la selegilina y es un producto barato; por tales razones, en muchos pacientes de AD las dosis usadas en el estudio fueron de 1 000 UI dos veces al día. Sin embargo, es posible que los efectos beneficiosos de la vitamina E sean magros.

En una investigación comparativa de un extracto de *Ginkgo biloba* se identificó moderada mejoría en la función cognitiva de personas con AD y demencia de origen vascular. Los datos deben ser confirmados antes de que se considere que *Ginkgo biloba* es un tratamiento eficaz contra la demencia, porque hubo un índice grande de "deserción" de participantes y no hubo mejoría en la escala de valoración del juicio (apreciación subjetiva) elaborada por el clínico.

Ha despertado enorme entusiasmo una estrategia que se basa en la vacunación contra la proteína Aβ. El procedimiento mencionado fue muy eficaz en los modelos de AD en ratones; hubo desaparición precisa de los depósitos de amiloide y se detuvo el deterioro de la esfera cognitiva. El mecanismo al parecer entraña la generación de anticuerpos contra Aβ que cruzan la barrera hematoencefálica y eliminan las placas neuríticas. Por desgracia, en los humanos esta investigación ocasionó en algunas personas vacunadas meningoencefalitis fatal. Están en fase de estudio las modificaciones de la vacuna.

Algunos estudios retrospectivos han sugerido que los antiinflamatorios no esteroideos y las estatinas (inhibidores de la reductasa de HMG-CoA) pueden proteger de la demencia. Están en marcha estudios prospectivos comparativos. También están en fase de evolución otros estudios del mismo tipo, diseñados para disminuir los niveles séricos de homocisteína, basados en datos epidemiológicos que revelaron el vínculo entre los mayores niveles de dicho aminoácido y la evolución de la demencia.

La depresión leve o moderada que es frecuente en las primeras etapas de la AD puede mejorar con los antidepresivos o los inhibidores de colinesterasa. Se usan frecuentemente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) por sus efectos anticolinérgicos adversos de menor grado. Las convulsiones generalizadas deben tratarse con un anticonvulsivo apropiado como la fenilhidantoína o la carbamazepina. En lo que toca al tratamiento de perturbaciones conductuales y sugerencias para los cuidadores, consúltese "Tratamiento sintomático general de la persona con demencia", más adelante en este capítulo.

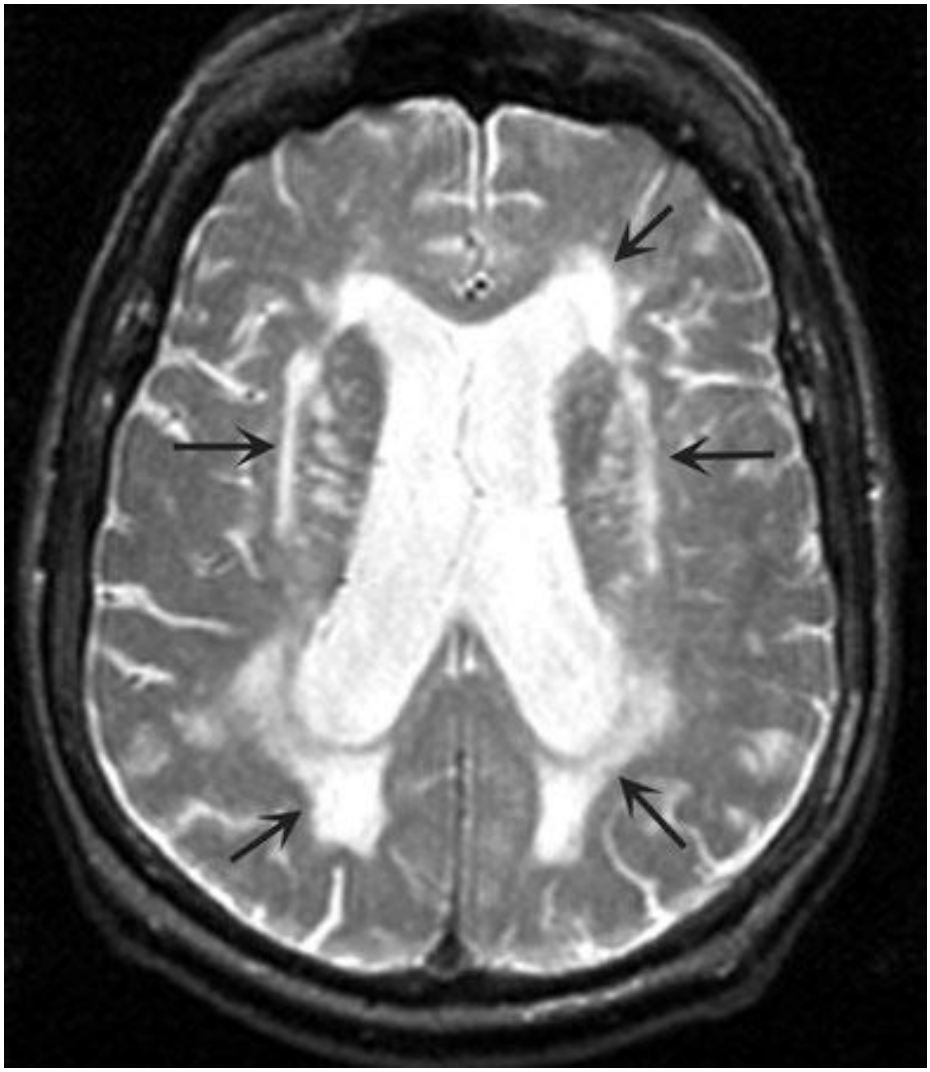
Demencia de origen vascular

La demencia que surge en las enfermedades cerebrovasculares se divide en dos categorías generales: la producida por múltiples infartos y el ataque difuso de la sustancia blanca (llamada también encefalopatía arteriosclerótica subcortical o enfermedad de Binswanger). Las enfermedades cerebrovasculares al parecer son la causa más común de demencia en Asia, que en Europa y Estados Unidos. Las personas que han tenido varios accidentes cerebrovasculares pueden al final mostrar déficit cognitivos crónicos, cuadro llamado a menudo *demencia por múltiples infartos*. Los accidentes en cuestión pueden ser grandes o pequeños (a veces lagunares) y por lo común abarcan varias regiones del encéfalo. La aparición de demencia al parecer depende en parte del volumen

total de corteza lesionada, pero también es más común en personas con lesiones del hemisferio izquierdo, sean cuales sean las perturbaciones que origina en el lenguaje. En forma típica, los pacientes relatan episodios definidos de deterioro súbito de las funciones nerviosas. Muchos individuos con demencia por múltiples infartos tienen el antecedente de hipertensión, diabetes, arteriopatía coronaria u otras manifestaciones de ateroesclerosis diseminada. En la exploración física por lo común se detectan déficit neurológicos focales como hemiparesia, reflejo unilateral de Babinski, algún defecto campimétrico visual o parálisis seudobulbar. La repetición de los accidentes cerebrovasculares hace que la evolución de la enfermedad sea sucesiva o gradual. Los estudios neuroimagenológicos muestran zonas múltiples de infarto. Sobre tal base, los datos de la anamnesis y los de estudios neuroimagenológicos son los que diferencian el cuadro anterior, de AD. Sin embargo, la AD y los infartos múltiples son frecuentes y a veces coexisten simultáneamente. Con el envejecimiento normal se acumula amiloide en los vasos cerebrales y así surge un cuadro llamado *angiopatía por amiloide cerebral del envejecimiento* (que no se acompaña de demencia) y que predispone a los ancianos a un accidente hemorrágico lobar. Los enfermos de AD con angiopatía por amiloide muestran mayor peligro de sufrir infarto cerebral.

Al practicar MRI en algunas personas con demencia se descubre que tienen anormalidades subcorticales bilaterales de la sustancia blanca, cuadro llamado *enfermedad difusa de sustancia blanca* (o leucoaraiosis), a menudo junto con infartos lagunares (fig. 350-4). El comienzo de la demencia puede ser insidioso y evolucionar con lentitud, signos que la diferencian de la demencia por múltiples infartos, aunque otros pacientes presentan un deterioro escalonado más típico de la demencia por infartos múltiples. Los síntomas iniciales son confusión leve, apatía, cambios de la personalidad, depresión, psicosis y déficit de la memoria o de ejecución. Más tarde surgen dificultades notables en el criterio o juicio personal y la orientación, y la persona termina por depender de sus semejantes para realizar actividades de la vida diaria. Es frecuente observar euforia, elación, depresión o comportamiento agresivo. En la misma persona pueden coexistir signos piramidales y cerebelosos. Cuando menos en la mitad de los pacientes surge algún trastorno de la marcha. En la fase avanzada de la enfermedad son frecuentes la incontinencia urinaria y la disartria, con otros signos seudobulbares o sin ellos (como disfagia, labilidad emocional). En un escaso número de pacientes se observan convulsiones y espasmos mioclónicos. El trastorno en cuestión es una microangiopatía por enfermedad oclusiva de las arterias y arteriolas finas cerebrales penetrantes. Los pacientes por lo común (no siempre) tienen el antecedente de hipertensión, pero cualquier enfermedad que origine estenosis de los vasos cerebrales finos pudiera ser el factor primario decisivo. Hay que utilizar con cautela el término *enfermedad de Binswanger*, porque no identifica realmente a una entidad específica y sola.

FIGURA 350-4.



Enfermedad difusa de sustancia blanca (de Binswanger). La imagen de resonancia magnética con tiempo de relajación T2 axil a través de los ventrículos laterales indica zonas múltiples de señales con gran intensidad anormal que abarcan la sustancia blanca periventricular y también la corona radiada y los núcleos lentiformes (*flechas*). La imagen anterior, a pesar de que se detecta en algunas personas con funciones intelectuales normales, es más notable en sujetos con demencia de origen vascular.

Se conoce como *arteriopatía autosómica dominante cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía* (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, CADASIL) a una forma que se hereda por mecanismos dominantes, en que hay ataque difuso de la sustancia blanca. En el cuadro clínico se observa demencia progresiva que aparece entre el quinto y el séptimo decenios en múltiples miembros de la familia, que también pueden tener el antecedente de jaqueca y accidentes cerebrovasculares repetitivos sin hipertensión. En la biopsia de piel se observan a veces los característicos cuerpos densos en la capa media de las arteriolas. La enfermedad es causada por mutaciones en el gen de la muesca 3 y en el comercio se cuenta con un estudio genético al respecto. Se desconoce la frecuencia del trastorno y no existe tratamiento alguno. En el comienzo, los trastornos mitocóndricos pueden asumir la forma de episodios similares a accidentes cerebrovasculares y de manera selectiva lesionar los ganglios basales o la corteza. Muchos de los pacientes de esa categoría muestran otros signos que sugieren un trastorno neurológico o generalizado como la oftalmoplejía, la degeneración retiniana, la sordera, la miopatía, la neuropatía o la diabetes. El diagnóstico es difícil, pero puede haber niveles

anormales de lactato y piruvato en el suero y particularmente en el líquido cefalorraquídeo, y los datos de biopsia del tejido afectado suelen confirmar el diagnóstico.

El tratamiento de la demencia de origen vascular puede orientarse a las causas primarias, hipertensión, ateroesclerosis y diabetes. Es probable que no se recupere la función cognitiva perdida, aunque es frecuente que surjan fluctuaciones y períodos de mejoría. Al parecer son útiles los compuestos anticolinesterásicos como en el caso de AD (véase antes en este capítulo). Actualización--> Los anticolinesterásicos y el antagonista del NMDA memantina parecen ser útiles, como en la AD (véase más arriba). <--Actualización

Demencia frontotemporal y cuadros similares

Demencia frontotemporal (FTD)

El cuadro en cuestión suele comenzar entre los 50 y los 70 años de vida y en el grupo de pacientes su prevalencia puede ser similar a la de la AD. Afecta por igual a varones y mujeres. A diferencia de la AD, predominan los síntomas conductuales de las etapas iniciales de FTD. La FTD puede ser esporádica o familiar. La heterogeneidad clínica del trastorno es notable; los pacientes muestran combinaciones de signos como desinhibición, demencia, apraxia, parkinsonismo y enfermedad de motoneuronas. En muchas familias con el mecanismo autosómico dominante de herencia se han observado mutaciones en el gen tau del cromosoma 17; en otros, la demencia ha sido vinculada con el cromosoma mencionado, pero no incluye a tau. En otras familias más se ha establecido un vínculo de los cromosomas 3 y 9 con demencia frontotemporal.

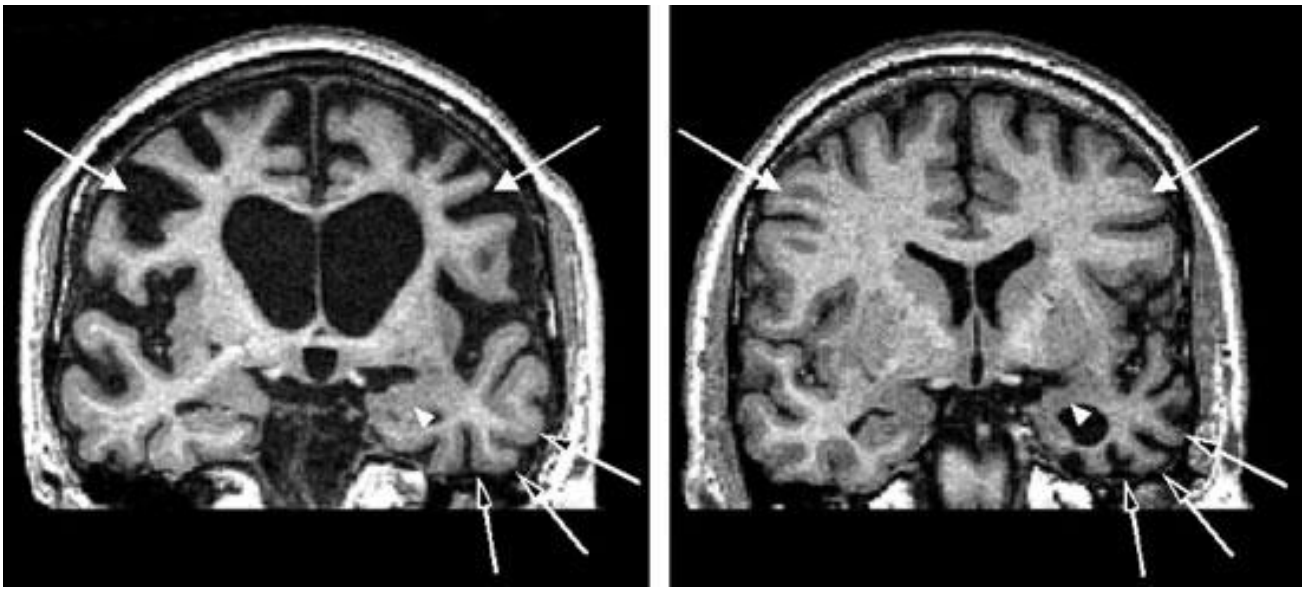
Los síntomas tempranos incluyen anormalidades cognitivas, conductuales y a veces motoras, lo que refleja la degeneración de las regiones frontal y temporal anteriores, de ganglios basales y motoneuronas. Las manifestaciones cognitivas iniciales en forma típica no afectan la memoria, e incluyen planificación, criterios personales (juicio) o lenguaje. Suelen surgir decisiones equivocadas en negocios, dificultad para organizar planes de trabajo y déficit del habla y el lenguaje. A menudo hay perturbación grave de la introspección. Entre los déficit conductuales frecuentes y que acompañan a la FTD están apatía, desinhibición, incremento ponderal, fetichismo en cuanto a alimentos, compulsiones y euforia.

Los datos que se detectan directamente en el enfermo dependen de la localización anatómica del trastorno. El cuadro inicial en el caso de demencia frontal izquierda asimétrica incluye afasias no fluyentes, en tanto que la degeneración del lóbulo temporal anterior izquierdo se caracteriza por "desaparición" de palabras y conceptos vinculados con el lenguaje (demencia semántica). Los enfermos no fluyentes rápidamente evolucionan hasta llegar al mutismo, en tanto que los que tienen demencia semántica presentan signos de agnosia visual con pérdida de la capacidad de reconocer caras, objetos y palabras (cap. 23). En fases tardías de la enfermedad siguen siendo normales funciones como copiar, calcular y usar redes electrónicas (navegar). Estos cuadros iniciales del hemisferio izquierdo en casos de FTD han sido llamados *afasia progresiva primaria*. A diferencia de ello, los sujetos con demencia frontal o temporal derecha muestran alteraciones

profundas en su conducta social y predominan alteraciones como pérdida de la empatía, desinhibición y comportamientos antisociales. En casi todos los individuos con FTD están relativamente conservadas las capacidades de memoria y visuoespaciales. Hay una superposición notable entre FTD y PSP, CBD y enfermedad de motoneurona; son frecuentes alteraciones como oftalmoplejía, distonía, alteraciones de la deglución y fasciculaciones al aparecer FTD, o surgen en el curso de la enfermedad.

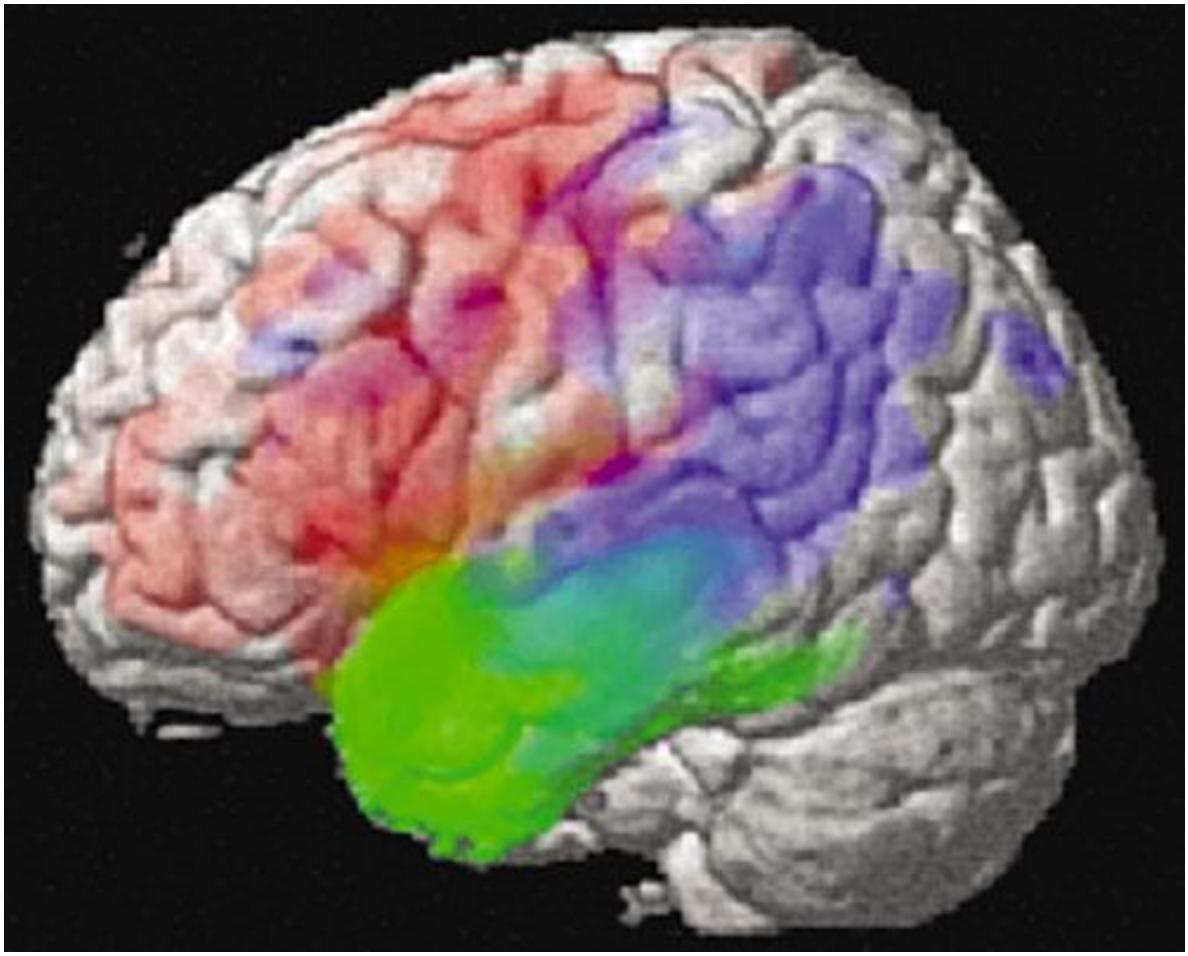
El signo anatómico característico de FTD es la atrofia intensa de los lóbulos temporal, frontal, o de ambos, que se identifica en los estudios neuroimagenológicos (figs. 350-5 y 350-6). La atrofia a veces es extraordinariamente asimétrica. Diversas alteraciones se han vinculado con el síndrome clínico. Los signos microscópicos más constantes incluyen gliosis y pérdida neuronal y en muchos casos las neuronas están turgentes o asumen forma de "balón" y contienen inclusiones citoplásmicas que en gran parte de los casos, muestra la presencia de tau en las tinciones. Dichos cúmulos a veces se asemejan a los que aparecen en PSP y CBD; se acepta que tau interviene importantemente en la patogenia de los tres cuadros. La patogenia de muchos casos de tipo familiar depende de la ganancia tóxica de función vinculada con tau y se supone que interviene también en casos esporádicos. Por último, muchos pacientes no tienen inclusiones celulares y las alteraciones no son intensas y las únicas manifestaciones de la enfermedad son gliosis frontal y temporal, cambios vacuolares y desaparición de neuronas. Alrededor de 80% de los pacientes de FTD muestran ataque de los ganglios basales en la necropsia y 15% terminan por mostrar enfermedad de motoneurona, lo cual denota el carácter multidiseminado del trastorno. En muchos enfermos se advierte pérdida de las neuronas serotoninérgicas y glutamatérgicas. A diferencia de la AD, hay conservación relativa del sistema colinérgico en la demencia frontotemporal.

FIGURA 350-5.



Demencia frontotemporal (FTD). Cortes coronales de MRI de un sujeto con FTD predominantemente frontal (*izquierda*) y otro con ataque predominantemente temporal (*derecha*). En FTD predominantemente frontal hay notable atrofia de las circunvoluciones frontales (*flechas blancas*), que afecta en particular la región frontal derecha; se observa también el adelgazamiento del cuerpo calloso por arriba de los ventrículos laterales. El cuadro inicial incluyó desinhibición y comportamiento antisocial. En el sujeto con predominio de ataque temporal, se advierte intensa atrofia del lóbulo temporal izquierdo (*flechas abiertas*) y las amígdalas (*puntas blancas de flecha*); el cuadro inicial en este caso fue de afasia progresiva. (Imágenes por cortesía de *H Rosen and G Schauer, University of California at San Francisco.*)

FIGURA 350-6.



Análisis morfométrico basado en voxeles (*voxel-based morphometry,* VBM) en que se advierten perfiles diferentes de atrofia encefálica en la variante frontal de la demencia frontotemporal (rojo), la variante frontotemporal de la demencia recién mencionada (verde) y la enfermedad de Alzheimer (azul). La técnica en este caso permite comparar los volúmenes de sustancia gris en MRI, entre grupos de sujetos. (Imagen por cortesía de *Marilu Gorno-Tempini, University of California at San Francisco.*)

Desde el punto de vista histórico la *enfermedad de Pick* fue descrita como un trastorno degenerativo progresivo de la neocorteza frontal y temporal anterior, acompañado de inclusiones intracelulares (*cuerpos de Pick*), que son identificables (tinción positiva) con colorantes argénticos (argirófilos) y tau. Sin embargo, muchas de las inclusiones tau-positivas en casos de FTD no son identificables con los colorantes argénticos. La nomenclatura de los pacientes ha seguido siendo controvertida, pero se usa cada vez más el término *FTD* para todo individuo con degeneraciones frontotemporales, en tanto que el término de enfermedad de Pick se utiliza para clasificar sobre

bases histopatológicas al subgrupo de individuos con FTD que muestra en la necropsia cuerpos de Pick.

Es muy grande la carga que imponen los pacientes de FTD a quienes los cuidan. El tratamiento es sintomático y no se dispone de terapias que lentifiquen la evolución del trastorno o mejoren los síntomas cognitivos. Muchos de los comportamientos que acompañan a la FTD como depresión, hiperoralidad, compulsiones e irritabilidad mejoran a veces con antidepresivos que modifican la serotonina. La coexistencia con trastornos motores obliga a utilizar con gran cuidado los antipsicóticos, que a veces exacerban el problema.

Parálisis supranuclear progresiva (PSP)

La PSP es una enfermedad degenerativa que suele comenzar con caídas y una paresia de la mirada vertical, de tipo supranuclear, y evoluciona hasta llegar a la rigidez simétrica y la demencia. En forma característica se advierte postura rígida e inestable con hiperextensión del cuello y marcha lenta, así como caídas frecuentes. En los comienzos de la enfermedad, las personas tienen dificultad en la visión descendente y pierden el nistagmo óptico cinético vertical cuando se mueve hacia abajo una "diana". Los individuos pueden tener limitación extrema de los movimientos oculares voluntarios, pero no pierden los reflejos oculocefálicos (maniobra de cabeza de muñeca); por lo mencionado, el trastorno cinético ocular es de nivel supranuclear. Las caídas frecuentes, inexplicadas y a veces impresionantes, suelen ser consecuencia de una combinación de rigidez axil, imposibilidad de mirar hacia abajo y juicio equivocado. La demencia es similar a la FTD e incluye apatía, disfunción frontal/directiva, juicio o criterio deficientes, lentificación de los procesos ideatorios, trastornos de la fluidez verbal y dificultad con actos seriados y con el cambio de una tarea a otra. Los déficit cognitivos comentados por lo común se advierten en el momento en que surge la enfermedad y suelen aparecer antes del síndrome motor.

La PSP suele confundirse con la enfermedad de Parkinson. La demencia se identifica en alrededor de 20% de las personas con la enfermedad recién mencionada, y suele ser consecuencia de DLB. Además, los síndromes conductuales observados con DLB difieren de los que surgen en la PSP (véase más adelante en este capítulo). La aparición de demencia en la persona con enfermedad de Parkinson es más factible cuando la persona envejece, hay mayor intensidad de los signos extrapiramidales, la enfermedad dura largo tiempo, y cuando surja también depresión. En los estudios imagenológicos del encéfalo por lo común se identifica atrofia cortical. En el cuadro neuropatológico puede haber cambios de Alzheimer en la corteza (placas de amiloide y NFT), cuerpos de Lewy como inclusiones neuronales en la sustancia negra y la corteza, y ningún cambio microscópico específico, salvo la gliosis y la desaparición de neuronas. → ***La PSP y la enfermedad de Parkinson se exponen en detalle en el capítulo 351.***

Degeneración basal cortical (CBD)

La CBD es una enfermedad demencial de evolución lenta que en forma típica surge en el comienzo con rigidez unilateral, distonía y apraxia de un brazo y mano que a veces recibe el nombre de

"mano extraña o no propia". Al final el trastorno afecta ambos lados e incluye disartria, lentitud de la marcha, temblor de acción y demencia. → ***La CBD se expone en detalle en el capítulo 351.***

Demencia con cuerpos de Lewy

El síndrome en cuestión se caracteriza por alucinaciones visuales, parkinsonismo, fluctuación del estado de alerta y caídas. La demencia puede surgir antes que el cuadro de parkinsonismo o después de él. La DLB aparece originalmente a veces en un sujeto con enfermedad de Parkinson de vieja fecha, sin deficiencias cognitivas, que poco a poco termina por mostrar demencia acompañada de alucinaciones visuales, parkinsonismo y fluctuación del estado de alerta. En otros pacientes, antes del parkinsonismo surgen demencia y un síndrome neuropsiquiátrico. Los individuos con DLB son susceptibles de presentar perturbaciones metabólicas y en algunos de ellos la manifestación original de la enfermedad es el delirio, desencadenado a menudo por una infección u otra perturbación de tipo generalizado. El delirio inducido por L-dopa recetada contra síntomas parkinsonianos atribuidos a enfermedad de Parkinson pudiera ser la manifestación inicial que oriente hacia el diagnóstico preciso de DLB. Incluso sin los elementos desencadenantes, las fluctuaciones pueden ser intensas en personas con DLB, y surgir en forma episódica períodos de confusión intercalados con intervalos lúcidos. Sin embargo, a pesar del perfil fluctuante, los signos clínicos persisten por largo tiempo, a diferencia del delirio, que muestra resolución una vez que se corrige o elimina el factor desencadenante primario. En la esfera cognitiva la memoria en sujetos con DLB tiende a ser relativamente mejor aunque sus déficit visuoespaciales son más intensos en comparación con personas con enfermedad de Alzheimer.

El signo neuropatológico característico es la presencia de cuerpos de Lewy en la corteza, la amígdala, la corteza del cíngulo y la sustancia negra. Los cuerpos en cuestión son inclusiones citoplásmicas intraneuronales que captan el colorante a base de ácido peryódico de Schiff (PAS) y ubicuina (*ubiquitin*). Están compuestos de neurofilamentos rectos de 7 a 20 nm de longitud y a su alrededor, material amorfo. Se les identifica gracias a los anticuerpos contra proteínas fosforiladas y no fosforiladas de neurofilamentos, la presencia de ubicuina y de una proteína presináptica llamada sinucleína alfa. Por costumbre los cuerpos de Lewy aparecen en la sustancia negra de individuos con enfermedad de Parkinson idiopática. En muchos pacientes de DLB se identifica un profundo déficit colinérgico y pudiera ser el factor que explique las fluctuaciones y las alucinaciones visuales que ellos presentan. En individuos sin otros signos patológicos se conoce al trastorno como *enfermedad difusa de cuerpos de Lewy*. En sujetos cuyo encéfalo también contiene cantidades excesivas de placas de amiloide y NFT, el cuadro recibe el nombre de *variante de cuerpos de Lewy de AD*. No hay consenso en cuanto al número de cuerpos de Lewy que deben estar presentes para corroborar el diagnóstico, pero el diagnóstico definido obliga a que se tenga confirmación histopatológica. En la necropsia, 10 a 30% de los sujetos dementes tienen cuerpos de Lewy en la corteza encefálica.

Ante la "superposición" de AD y el déficit colinérgico en DLB, pueden ser útiles los compuestos anticolinesterásicos. También son provechosos los programas de ejercicio para llevar al máximo la

función motora de los pacientes. A menudo se necesitan los antidepresivos para combatir síndromes de depresión que acompañan a la DLB. En ocasiones se requiere de psicóticos atípicos en dosis pequeñas para aplacar las psicosis, aunque incluso con tal nivel de dosis pueden intensificarse los síndromes extrapiramidales, que en raras ocasiones pueden ser letales. Como destacamos, las personas con DLB son extraordinariamente sensibles a fármacos dopaminérgicos, y por ello hay que ajustar con gran cautela sus dosis; la tolerabilidad puede mejorar por el empleo concomitante de inhibidores de colinesterasa.

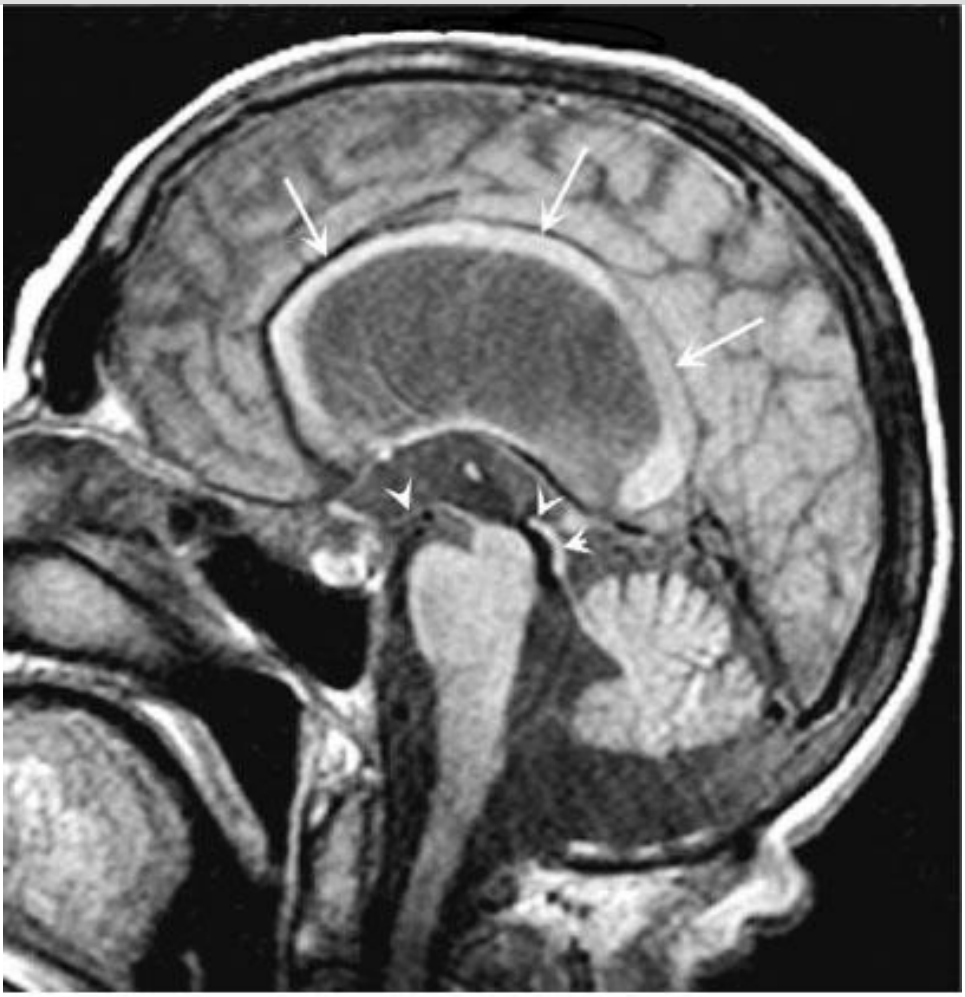
Otras causas de demencia

La *enfermedad de Huntington* (*Huntington's disease*, HD) (cap. 351) es un trastorno encefálico degenerativo, autosómico dominante. El elemento fundamental en que se basa el método diagnóstico que se hace en sangre para identificar el gen de la enfermedad, es la expansión repetitiva de DNA (repetición CAG) del gen que codifica la huntingtina en el cromosoma 4. Los signos definitorios clínicos son corea, perturbaciones conductuales y trastornos frontales/directivos. La enfermedad suele comenzar entre el cuarto o el quinto decenio de la vida, pero hay límites muy amplios en la fecha de comienzo y a veces se observa desde la niñez hasta después de los 70 años. La memoria a menudo se deteriora sólo en etapas ulteriores de la enfermedad, pero desde la fases iniciales puede haber deficiencia grave en la atención, el criterio personal (juicio), percepción consciente y funciones directivas. Es frecuente observar depresión, apatía, retraimiento social, irritabilidad y desinhibición intermitente. También se detectan a veces delirios organizados y comportamiento obsesivo-compulsivo. En forma típica la enfermedad dura unos 15 años, pero tal lapso es muy variable. No se cuenta con tratamiento específico, pero a veces mejoran parcialmente con fenotiazinas, haloperidol o benzodiazepinas los movimientos adventicios y los cambios conductuales. Los hijos de adultos asintomáticos en peligro de mostrar HD deben recibir consejo genético cuidadoso antes de practicar pruebas de DNA, porque un resultado positivo puede tener graves consecuencias emocionales y sociales.

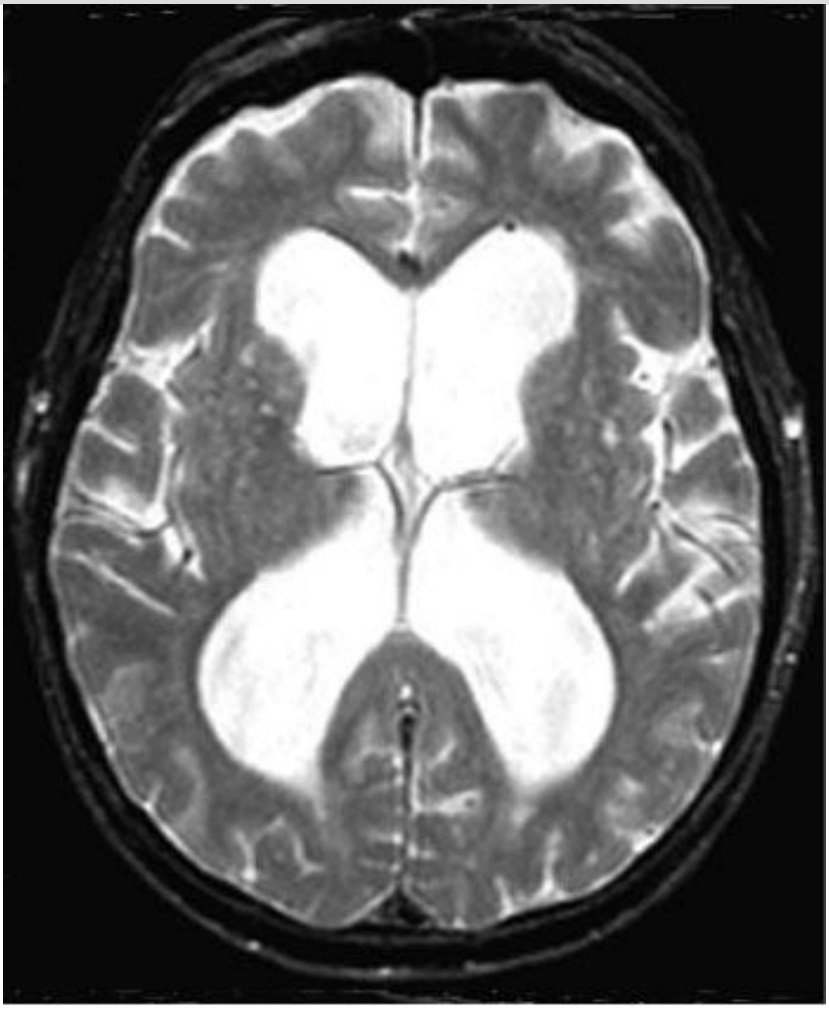
La *hidrocefalia normotensa* (*normal-pressure hydrocephalus*, NPH) es un síndrome relativamente poco frecuente que incluye marcha anormal (atáxica o apráxica), demencia (por lo común leve a moderada) e incontinencia urinaria. Desde el punto de vista histórico muchas personas que han sido tratadas como pacientes de NPH sufrían otras demencias, en particular AD, demencia por infartos múltiples y DLB. Los signos neuroimagenológicos en NPH son los de hidrocefalia comunicante con libre tránsito por el acueducto de Silvio (fig. 350-7). En muchos casos se identifica edema periventricular. Los signos observados en la punción lumbar incluyen presión de abertura dentro de la zona más alta de lo normal y datos normales de proteínas, concentraciones de glucosa y número de células en dicho líquido. Se supone que la NPH es causada por obstrucción en el flujo normal del LCR por la convexidad cerebral y un retraso en la absorción en el sistema venoso. La naturaleza indolente del trastorno hace que se agranden los ventrículos laterales, aunque hay un incremento relativamente pequeño en la tensión del LCR. Es probable que haya estiramiento y distorsión de los fascículos de sustancia blanca en la corona radiada, aunque no se ha precisado la

causa fisiológica exacta del síndrome clínico. Algunos individuos tienen el antecedente de trastornos que originaron cicatrices en la meninge de la base del cráneo (que bloquearon la corriente ascendente del LCR), como meningitis, hemorragia subaracnoidea y traumatismo craneoencefálico, en lo pasado. Otros que tienen hidrocefalia congénita de vieja fecha pero asintomática en la vida adulta pueden comenzar a mostrar deterioro de la marcha o de la memoria, que son tomadas equivocadamente por NPH; en tales pacientes, el acueducto de Silvio es pequeño, a diferencia de lo observado en individuos con NPH. A diferencia de lo observado en la AD, el paciente de NPH muestra una perturbación temprana y notable de la marcha y ninguna manifestación de atrofia cortical o del hipocampo en los estudios neuroimagenológicos. Se han hecho intentos para utilizar investigaciones especiales para mejorar el diagnóstico de NPH y anticipar los buenos resultados de derivaciones ventriculares; incluyen la cisternografía con radionúclidos (que muestra un retraso en la absorción de LCR sobre la convexidad encefálica) y otros intentos de la medición seriada y modificaciones en la dinámica del flujo del LCR. Ninguna de las técnicas ha sido específica o siempre útil. Después de la punción lumbar (o de punciones seriadas) con extracción de 30 ml de LCR o más se advierte una mejoría transitoria en la marcha o la esfera cognitiva, pero tal signo no anticipa de manera fiable que se producirá mejoría después de la derivación. Alrededor de 30 a 50% de pacientes identificados como poseedores de NPH, después del diagnóstico preciso mostrarán mejoría con alguna técnica de derivación ventricular. La marcha mejora más que la memoria. Es frecuente que la mejoría sea transitoria y breve. Es importante escoger con gran cuidado para tal operación a los pacientes, porque entre las complicaciones sabidas de tal técnica están el hematoma y la infección subdurales.

FIGURA 350-7.



A



B

Hidrocefalia normotensa. *A.* Imagen sagital de resonancia magnética con tiempo de relajación T1, en que se observa dilatación del ventrículo lateral y estiramiento del cuerpo calloso (*flechas*), depresión del suelo del tercer ventrículo (*punta de flecha única*) y agrandamiento del acueducto (*dobles puntas de flecha*). Se identifica la dilatación difusa de los ventrículos lateral, tercero y cuarto, con libre tránsito por el acueducto, situación típica de la hidrocefalia comunicante. *B.* Las imágenes axiles de MR con tiempo de relajación T2 muestran dilatación de los ventrículos laterales, sin atrofia cortical generalizada. En este caso se lograron buenos resultados con una derivación ventriculoperitoneal.

Las *prionopatías* (enfermedades por priones) como la de Creutzfeldt-Jakob (CJD) son trastornos de evolución rápida que se acompañan de demencia, signos corticales focales, rigidez y mioclono. La rapidez con que evolucionan tales enfermedades no es el signo que caracteriza a la enfermedad de Alzheimer, de tal forma que por lo común es bastante notable la diferencia entre los dos trastornos. La CBD y la DLB evolucionan con mayor rapidez que la AD y se acompañan de notables trastornos cinéticos, y por ello existe una mayor posibilidad de ser tomadas erróneamente por enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Entre los signos diagnósticos característicos de la CJD están las descargas periódicas anormales en EEG y las alteraciones en la corteza y los ganglios basales observados en la resonancia magnética por difusión. → ***Las prionopatías se exponen en detalle en el capítulo 362.***

La demencia a veces acompaña al alcoholismo crónico (cap. 372) y puede ser consecuencia de la malnutrición acompañante, en particular de vitaminas B y en especial tiamina. Sin embargo,

también pueden dañar al cerebro otros efectos poco identificados de la ingestión de alcohol por largo tiempo. Se ha notificado principalmente en italianos varones que beben vino tinto (enfermedad de Marchiafava-Bignami), un síndrome raro de demencia y convulsiones con degeneración del cuerpo calloso.

La *deficiencia de tiamina* (*vitamina* B_1) origina encefalopatía de Wernicke (cap. 258). El cuadro inicial se observa en una persona malnutrida (a menudo alcohólica aunque no obligadamente) que muestra confusión, ataxia y diplopía por oftalmoplejía. La deficiencia de tiamina daña el tálamo, los cuerpos mamilares, la zona de la línea media del cerebelo, la sustancia gris periacueductal en el mesencéfalo y los nervios periféricos. El daño de las regiones talámicas dorsomediales guarda una relación más directa con la pérdida de la memoria. La administración inmediata de tiamina por vía parenteral puede revertir la enfermedad si se emprende en los primeros días de haber comenzado los síntomas. Sin embargo, la deficiencia duradera y no tratada de la vitamina puede ocasionar un síndrome de demencia/amnesia irreversible llamado de *Korsakoff*. En él, el individuo no recuerda información nueva a pesar de que son normales su memoria inmediata, su lapso de atención y el nivel de conciencia. Hay deterioro grave de la memoria de hechos nuevos, en tanto que queda relativamente intacta la memoria de todo lo ocurrido antes de la enfermedad. Los individuos muestran confusión fácilmente, se desorientan y no recuerdan información nueva, salvo un intervalo muy breve. En forma superficial pudieran entablar conversaciones, entretener, realizar tareas simples y cumplir órdenes inmediatas. La confabulación es frecuente, aunque no siempre aparece, y puede dar origen a declaraciones y detalles erróneos. No existe tratamiento específico porque la deficiencia antigua ha originado daño irreversible de los núcleos talámicos mediales y los cuerpos mamilares. La atrofia de dichos cuerpos se identifica a veces en MRI de alta resolución (fig. 258-6).

La *deficiencia de vitamina* B_{12}, como se observa en la anemia perniciosa, origina anemia macrocítica y también lesiona al sistema nervioso (caps. 92 y 356). En la esfera neurológica, más a menudo origina un síndrome de médula espinal (mielopatía) en que hay ataque de las columnas posteriores (pérdida del sentido de posición y vibratorio), y fascículos corticoespinales (hiperactividad de reflejos tendinosos, con respuestas de Babinski); también lesiones de nervios periféricos y origina pérdida sensitiva con hiporreflexia tendinosa. La lesión de fibras mielínicas encefálicas también puede causar demencia. No se ha identificado el mecanismo del daño neurológico, pero pudiera depender de una deficiencia de *S*-adenosilmetionina (necesaria para la metilación de los fosfolípidos de mielina), por una menor actividad de la sintasa de metionina o acumulación de metilmalonato, homocisteína y propionato, de modo que sirven como sustratos anormales para la síntesis de ácidos grasos en la mielina. Los signos neurológicos de deficiencia de vitamina B_{12} por lo común provienen de la anemia macrocítica, aunque en ocasiones acaecen en su ausencia. La administración parenteral de vitamina B_{12} interrumpe la evolución de la enfermedad si se emprende a muy breve plazo, pero no cabe esperar que se reparen los daños avanzados en el sistema nervioso.

La *deficiencia de ácido nicotínico* (*pelagra*) se acompaña de una erupción cutánea en las zonas expuestas a la luz solar, glositis y estomatitis del ángulo de la boca (cap. 61). La deficiencia intensa de ácido nicotínico en la alimentación, junto con la de otras vitaminas del complejo B como la piridoxina, puede originar paraparesia espástica, neuropatía periférica, fatiga, irritabilidad y demencia. El síndrome mencionado se ha observado en prisioneros de guerra y en campos de concentración. Los niveles séricos bajos de ácido fólico al parecer constituyen un "índice" aproximado de la malnutrición, pero no se ha corroborado que la deficiencia sola de folato sea una causa específica de demencia.

Las *infecciones* del SNC por lo común originan delirio y otros síndromes neurológicos agudos (cap. 258). Sin embargo, algunas infecciones crónicas de dicho sistema, en particular las que incluyen meningitis crónica (cap. 361), pueden originar un cuadro de demencia. Hay que sospechar la posibilidad de que exista meningitis infecciosa crónica en toda persona que tiene como manifestación inicial una demencia o un síndrome conductual, y que también muestra cefalea, meningismo, neuropatía de pares craneales, radiculopatía o ambas entidades patológicas. Entre 20 y 30% de los individuos en las etapas avanzadas de la infección por VIH, presentan demencia (cap. 173); sus signos más notables comprenden retardo psicomotor, apatía y deficiencias de la memoria; todo ello puede ser consecuencia de infecciones secundarias por oportunistas, pero también puede ser causada por infección directa de las neuronas del sistema nervioso central por el virus mencionado. Antes de contar con los antibióticos, la neurosífilis (cap. 153) era una causa frecuente de demencia; en la actualidad no es común, pero a veces se le detecta en personas con múltiples compañeros sexuales. Los cambios característicos de LCR incluyen pleocitosis, mayor nivel de proteínas y una prueba positiva de VDRL (Veneral Disease Research Laboratory).

Las *neoplasias primarias y metastásicas* del SNC (cap. 358) por lo común originan signos neurológicos focales y convulsiones, y no demencia. Sin embargo, si el tumor comienza a proliferar en los lóbulos frontal o temporal, las manifestaciones iniciales pueden ser pérdida de la memoria o cambios conductuales. Recibe el nombre de *encefalitis límbica* (cap. 87), un síndrome paraneoplásico de demencia vinculado con carcinoma oculto (a menudo cáncer microcelular y pulmonar); en el síndrome en cuestión, surgen confusión, agitación, convulsiones, memoria deficiente, trastornos cinéticos y demencia, junto con una neuropatía sensitiva.

El *trastorno convulsivo no epiléptico* puede ser el punto de partida de un síndrome de confusión, perturbación de la conciencia y balbuceo al hablar. A menudo se sospecha la presencia de un trastorno psiquiátrico, pero en el EEG se advierten las descargas convulsivas. En caso de reaparecer o persistir el cuadro puede ser llamado *estado epiléptico parcial complejo*. Las perturbaciones en el área cognitiva suelen mejorar con los anticonvulsivos. El trastorno quizá provino de accidentes cerebrovasculares o traumatismo craneoencefálico de poca monta, en épocas pasadas; algunos casos son idiopáticos.

Es importante conocer las enfermedades generalizadas que de manera indirecta afectan el encéfalo y producen confusión o demencia crónica. Entre tales enfermedades están hipotiroidismo; vasculitis

y afección de hígado, riñones o pulmones. La encefalopatía de tipo hepático puede comenzar por irritabilidad y confusión y evolucionar lentamente hasta llegar a la agitación, la letargia y el coma (cap. 258).

La *vasculitis aislada del SNC* (vasculitis granulomatosa del SNC) (caps. 306 y 349) ocasionalmente origina una encefalopatía crónica con confusión, desorientación y disminución de la conciencia. La cefalea es común y a veces surgen accidentes cerebrovasculares y neuropatías de pares craneales. Los datos de estudios imagenológicos del encéfalo pueden ser normales o anormales, de manera inespecífica. Los estudios del LCR indican pleocitosis leve o un incremento pequeño en el nivel de proteínas. La angiografía cerebral suele mostrar estenosis multifocal y angostamiento de los vasos. Unos cuantos pacientes muestran sólo ataque de vasos finos que no se identifica en la angiografía. La imagen angiográfica es inespecífica y puede ser remedada por la ateroesclerosis, la infección y otras causas de vasculopatías. La biopsia de encéfalo o meninges indica arterias anormales con proliferación de células del endotelio e infiltrados de mononucleares. El pronóstico suele ser insatisfactorio; sin embargo, a veces el cuadro muestra remisión espontánea. Algunos enfermos mejoran con glucocorticoides o quimioterapia.

La *exposición a metales por largo tiempo* puede originar un síndrome demencial. El elemento básico para el diagnóstico es identificar el antecedente de exposición en el sitio de trabajo, el hogar o incluso como consecuencia de una técnica médica como la diálisis. La intoxicación crónica por plomo puede asumir en el comienzo la forma de fatiga, depresión y confusión, y acompañarse a veces de dolor abdominal episódico y de neuropatía periférica. Según algunas notificaciones, es causada por porcelana inadecuadamente cocida al fuego. En las encías aparecen líneas grises "plúmbicas". Por lo regular hay anemia con moteado basófilo de los eritrocitos. El cuadro inicial puede asemejarse al de la porfiria intermitente aguda, que incluye mayores niveles de porfirinas en la orina como resultado de la inhibición de la deshidrasa de ácido aminolevulínico delta. El tratamiento incluye la administración de quelantes como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). La intoxicación crónica por mercurio origina demencia, neuropatía periférica, ataxia y un estado trémulo que a veces evoluciona hasta la coreoatetosis. La intoxicación crónica por arsénico origina a veces confusión y pérdida de memoria, que se acompaña de náuseas, pérdida ponderal, neuropatía periférica, hiperpigmentación y exfoliación de la piel y líneas blancas transversas en las uñas de los dedos (líneas de Mee). El tratamiento incluye quelantes como el dimercaprol (BAL). La intoxicación por aluminio ha sido el cuadro mejor documentado en el síndrome de demencia por diálisis, en que el agua utilizada durante dicha técnica (en riñones) estaba contaminada con cantidades excesivas de aluminio. Se observó después una encefalopatía progresiva, acompañada de confusión, afasia, pérdida de memoria, agitación y más tarde letargia y estupor. Fue frecuente observar detención del habla y espasmos mioclónicos y se acompañaron de cambios EEG intensos y generalizados. El trastorno ha sido eliminado con el uso de agua desionizada en la diálisis.

El *traumatismo craneoencefálico recurrente* en boxeadores profesionales puede culminar en demencia que también recibe el nombre de *demencia pugilística*. Los síntomas pueden ser

progresivos y aparecer en etapa tardía de la carrera del boxeador e incluso mucho después de haberse retirado del oficio. La intensidad del cuadro guarda relación con la duración de la carrera del boxeador y el número de golpes recibidos en la cabeza. En los comienzos se observa un cambio de la personalidad, acompañado de inestabilidad social y a veces paranoia y delirios organizados. Más adelante la pérdida de la memoria evoluciona hasta la demencia completa, que suele acompañarse de signos parkinsonianos y ataxia o temblor "de intención". En la necropsia se observan cambios en la corteza cerebral semejantes a los presentes en AD, aunque en NFT por lo común son más notables que las placas de amiloide (que por lo regular son difusas y no neuríticas). También puede haber desaparición de neuronas en la sustancia negra. El hematoma subdural (cap. 357) a veces se acompaña de demencia, a menudo en el marco de atrofia cortical primaria por cuadros como AD o enfermedad de Huntington. En estos últimos casos la evacuación del hematoma no modificará el proceso degenerativo básico.

La *amnesia global transitoria* (*transient global amnesia*, TGA) se caracteriza por un déficit episódico y grave de la memoria, de comienzo repentino, que suele aparecer en individuos mayores de 50 años. A menudo, la pérdida de la memoria surge dentro del marco de un estímulo emocional o el ejercicio físico. En el ataque la persona está alerta y comunicativa, su función cognitiva general al parecer está intacta y no se observan otros signos o síntomas del sistema nervioso. La persona puede parecer "confundida" y preguntar repetidas veces sobre hechos presentes. Después de unas horas reaparece su capacidad de almacenar nuevos recuerdos y todo regresa a la normalidad sin que haya recuerdos del período del ataque. A menudo no se identifica una causa, pero se ha dicho que participan entidades como enfermedad cerebrovascular, epilepsia (7% en un estudio), jaqueca o arritmias cardíacas. En la revisión de 277 individuos con TGA atendidos en la Clínica Mayo se identificó el antecedente de jaqueca en 14% y de enfermedad cerebrovascular en 11% de ellos, pero tales trastornos no guardaron una relación cronológica con los episodios de TGA. En promedio, 25% de los enfermos mostraron ataques recurrentes, pero no estuvieron expuestos a un mayor riesgo de presentar nuevos accidentes cerebrovasculares. Se han notificado casos raros de pérdida permanente de la memoria después de un comienzo repentino, que por lo común denotó la aparición de un infarto por isquemia de los núcleos del hipocampo o talámicos mediales en ambos lados.

El *complejo de ALS/Parkinson/demencia* de Guam es una enfermedad degenerativa rara que se ha observado en nativos de la etnia Chamorro en la isla de Guam. Puede haber cualquier combinación de signos parkinsonianos, demencia y enfermedad de motoneuronas. Los signos histopatológicos más característicos incluyen la presencia de NFT en neuronas en degeneración de la corteza y la sustancia negra, y la desaparición de motoneuronas en la médula espinal. Los datos epidemiológicos refuerzan la posibilidad de que provenga de un factor ambiental como sería la exposición a una neurotoxina, con un largo período de latencia. Una "neurotoxina posible" interesante aunque no confirmada estaría en las semillas de la palma falsa que los habitantes de Guam usan tradicionalmente para hacer harina. La frecuencia del síndrome ALS ha disminuido en

Guam, pero persiste la enfermedad demencial con rigidez.

Las leucodistrofias que comienzan en la vida adulta, las enfermedades de depósito neuronal y otros trastornos genéticos rara vez causan demencia en etapas ulteriores de la vida. La leucodistrofia metacromática del adulto (deficiencia de arilsulfatasa A) puede aparecer en la forma de demencia vinculada con grandes lesiones de la sustancia blanca frontal. Se han notificado cuadros de adrenoleucodistrofia del adulto y en ellos es frecuente que haya ataque de la sustancia blanca de la médula y de cordones posteriores; ello se ha diagnosticado por medición de ácidos de cadenas mediana y larga (cap. 356). Las cerebrolipofucsinosis neuronales son un grupo genéticamente heterogéneo de trastornos que se acompañan de mioclono, convulsiones y demencia progresivas. El diagnóstico se hace al detectar inclusiones curvilíneas en el interior de leucocitos o tejido neuronal.

La *amnesia psicógena* que abarca recuerdos personalmente importantes es frecuente, aunque no se ha dilucidado si es consecuencia de la decisión deliberada de evitar recuerdos desagradables, o de la represión inconsciente. La amnesia de hechos específicos más a menudo surge después de delitos violentos como homicidio de un pariente cercano o amigo, o de abuso sexual. Aparece también en situaciones de intoxicación por drogas o alcohol y ocasionalmente, en casos de esquizofrenia. La amnesia psicógena más duradera se observa en estados de fuga que también a menudo surgen después de estrés emocional profundo. La persona con el estado de fuga repentinamente pierde su identidad personal y puede vagabundear lejos de su hogar. A diferencia de la amnesia orgánica, los estados de fuga conllevan amnesia de la identidad personal y de los hechos íntimamente vinculados con el pasado de la persona. Al mismo tiempo, se conservan recuerdos de otros hechos recientes y la capacidad de aprender y utilizar información nueva. Los episodios por lo común duran horas o días y a veces semanas o meses, en tanto la persona asume una nueva identidad. Una vez recuperado el enfermo, no recuerda el período de la fuga. En muy raras ocasiones la pérdida selectiva de datos autobiográficos representa una lesión focal de áreas encefálicas que intervienen en las funciones mencionadas.

Las *enfermedades psiquiátricas* pueden remedar la demencia. Los individuos con depresión profunda pueden tener aspecto de dementes, fenómeno llamado *seudodemencia*. La memoria y el idioma por lo común están intactos, cuando se les evalúa cuidadosamente en sujetos deprimidos, y la perturbación notable de la memoria por lo regular sugiere alguna demencia primaria incluso si el individuo sufre depresión. El sujeto con seudodemencia puede sentirse confundido y no realizar tareas corrientes. Los síntomas del sistema vegetativo son frecuentes, como insomnio, adinamia, anorexia y preocupación por las funciones intestinales. El cuadro suele comenzar en forma repentina y el entorno psicosocial puede sugerir algunas de las causas notables para que surja la depresión. Estos pacientes mejoran con el tratamiento de su depresión. Por lo común no es difícil diferenciar la esquizofrenia de la demencia, pero en ocasiones tal diferenciación es problemática. La edad de comienzo de la esquizofrenia suele ser más temprana (segundo y tercer decenios) que en el caso de muchas de las enfermedades demenciales, y se acompaña de memoria intacta. Los delirios organizados y las alucinaciones de la esquizofrenia por lo común son más complejos y raros que los de la demencia. Algunos esquizofrénicos crónicos terminan por mostrar una demencia

progresiva inexplicada, a finales de su vida que no guarda relación con AD. Por lo contrario, FTD, HD, demencia de origen vascular, DLB, AD o leucoencefalopatía pueden comenzar con signos similares a los de la esquizofrenia y originar el diagnóstico erróneo de un trastorno psiquiátrico. La edad de comienzo ulterior, la presencia de déficit notables en pruebas que valoran la esfera cognitiva y los datos neuroimagenológicos se orientan hacia un cuadro degenerativo. La pérdida de la memoria también puede ser parte de una reacción de conversión. En tal situación, el enfermo se queja amargamente de la pérdida de su memoria, pero los estudios cuidadosos de la función cognitiva no confirman tales déficit o demuestran perfiles incongruentes o poco comunes de problemas cognitivos. El comportamiento y las respuestas "equivocadas" del paciente a preguntas suelen denotar que las entiende y sabe la respuesta correcta.

La obnubilación de la conciencia por el consumo de drogas o medicamentos a largo plazo, estos últimos recetados frecuentemente por médicos, es causa importante de demencia. Sedantes, tranquilizantes y analgésicos usados para combatir insomnio, dolor, ansiedad o agitación pueden originar confusión, pérdida de memoria y letargia, en particular en los ancianos. Interrumpir el uso del medicamento nocivo suele mejorar las funciones psíquicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento sintomático general de la persona con demencia

Los objetivos principales del tratamiento son eliminar las causas corregibles de la demencia y brindar comodidad y apoyo al enfermo y a quienes lo cuidan. Suele ser beneficiosa la eliminación de fármacos sedantes o que menoscaban las funciones intelectuales, y los medicamentos con esas características. Si se observa depresión y no demencia, la primera debe ser tratada intensivamente. Los sujetos con enfermedades degenerativas también pueden sufrir depresión y ese "segmento" de su trastorno puede mejorar con antidepresivos. Es recomendable usar aquellos fármacos de ese tipo que tienen escasos efectos adversos en la esfera cognitiva, como los SSRI (cap. 371). Se usan los anticonvulsivos para eliminar las convulsiones.

Es difícil tratar trastornos como agitación, alucinaciones, delirios y confusión. Los problemas conductuales mencionados constituyen un motivo importante para internar a las personas en asilos o en instituciones para atención a largo plazo. Antes de emprender farmacoterapia contra tales comportamientos, habrá que identificar factores ambientales o metabólicos que puedan ser modificables. Hambre, falta de ejercicio, odontalgia, estreñimiento, infecciones de vías urinarias o toxicidad de fármacos representan factores de corrección fácil que pueden ser tratados sin medicamentos psicoactivos. Entre los fármacos que pueden aplacar la agitación y el insomnio sin empeorar la demencia están el haloperidol (0.5 a 2 mg), la trazodona, la buspirona o el propranolol en dosis bajas. Los antipsicóticos atípicos nuevos que incluyen risperidona, olanzapina y quetiapina se han utilizado con frecuencia cada vez mayor en sujetos con conductas difíciles. Si los pacientes no mejoran con ellos, conviene no caer en el error de incrementar las dosis o utilizar anticolinérgicos o sedantes (como los barbitúricos o las benzodiazepinas). Los estudios comparativos (escasos) que confrontan fármacos con intervenciones conductuales en el tratamiento de la agitación sugieren que las dos estrategias son eficaces. Sin embargo, a menudo no se cuenta con el tratamiento conductual cuidadoso y diario sin fármacos, de tal forma que se necesita recurrir a ellos. En ocasiones la apatía, las alucinaciones visuales u otros síntomas psiquiátricos mejoran con los inhibidores de colinesterasa, y de este modo no son necesarias otras terapéuticas.

Se ha demostrado que una estrategia proactiva disminuye la aparición de delirio en individuos hospitalizados; incluye orientación frecuente, actividades de la esfera cognitiva, medidas para incitar el sueño, medidas para mejorar la visión y la audición y la corrección de la deshidratación.

La terapia conductual no farmacológica es importante en el tratamiento de la demencia. El objetivo

primario es hacer que el individuo demente se sienta cómodo, sin complicaciones y seguro. Elementos auxiliares de la memoria como libretas de anotaciones, listas y otras formas gráficas de recordatorio diario suelen ser útiles. También es útil insistir en las actividades corrientes diarias de la familia, tareas breves, caminatas y ejercicios físicos simples. Para muchos sujetos dementes la memoria de hechos es peor que la de actividades corrientes, y aun así pueden ser capaces de participar en actividades físicas "recordadas" como marcha, jugar bolos, bailar y jugar golf. Los individuos dementes por lo común objetan perder el control de tareas conocidas como conducir vehículos, cocinar y conducir sus finanzas. Los intentos de auxilio o colaboración pueden toparse con elementos disuasorios como quejas, depresión o ira. A veces son inútiles las respuestas hostiles por parte del cuidador y en ocasiones, dañinas. En estas situaciones se obtienen respuestas más productivas con la explicación, la tranquilización verbal, la distracción y las afirmaciones tranquilas. Al final, terceros se ocuparán de asuntos como los financieros y la conducción de vehículos, y la persona lo aceptará y se ajustará. La seguridad es un punto importante que incluye además de la conducción de vehículos, el cuidado del entorno de la cocina, el baño y la alcoba para dormir. Las áreas en cuestión deben ser vigiladas, supervisadas y se harán en la forma más segura posible. Llevar a una persona a un asilo, un centro de auxilio o una institución de retiro, inicialmente agrava la confusión y la agitación. Para facilitar el proceso será útil repetidas veces dar tranquilización verbal, reorientación y la presentación cuidadosa al nuevo personal. También se obtienen beneficios importantes con la planeación de actividades que disfrutará el paciente. Se prestará también atención a las frustraciones y depresión por parte de parientes y cuidadores. Es frecuente que los cuidadores sientan culpa y gran cansancio, que culmina a menudo en internamiento del paciente en un asilo. Los parientes suelen sentirse abrumados e inermes y a veces desahogan sus frustraciones en el enfermo, entre sí y en el personal asistencial. Hay que instar a los cuidadores a que hagan uso de instituciones de cuidado diurno y lapsos de descanso. La enseñanza y el consejo en cuanto a la demencia son importantes. En Estados Unidos pueden ser muy útiles los grupos de apoyo a nivel local y nacional como Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Boeve BF et al: Current management of sleep disturbances in dementia: Curr Neurol Neurosci Rep 2:169, 2002 [PMID: 11898484]

Heji A et al: Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 73:390, 2002

Actualización--> Langa KM et al: Mixed dementia. Emerging concepts and therapeutic implications. JAMA 292:(23)2901, 2004. <--Actualización [PMID: 15598922]

Reisberg B et al: Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 348:1333, 2003 [PMID: 12672860]

Rosen HJ et al: Utility of clinical criteria in differentiating frontotemporal lobar degeneration (FTLD) from AD. Neurology 58:1608, 2002 [PMID: 12058087]

Shumaker SA et al: Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. JAMA 289:2651, 2003 [PMID: 12771112]

Vermeer SE et al: Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med 348:1215, 2003 [PMID: 12660385]

Memory Loss and Dementia (General)

Bennett DA, Wilson RS, Scheinder JA et al: Natural history of mild cognitive impairment in older persons. Neurology 59:198–205, 2002

Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormick W, McCurry SM, Larson EB: Progression to dementia in patients with isolated memory loss. Lancet 349:763, 1998

Bretsky P, Guralnik JM, Launer L et al: The role of APOE-ε4 in longitudinal cognitive decline: MacArthur studies of successful aging. Neurology 60:1077–1081, 2003

Carlson DL, Fleming KC, Smith GE, Evans JM: Management of dementia-related behavioral disturbances: A nonpharmacologic approach. Mayo Clin Proc 70:1108, 1995 [PMID: 7475342]

Chong JY, Rowland LP, Utiger RD: Hashimoto encephalopathy: Syndrome or myth? Arch Neurol 60:164–171, 2003

Clarke R, Smith AD, Jobst KA et al: Folate, vitamin B_{12}, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. Arch Neurol 55:1449–1455, 1998

Collie A, Maruff P, Shafiq-Antonacci R et al: Memory decline in healthy older people: implications for identifying mild cognitive impairment. Neurology 56:1533–1538, 2001

Doody RS, Stevens JC, Beck C et al: Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Review of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 56:1154–1166, 2001

Ebly E, Parhad IM, Hogan DB, Fung TS: Prevalence and types of dementia in the very old: Results from the Canadian study of health and aging. Neurology 44:1593, 1994 [PMID: 7936280]

Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M et al: Subacute combined degeneration: Clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry 65:822–827, 1998

Hodges JR, Warlow CP: Syndromes of transient amnesia: Toward a classification. A study of 153 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 53:834, 1990 [PMID: 2266362]

Inouye S, Bogardus T, Charpentier P et al: A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. N Engl J Med 340:669, 1999 [PMID: 10053175]

Kandel ER et al: The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. Science 294:1030–1038, 2001

Kaye J: Diagnostic challenges in dementia. Neurology 51(Suppl 1):S45, 1998

Knopman DS, Dekosky ST, Cummings JL et al: Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 56:1143–1153, 2001

Landrigan PJ, Todd AC: Lead poisoning. West J Med 161:153, 1994 [PMID: 7941534]

Lopez OL, Becker JT, Wisniewski S, Saxton J, Kaufer DI, DeKosky ST: Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 72:310–4, 2002

Mantamadiotis T, Lemberger T, Bleckmann SC et al: Distruption of CREB function in brain leads to neurodegeneration. Nat Genetic 31:47–54, 2002

Milner B, Squire LR, Kandel ER: Cognitive neuroscience and study of memory. Neuron 20:445, 1998 [PMID: 9539121]

Ojemann GA, Schoenfield-McNeill J, Corina DP: Anatomic subdivisions in human temporal cortical neuronal activity related to recent verbal memory. Nat Neurosci 5:64–71, 2002

Petersen RC, Doody R, Kurz A et al: Current concepts in mild cognitive impairments. Arch Neurol 58:1985–1992, 2001

Piccini C, Bracco L, Amaducci L: Treatable and reversible dementias: An update. J Neurol Sci 153:172, 1998 [PMID: 9511876]

Siu AL: Screening for dementia and investigating its causes. Ann Intern Med 115:172, 1998

Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morris JC: Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. Neurology 59:1034–41, 2002

Tabert MH, Albert SM, Borukhova-Milov L et al: Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: Prediction of AD. Neurology 58:758–764, 2002

Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ et al: The mini-mental state examination in general medical practice: Clinical utility and acceptance. Mayo Clin Proc 71:829–837, 1996

Truelsen T, Thudium D, Gronbaek M: Amount and type of alcohol and risk of dementia: The Copenhagen City heart study. Neurology 59:1313–1319, 2002

Tuokko H, Frerichs R, Graham J et al: Five-year follow-up of cognitive impairment with no dementia. Arch Neurol 60:577–582, 2003

Alzheimer's Disease

Borson S, Raskind MA: Clinical features and pharmacologic treatment of behavioral symptoms of Alzheimer's disease. Neurology 48 (Suppl 6):S17, 1997

Brookmeyer R, Corrada MM, Curriero FC et al: Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. Arch Neurol 59:1764–1767, 2002

Carlson MC, Zandi PP, Plassman BL et al: Hormone replacement therapy and reduced cognitive decline in older women: The Cache County Study. Neurology 57:2210–2216, 2001

Daly E, Zaitchik D, Copeland M et al: Predicting conversion to Alzheimer's disease using standardized clinical information. Arch Neurol 57:675–680, 2000

Farlow M, Anand R, Messina J et al: A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. Eur Neurol 44:236–241, 2000

Feldman H, Gauthier S, Hecker J et al: A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. Neurology 57:613–320, 2001

Green RC, Cupples LA, Go R et al: Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. JAMA 287:329–336, 2002

Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A et al: Improved discrimination of AD patients using β-amyloid$_{(1-42)}$ and tau levels in CSF. Neurology 52:1555, 1999 [PMID: 10331678]

In 'T Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. N Engl J Med 345:1515–1521, 2001

Lim A, Tsuang D, Kukull W et al: Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. J Am Geriatr Soc 47:564–569, 1999

Mayeux R, Saunders A, Shea S et al: Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. N Engl J Med 338:506, 1998 [PMID: 9468467]

Morris JC, Storandt M, Miller P et al: Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. Arch Neurol 58:397–405, 2001

Nicoll JAR, Wilkinson D, Holmes C et al: Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid- peptide: A case report. Nature, online March 17, 2003

Peskind ER: Pharmacologic approaches to cognitive deficits in Alzheimer's disease. J Clin Psychiatry 59 (Suppl 9):22–27, 1998

Raskind MA, Peskind ER, Wessel T et al: Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trail with a 6-month extension. Neurology 54:2261–2268, 2000

Sano M, Ernesto C, Thomas R et al: A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. N Engl J Med 336:1216, 1997 [PMID: 9110909]

Simons M, Schwärzler F, Lütjohann D et al: Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Ann Neurol 52:346–350, 2002

Yaffe K, Krueger K, Sarkar S et al: Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. N Engl Med 344:1207–1213, 2001

Zandi PP, Anthony JC, Hayden KM et al: Reduced incidence of AD with NSAID but not H_2 receptor antagonists: The Cache County Study. Neurology 59:880–886, 2002

Vascular Dementia

Chui HC, Mack W, Jackson JE et al: Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: A multicenter study of comparability and interrater reliability. Arch Neurol 57:191–196, 2000

Dichgans M, Mayer M, Uttner I: The phenotypic spectrum of CADASIL: Clinical findings in 102 cases. Ann Neurol 44:731, 1998 [PMID: 9818928]

Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF et al: Vascular dementia in a population-based autopsy study. Arch Neurol 60:569–575, 2003

Schneider JA, Wilson RS, Cochran EJ et al: Relation of cerebral infarctions to dementia and cognitive function in older persons. Neurology 60:1082–1088, 2003

Pick's Disease and Frontotemporal Dementia

Boeve BF, Maraganore DM, Parisi JE et al: Corticobasal degeneration and frontotemporal dementia presentations in a kindred with nonspecific histopathology. Dement Geriatr Cogn Disord 13:80–90, 2002

Kertesz A, Martinez-Lage P, Davidson W, Munoz DG: The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. Neurology 55:1368–75, 2000

Mendez MF, Cherrier M, Perryman KM et al: Frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease: Differential cognitive features. Neurology 47:1189, 1996 [PMID: 8909428]

Neary D, Snowden JS, Gustafson L et al: Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 51:1546–1554, 1998

Rascovsky K, Salmon D, Galasko D et al: Cognitive profiles differ in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and AD. Neurology 58:1801–1808, 2002

Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K et al: The prevalence of frontotemporal dementia. Neurology 58:1615–1621, 2002

Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP et al: Common and differing patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. Neurology 58:198–208, 2002

Snowden JS, Neary D, Mann D et al: *Fronto-Temporal Lobar Degeneration: Fronto-Temporal Dementia, Progressive Aphasia, Semantic Dementia*. New York, Churchill Livingstone, 1996

Lewy Body Disease

Ballard C, O'Brien J, Gray A, et al: Attention and fluctuating attention in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. Arch Neurol 58:977–982, 2001

Holh U, Tiraboschi P, Hansen LA et al: Diagnostic accuracy of dementia with Lewy bodies. Arch Neurol 57:347–351, 2000

McKeith IG, Fairbairn AF, Bothwell RA et al: An evaluation of the predictive validity and inter-rater reliability of clinical diagnostic criteria for senile dementia of Lewy body type. Neurology 44:872, 1994 [PMID: 8190290]

Mega MS, Masterman DL, Benson DF, et al: Dementia with Lewy bodies: Reliability and validity of clinical and pathologic criteria. Neurology 47:1403, 1996 [PMID: 8960718]

Minoshima S, Foster NL, Sima AAF et al: Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: Cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. Ann Neurol 50:358–365, 2001

Stern Y, Jacobs D, Goldman J et al: An investigation of clinical correlates of Lewy bodies in autopsy-proven Alzheimer disease. Arch Neurol 58:460–465, 2001

Normal-Pressure Hydrocephalus

Bergschneider M, Peacock WJ, Mazziotta JC et al: Beneficial effect of siphoning in treatment of adult hydrocephalus. Arch Neurol 56:1124, 1999

Golomb J, deLeon MJ, George AE, et al: Hippocampal atrophy correlates with severe cognitive impairment in elderly patients with suspected normal pressure hydrocephalus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57:590, 1994 [PMID: 8201330]

Golomb J, Wisoff J, Miller DC et al: Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: Prevalence and shunt response. J Neurol Neurosurg Psychiatry 68:778–781, 2000

Hurley RA, Bradley WG, Latifi HT et al: Normal pressure hydrocephalus: Significance of MRI in a potentially treatable dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 11:297–298, 1999

Oi S, Shimoda M, Shibata M et al: Pathophysiology of long-standing overt ventriculomegaly in adults. J Neurosurg 92:933–940, 2000

Pleasure SJ: Ventricular volume and transmural pressure gradient in normal pressure hydrocephalus. Arch Neurol 56:1199–1200, 1999

Raftopoulos C, Deleval J, Chaskis C et al: Cognitive recovery in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A prospective study. Neurosurgery 35:397, 1994 [PMID: 7528358]

Vanneste JAL: Three decades of normal pressure hydrocephalus: Are we wiser now? J Neurol Neurosurg Psychiatry 57:1021, 1994 [PMID: 8089664]

Other Degenerative Dementias

Almqvist EW, Bloch M, Brinkman R, Craufurd D, Hayden MR: A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. Am J Hum Genet 64:1293, 1999 [PMID: 10205260]

Goetz CG, Leurgans S, Lang AE et al: Progression of gait, speech and swallowing deficits in progressive supranuclear palsy. Neurology 60:917–922, 2003

Hof PR, Nimchinsky EA, Buee-Scherrer V: Amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of Guam: Quantitative neuropathology, immunohistochemical analysis of neuronal vulnerability, and comparison with related neurodegenerative disorders. Acta Neuropathol 88:397, 1994 [PMID: 7847067]

Litvan I, Hutton M: Clinical and genetic aspects of progressive supranuclear palsy. J Geriatr Psychiatry Neurol 11:107, 1998 [PMID: 9877531]

Martin JB: Molecular basis of the neurodegenerative disorders. N Engl J Med 340:1970, 1999 [PMID: 10379022]

Martindale J, Geschwind M, De Armond S et al: A case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease mimicking new variant Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 60:767–770, 2003

Mastrianni JA: The prion diseases: Creutzfeldt-Jakob, Gerstmann-Straussler-Scheinker, and related disorders. J Geriatr Psychiatry Neurol 11:78, 1998 [PMID: 9877529]

Mori H, Nishimura M, Namba Y, Oda M: Corticobasal degeneration: A disease with widespread appearance of abnormal tau and neurofibrillary tangles, and its relation to progressive supranuclear palsy. Acta Neuropathol 88:113, 1994 [PMID: 7985491]

Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG et al: Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: A clinical cohort study. Neurology 60:910–916, 2003

Tison F, Dartigues JF, Auriacombe S, Letenneur L, Boller F, Alpérovitch A et al: Dementia in Parkinson's disease: A population-based study in ambulatory and institutionalized individuals. Neurology 45:705, 1995 [PMID: 7723958]

Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR et al: New variant Creutzfeldt-Jakob disease: Neurological features and diagnostic tests. Lancet 350:903, 1997 [PMID: 9314867]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad de Parkinson

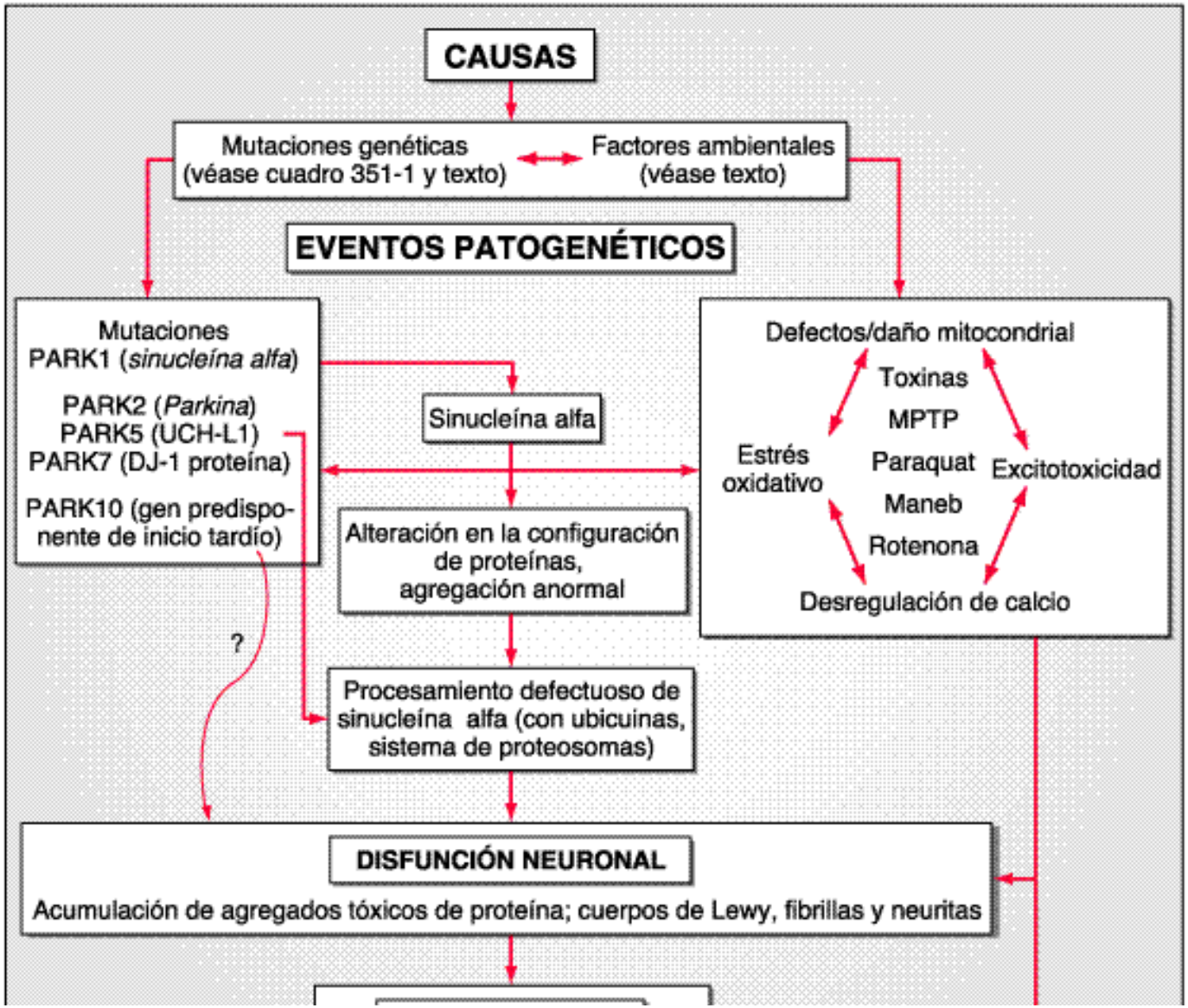
La enfermedad de Parkinson (*Parkinson's disease*, PD) es el ejemplo más común de una familia de trastornos neurodegenerativos que se caracterizan por una acumulación neuronal de la proteína presináptica sinucleína alfa y por grados variables de *parkinsonismo*, que se define como una escasez y lentitud de movimiento (*bradicinesia*), temblor en reposo, rigidez, marcha arrastrando los pies y postura flexionada. Casi todas las formas de parkinsonismo resultan de una reducción en la transmisión dopaminérgica dentro de los ganglios basales. La enfermedad de Parkinson esporádica e idiopática constituye cerca de 75% de todos los casos de parkinsonismo, mientras que la proporción restante tiene un origen genético definido o resulta de otros trastornos neurodegenerativos, enfermedad cerebrovascular o el uso de ciertos fármacos.

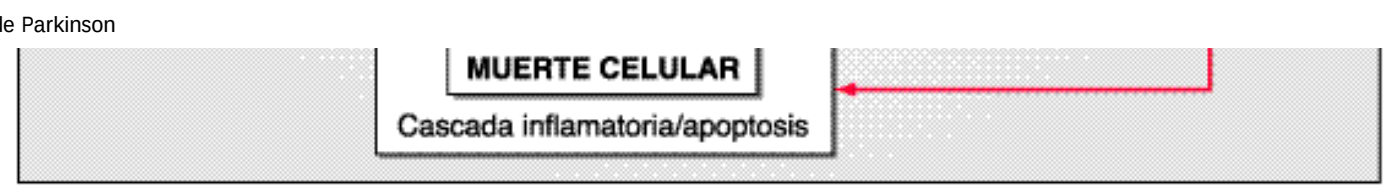
Epidemiología

La enfermedad de Parkinson afecta a más de un millón de individuos en Estados Unidos (alrededor de 1% de las personas >55 años). La edad máxima de inicio es de 60 años (límites: 35 a 85 años) y la evolución de la enfermedad fluctúa entre 10 y 25 años. Los grupos familiares de formas autosómicas dominantes y recesivas de la enfermedad de Parkinson constituyen cerca de 5% de los casos (cuadro 351-1). Se caracterizan por una edad de inicio más temprana (característicamente antes de los 50 años) y evolución más prolongada que la de la enfermedad de Parkinson "esporádica", más típica. Si bien en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson parece no haber un determinante genético firme, las pruebas epidemiológicas señalan una interacción compleja entre la vulnerabilidad genética y los factores ambientales (fig. 351-1). Entre los factores

pesticidas, consumo de agua de bebederos, y residencia en medios rurales. Son factores ligados con menor frecuencia a enfermedad de Parkinson el consumo de café, tabaquismo, uso de antiinflamatorios no esteroideos y reposición de estrógeno en mujeres posmenopáusicas.

FIGURA 351-1.





Posible cascada de incidentes patógenos que dan origen a la muerte de la célula neuronal en la enfermedad de Parkinson.

Cuadro 351-1. Enfermedad de Parkinson familiar

Locus	Gen	Herencia
PARK1	*Sinucleína alfa*	AD
PARK2	*Parkina*	AR
PARK4	Triplicación *sinucleína alfa*	AD
PARK5	UCH-L1	AD
PARK7	DJ-1	AR
PARK3,4,6,8,9	Desconocido	Mutaciones AD y AR
PARK10	Desconocido	Gen predisponente de inicio tardío

Abreviaturas: AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.

Manifestaciones clínicas

Se puede establecer un diagnóstico de enfermedad de Parkinson con cierta confianza en pacientes que presentan por lo menos dos de los tres signos cardinales: temblor en reposo, rigidez y bradicinesia. El temblor es muy importante, ya que se presenta en 85% de los pacientes con enfermedad de Parkinson verdadera; el diagnóstico de enfermedad de Parkinson es muy difícil cuando no hay temblor. El inicio unilateral y gradual de síntomas apoya además el diagnóstico. La facies de máscara, la disminución del parpadeo, la postura encorvada y una menor oscilación del brazo completan el cuadro clínico. El inicio también va precedido de sensaciones vagas de debilidad y fatiga, incoordinación, dolor y malestar.

Manifestaciones motoras

La manifestación más discapacitante de la enfermedad de Parkinson es la bradicinesia, que complica todos los aspectos de la vida cotidiana, como son caminar, levantarse de una silla, girarse en la cama y vestirse. El control motor fino también se ve alterado según se pone de manifiesto por una merma en la destreza manual y en la escritura a mano (*micrografía*). El hablar suave (*hipofonía*) y la sialorrea son otras manifestaciones molestas de la bradicinesia (bulbar). Típicamente, el temblor de reposo, con una frecuencia de 4 a 6 Hz, aparece en un solo lado, primero en la parte distal, afectando a los dedos de la mano y la muñeca, donde puede presentar un movimiento de "hacer píldoras". El temblor por lo general se disemina en sentido proximal, ipsolateral y, en ocasiones, hacia la pierna antes de cruzar al otro lado después de un año o más. Puede aparecer más tarde en los labios, la lengua y la mandíbula, pero respeta la cabeza. La rigidez se percibe como una resistencia uniforme al movimiento pasivo alrededor de una articulación por toda la esfera de movimiento, lo cual da origen a una calidad "plástica" característica. Las interrupciones breves y regulares de la resistencia durante el movimiento pasivo, lo que corresponde a un temblor subclínico, puede dar por resultado una sensación de "rueda dentada". La distonía que afecta a la parte distal del brazo o la pierna puede presentarse en una etapa temprana de la enfermedad, sin relación con el tratamiento, ante todo en pacientes más jóvenes. También es desencadenada por la farmacoterapia antiparkinsoniana.

Los trastornos de la marcha con pasos cortos y arrastrando los pies, y una tendencia a girar todo el cuerpo en bloque, son características sobresalientes de la enfermedad de Parkinson. La marcha festinante, un signo parkinsoniano típico, resulta de la combinación de una postura encorvada y la pérdida de los reflejos posturales, que hace que el paciente acelere el paso para tratar de "alcanzar" el centro de la gravedad del cuerpo. El congelamiento de la marcha, una característica de la enfermedad de Parkinson más avanzada, ocurre comúnmente al inicio de la locomoción (vacilación de inicio). Al tratar de cambiar de dirección o voltear, y al entrar en un espacio estrecho, como sería un pasillo.

Las anormalidades del equilibrio y la postura tienden a aumentar conforme avanza la enfermedad. La flexión de la cabeza, el encorvamiento y la inclinación de la parte alta del tronco, así como la tendencia a conservar el brazo en una postura flexionada mientras se camina, son comunes, lo mismo que los cambios en la postura de los dedos de las manos y las manos. La inestabilidad postural es una de las características más discapacitantes de la enfermedad de Parkinson avanzada, contribuyendo a caídas y lesiones y a una morbilidad y

mortalidad importantes. No obstante, la inestabilidad postural relevante y las caídas en los primeros años de la enfermedad son muy sugestivas de un diagnóstico diferente del de enfermedad de Parkinson.

Manifestaciones no motoras

Entre los aspectos no motores de la enfermedad de Parkinson están depresión y ansiedad, alteraciones cognitivas, trastornos del sueño, anormalidades sensoriales y dolor, pérdida del olfato (*anosmia*) y alteraciones de la función autonómica. En conjunto contribuyen a la carga que representa la enfermedad, así como a las anormalidades motoras más evidentes. Algunas de éstas (p. ej., anosmia, depresión y trastornos del sueño) pueden presentarse mucho antes del inicio de los signos motores. El fundamento fisiológico de los signos y síntomas no motores se explica en parte por la afección generalizada del tronco encefálico, y las estructuras olfativas, talámicas y corticales, según se describe más adelante en el presente capítulo.

Los síntomas sensoriales muy a menudo se manifiestan por una sensación molesta de inquietud interna que parece ser una forma de acatisia. El dolor sordo y el malestar en las extremidades es un síntoma clínico sobresaliente o se desarrolla cuando ceden los efectos de la medicación antiparkinsoniana. Otros pacientes desarrollan una disnea subjetiva en ausencia de algún trastorno cardiorrespiratorio subyacente.

Los trastornos del sueño son comunes en la enfermedad de Parkinson. La somnolencia diurna y las siestas frecuentes son signos típicos de trastornos del sueño. Los factores que alteran el sueño incluyen resurgimiento nocturno de la bradicinesia y la rigidez, con dificultad para voltearse en la cama, así como temblores y movimientos involuntarios (p. ej., sacudidas mioclónicas o movimientos periódicos de la pierna). El movimiento constante de las piernas y el movimiento rápido de los ojos-trastorno de la conducta (*restless legs and rapid eye movement-behavioral disorder*, RBD) se presentan en un considerable número de pacientes, precediendo a menudo al inicio de la enfermedad de Parkinson. Los sueños vívidos y las alucinaciones que guardan relación con el tratamiento dopaminomimético también contribuyen a los trastornos del sueño. Por último, puede presentarse apnea del sueño y otros trastornos de éste.

La disfunción autonómica puede ocasionar manifestaciones diversas, entre ellas hipotensión ortostática, estreñimiento, sensación de urgencia para orinar y polaquiuria, sudación excesiva y seborrea.

La hipotensión ortostática ocurre en muchos individuos afectados con esta enfermedad y se debe a la desnervación simpática del corazón o es un efecto secundario del tratamiento dopaminomimético. Esto rara vez origina síncope, a menos que el paciente haya desarrollado una verdadera insuficiencia autonómica o tenga un problema cardíaco no relacionado. Los baños de sudor se presentan con anticipación a la enfermedad de Parkinson y a menudo guardan relación con la desaparición de los efectos de la medicación.

Síntomas neuropsiquiátricos

Los cambios en el talante, la cognición y la conducta son manifestaciones comunes que acompañan a la enfermedad de Parkinson en las etapas más avanzadas, y pueden ser el resultado directo de este padecimiento o de sus trastornos concomitantes (p. ej., enfermedad de Alzheimer [*Alzheimer's disease*, AD], demencia cortical con cuerpos de Lewy [*dementia with Lewy bodies*, DLB]), o se presenta como efecto secundario de la farmacoterapia.

La depresión afecta a casi 50% de los pacientes con enfermedad de Parkinson y puede ocurrir en cualquier fase del padecimiento. Suele ser difícil de diagnosticar, debido a la superposición entre los síntomas somáticos y autonómicos de la enfermedad de Parkinson y la depresión. Es por ello que la depresión a menudo pasa inadvertida y no se trata. Hay pruebas contundentes de que la depresión en esta enfermedad es una parte intrínseca del mal y no simplemente una reacción a la discapacidad. El reconocimiento de la depresión incluso leve es muy importante, ya que puede explicar los síntomas motores parkinsonianos que se agravan por razón inexplicable, nuevos síntomas somáticos y trastornos del sueño. La depresión también puede inducirse o agravarse en forma yatrógena por agentes antiparkinsonianos y psicotrópicos que se utilizan para tratar otros síntomas. Por último, siempre se considerarán otras causas de los síntomas de depresión y de la depresión resistente al tratamiento, por ejemplo, hipotiroidismo, hipogonadismo y déficit de vitamina B_{12}.

Los trastornos de ansiedad en la enfermedad de Parkinson aparecen aislados o acompañando a la depresión o a las alteraciones cognitivas progresivas. También pueden deberse a un equivalente de la acatisia que es mediada por "hambre de dopamina" debido al tratamiento insuficiente de los síntomas motores. El desarrollo de las fluctuaciones motoras inducidas por fármacos puede complicar el problema al desencadenar flujos en la ansiedad durante los períodos inactivos que semejan crisis de pánico.

Las anormalidades cognitivas afectan a muchos pacientes con enfermedad de Parkinson. La mayor parte son de intensidad leve a moderada. Las dificultades con tareas complejas, la planificación a largo plazo y la memorización o recuperación de información nueva son comunes. Si bien algunos de estos síntomas representan *bradifrenia* (el equivalente cognitivo de la bradicinesia), en la actualidad está claro que la disfunción también afecta a la memoria operante, la atención, la flexibilidad mental, la función visual-espacial, la fluidez de palabras y las funciones ejecutivas. Los factores yatrógenos que contribuyen son el uso indiscriminado de amantadina o medicamentos psicotrópicos, anticolinérgicos y dopaminomiméticos. La depresión y las enfermedades médicas intercurrentes, como las infecciones urinarias o de otro tipo, son causas reversibles de síntomas cognitivos en la enfermedad de Parkinson.

Se desconoce si estas anormalidades no demenciales constituyen un continuo con las demencias que afectan a un subgrupo de pacientes en etapas más avanzadas de la enfermedad. La frecuencia de demencia en la enfermedad de Parkinson puede ser hasta seis veces mayor que en testigos de edad equiparable. La presencia de alteraciones cognitivas importantes limita las opciones terapéuticas y contribuye más a la discapacidad global que los síntomas motores en la enfermedad de Parkinson. Los factores que predicen la demencia incluyen edad de inicio tardía, fenotipo rígido acinético, presencia de depresión grave, alucinaciones persistentes y etapas avanzadas de la enfermedad. En la mayor parte de los casos los trastornos por la acumulación de amiloide y sinucleína alfa en lóbulos frontales, prosencéfalo basal, hipocampo y amígdala, contribuyen al avance de los síntomas (véase más adelante "Anatomía patológica" en el presente capítulo).

Los síntomas psicóticos afectan a 6 a 40% de los pacientes con enfermedad de Parkinson, lo cual depende de la edad y la prevalencia de la demencia en la población estudiada. Los primeros síntomas incluyen alucinaciones visuales formadas (por lo general en personas y animales) con retención de la lucidez. Aunque la depresión y la demencia son los factores de riesgo más importantes para los síntomas psicóticos en la enfermedad de Parkinson, los síntomas suelen ser desencadenados por farmacoterapia y dependen de la dosis. Los dopaminomiméticos, los anticolinérgicos, la amantadina y la selegilina son los principales agresores. Los delirios son más perturbadores que las alucinaciones en virtud de que imponen una carga aún más fuerte a la familia y a quienes atienden al paciente. El pródromo de estos síntomas psicóticos incluye comportamientos

erráticos sutiles con estallidos temperamentales y a veces irracionales.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos requiere una anamnesis cuidadosa y una exploración física minuciosa (cuadro 351-2). Las neuroimágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) resultan útiles para descartar trastornos como hidrocefalia con presión normal, enfermedad vascular o lesiones de tipo masa. La tomografía mediante emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) es útil para confirmar las formas atípicas sospechadas (véase más adelante en el presente capítulo "Degeneración corticobasal"). El temblor esencial (*essential tremor*, ET) a veces se confunde con el temblor de reposo de la enfermedad de Parkinson, pero la ausencia de otros signos de parkinsonismo y la bilateralidad, la mayor frecuencia (8 a 10 Hz) y la dependencia postural de los ET más el alivio importante incluso con una pequeña cantidad de alcohol, ayudan a distinguir esta forma de temblor en reposo de la enfermedad de Parkinson.
En individuos de menos de 40 años de edad es importante descartar la enfermedad de Wilson (cap. 339).
En individuos más jóvenes, la enfermedad de Huntington (*Huntington's disease*, HD) a veces se manifiesta por signos parkinsonianos sobresalientes. Si bien las manifestaciones parkinsonianas suelen presentarse en la AD, suelen ser superadas por los trastornos cognitivos y de la conducta. En la DLB, las manifestaciones parkinsonianas se complican por la aparición temprana de alucinaciones y trastornos en el comportamiento y en la lucidez.
El parkinsonismo también se desarrolla tras la exposición a determinadas neurotoxinas, como monóxido de carbono o manganeso.

Cuadro 351-2. Diagnóstico diferencial del parkinsonismo

Parkinsonismo primario
I. Enfermedad de Parkinson familiar ("primaria") (rara; véase cuadro 351-1)
II. Enfermedad de Parkinson idiopática ("esporádica") (forma más común)
El fenotipo puede estar influido por genes de vulnerabilidad y factores ambientales
III. Otros trastornos neurodegenerativos
A. Trastornos relacionados con alteraciones en la sinucleína alfa
1. Atrofias de múltiples sistemas (inclusiones gliales y neuronales)
a. Degeneración nigroestriada
b. Atrofia olivopontocerebelosa
c. Síndrome de Shy-Drager
d. Enfermedad de motoneurona con manifestaciones de PD
2. Demencia con cuerpos de Lewy (inclusiones corticales y neuronales del tronco encefálico)
B. Trastornos relacionados con alteraciones tau primarias ("tauopatías")
1. Parálisis supranuclear progresiva
2. Degeneración corticobasal
3. Demencia frontotemporal
C. Trastornos relacionados con alteraciones amiloides primarias ("amiloidopatías")
1. Enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo
IV. Trastornos mediados por factores genéticos con manifestaciones parkinsonianas ocasionales
A. Enfermedad de Wilson
B. Enfermedad de Hallervorden-Spatz
C. Enfermedad de Chédiak-Higashi
D. Ataxia espinocerebelosa SCA-3

E. Distonía y parkinsonismo ligado a X (DYT3)
F. Premutación de X frágil vinculada a parkinsonismo con ataxia y temblor
G. Enfermedad de Huntington (variante de Westphalt)
H. Enfermedad de Prion
V. Trastornos adquiridos diversos
A. Parkinsonismo vascular
B. Hidrocéfalo con presión normal
C. Catatonia
D. Parálisis cerebral
Parkinsonismo secundario
I. Traumatismo craneoencefálico repetido ("demencia pugilística" con manifestaciones parkinsonianas)
II. Enfermedades infecciosas y posinfecciosas
A. PD posencefalítica
B. Neurosífilis
III. Trastornos metabólicos
A. Hipoparatiroidismo o seudohipoparatiroidismo con calcificaciones de ganglios basales
B. Degeneración hepatolenticular no wilsoniana
IV. Fármacos
A. Neurolépticos (antipsicóticos típicos)
B. Antipsicóticos atípicos selectos (véase texto)
C. Antieméticos (p. ej., compazina, metoclopramida)
D. Agentes que producen depleción de dopamina (reserpina, tetrabenacinas)
E. α-Metildopa

F. Carbonato de litio
G. Ácido valproico
H. Fluoxetina
V. Toxinas
A. 1-metil-1,2,4,6 tetrahidropiridina (MPTP)
B. Manganeso
C. Cianuro
D. Metanol
E. Monóxido de carbono
F. Disulfuro de carbono
G. ¿*N*-hexano?

Nota: PD, enfermedad de Parkinson.

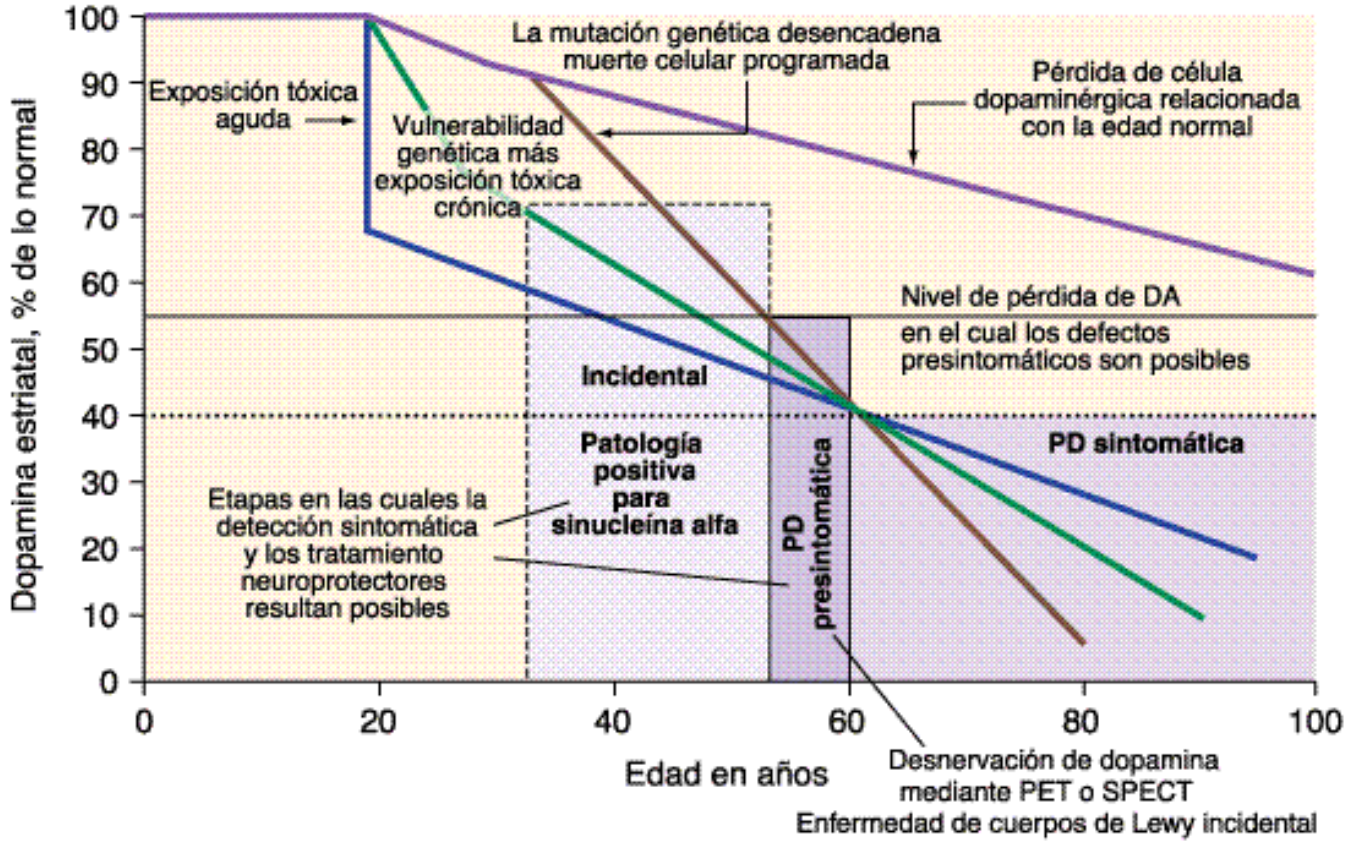
La diferenciación entre la enfermedad de Parkinson esporádica y el parkinsonismo atípico (véase más adelante en el presente capítulo) es la labor más difícil, ya que en las primeras etapas de su evolución estas formas atípicas a menudo cumplen los criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson. Por lo mismo, es importante no emitir un diagnóstico definitivo en la primera consulta. El desarrollo de desequilibrio y caídas en etapas tempranas sugiere parálisis supranuclear progresiva (*progressive supranuclear palsy*, PSP); la incontinencia urinaria temprana, la hipotensión ortostática y la disartria sugieren atrofia de múltiples sistemas (*multiple system atrophy*, MSA). La aparición temprana de alucinaciones inducidas por fármacos favorece bastante el diagnóstico de DLB. Por regla, las formas diferentes de parkinsonismo atípico pueden distinguirse de manera fiable de la enfermedad de Parkinson esporádica en los primeros tres a cuatro años.

Anatomía patológica

El examen anatomopatológico macroscópico del cerebro en la enfermedad de Parkinson revela atrofia frontal leve con pérdida del pigmento de melanina oscuro normal del mesencéfalo. En el examen microscópico hay

degeneración de las células dopaminérgicas y la presencia de cuerpos de Lewy (*Lewy bodies*, LB) en las neuronas y procesos remanentes de la parte compacta de la sustancia negra (SNpc), otros núcleos del tronco encefálico y regiones como las cortezas temporal, límbica y frontal mediales. Los cuerpos de Lewy tienen una alta concentración de sinucleína alfa y son el rasgo anatomopatológico distintivo del trastorno. Las mutaciones en el gen de la sinucleína alfa pueden causar enfermedad de Parkinson familiar al favorecer la formación de filamentos positivos respecto a sinucleína alfa que se agregan en los cuerpos de Lewy y las neuritas de Lewy (fig. 351-2). Estas alteraciones anatomopatológicas comienzan en los núcleos olfativos anteriores y en la parte baja del tronco encefálico (núcleos del glosofaríngeo y del vago), con afección del *locus coeruleus* de la porción ascendente del tronco encefálico, núcleo gigantocelular, y el rafe, antes de extenderse a los núcleos magnocelulares del prosencéfalo basal, el núcleo central de la amígdala y la SNpc. La afección de estos núcleos desempeña un papel en los aspectos no motores (p. ej., autonómicos, relacionados con el sueño, emocionales y cognitivos) y motores refractarios (p. ej., inestabilidad postural, alteraciones de la marcha y trastornos bulbares) de la enfermedad de Parkinson.

FIGURA 351-2.



Etapas propuestas de la enfermedad de Parkinson (PD) con base en extrapolaciones de estudios de campo epidemiológicos y de datos de imágenes cerebrales utilizando tomografía de emisión de positrones y tecnología de tomografía computadorizada por emisión monofotónica (*single photon emission computed tomography,* SPECT). En las etapas presintomáticas, el paciente no cumpliría con los criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson pero en cambio puede mostrar desnervación de la dopamina estriatal en la PET o, en casos familiares, tener una prueba genética positiva. Se considera que esta etapa persiste unos cinco años. La presencia de alteraciones positivas incidentales en la sinucleína alfa (neuritas de Lewy o LB) puede ser la primera etapa reconocible de la enfermedad de Parkinson en la necropsia. PET, tomografía de emisión de positrones utilizando 18-F fluorodopa; SPECT, tomografía computadorizada por emisión monofotónica utilizando β-CIT, ambos marcadores presinápticos de la inervación presináptica de dopamina.

La consecuencia bioquímica de la pérdida de células dopaminérgicas en la SNpc es una desnervación gradual del cuerpo estriado, la principal proyección diana para las neuronas con SNpc. Otras regiones diana de estas neuronas incluyen los núcleos intralaminares y parafasciculares del tálamo, el globo pálido y el

núcleo subtalámico (*subthalamic nucleus*, STN). La desnervación dopaminérgica del cuerpo estriado origina muchos de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson. Los síntomas se desarrollan cuando la depleción de dopamina estriatal alcanza 50 a 70% de lo normal. El restablecimiento farmacológico de la transmisión de dopamina constituye la base para la farmacoterapia sintomática de la enfermedad de Parkinson.

Consideraciones Genéticas

Aunque >90% de los casos de enfermedad de Parkinson idiopática parecen ser esporádicos, cada vez hay más pruebas que señalan que los factores genéticos tienen una influenca importante en muchas formas de esta enfermedad. Gran parte de estas pruebas proviene de estudios de las tasas de concordancia para la enfermedad de Parkinson entre gemelos monocigotos y dicigotos. Estos estudios sugieren que la herencia ejerce una influencia importante en los casos que comienzan antes de los 50 años y un papel menos importante en pacientes de edad más avanzada. Cuatro genes se han relacionado claramente con las formas familiares de la enfermedad de Parkinson (cuadro 351-1) y se han identificado otros genes candidatos o loci genéticos como posibles causas de enfermedad de Parkinson. Entre los primeros, PARK1 y PARK5 originan una forma autosómica dominante de la enfermedad de Parkinson con manifestaciones atípicas como edad de inicio temprano y rápido avance de los síntomas. El PARK1 modifica la síntesis de una sinucleína alfa, lo cual lleva a su agregación anormal. PARK2 y PARK7 originan trastornos autosómicos recesivos también con manifestaciones atípicas, entre las que figuran formas juveniles de parkinsonismo. PARK2 codifica la síntesis de *parkina,* una ligasa de la ubicuina (*ubiquitin*) E3. Las mutaciones en la *parkina* al parecer constituyen la principal causa de enfermedad de Parkinson autosómica recesiva. Notablemente, PARK5 codifica la síntesis de la hidroxilasa carboxiterminal de la ubicuina L1 (*ubiquitin carboxy-terminal hydroxylase L1*, UCH-L1), otro componente del sistema proteosómico de la ubicuina. Dado que la ubicuina de las proteínas las dirige a la degradación en el proteosoma, estos datos sugieren que el procesamiento proteosómico anormal es importante en la patogenia de la enfermedad de Parkinson. Otras mutaciones en genes todavía no identificados incluyen PARK10, un gen de predisposición a la enfermedad de Parkinson de aparición tardía. Se considera que todas estas mutaciones afectan a la sinucleína alfa o a su procesamiento bioquímico, sea de manera directa o indirecta. La identificación de éstas y otras mutaciones está resultando de gran valor para refinar la

correlación entre genotipos y fenotipos, en la generación de modelos animales para estudiar la patogenia, y para identificar vías diana de posibles intervenciones terapéuticas.

Patogenia

(fig. 351-1) En la enfermedad de Parkinson, las células dopaminérgicas y otras más mueren a consecuencia de una combinación de factores que incluyen: 1) vulnerabilidad genética, 2) estrés oxidativo, 3) disfunción proteosómica y 4) factores ambientales, que en su mayor parte todavía no se han identificado.

El estrés oxidativo al parecer desempeña un papel importante en las formas esporádicas de la enfermedad de Parkinson. Las fuentes endógenas de estrés oxidativo incluyen los radicales libres producidos por el metabolismo de la dopamina y la melanina. El estrés adicional puede obedecer a defectos en el complejo mitocondrial I de la cadena de fosforilación oxidativa en pacientes con enfermedad de Parkinson. Este defecto se ha detectado en plaquetas y en músculo al igual que en sustancia negra procedente de necropsias. Se ha demostrado que varias toxinas producen toxicidad oxidativa y muerte de células dopaminérgicas en modelos animales de enfermedad de Parkinson, lo cual fortalece más la hipótesis antes mencionada. Las más importantes de éstas son MPTP, un derivado de meperidina, y la rotenona, un insecticida de uso común. Ambas producen daño oxidativo al inhibir el complejo I. *In vitro*, el estrés oxidativo puede llevar a la agregación de sinucleína alfa y disfunción proteosómica. También se han descrito las anormalidades en el sistema proteosómico en la sustancia negra de casos esporádicos de la enfermedad de Parkinson. Los otros factores de la degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson son activación de la microglia, inflamación de bajo grado y apoptosis, cada uno de los cuales es una diana potencial para la intervención terapéutica.

Tratamiento

Consideraciones generales

Las metas del tratamiento en la enfermedad de Parkinson estriban en mantener la función y la calidad de vida, y evitar las complicaciones inducidas por los medicamentos. La bradicinesia, el temblor, la rigidez y la postura anormal responden bien al tratamiento sintomático en una etapa temprana del curso de la enfermedad.

En cambio, los síntomas cognitivos, la hipofonía, la disfunción autonómica y las dificultades del equilibrio no responden bien. La discapacidad motora primaria en la enfermedad de Parkinson suele ser agravada por discapacidad secundaria que resulta del descondicionamiento físico consecutivo al modo de vida sedentario. La prevención de la discapacidad secundaria requiere un programa constante de actividad física y, por tanto, se recomienda con vehemencia la actividad regular. Tal vez reviste la misma importancia el permanecer mentalmente activos.

Una prioridad actual consiste en ir más allá del control de los síntomas, a los tratamientos neuroprotectores. Por desgracia, hasta el momento no se cuenta con tal tipo de tratamiento, si bien la selegilina (Deprenyl) puede, además de tener un efecto sintomático leve, ejercer una función neuroprotectora. Altas dosis de coenzima Q_{10} y la infusión intraestriatal de factores neurotrópicos ofrecen buenas perspectivas en estudios clínicos de fase temprana. Los estudios realizados en animales han demostrado que el ejercicio favorece la neuroprotección contra las neurotoxinas.

Inicio del tratamiento

Desde un punto de vista práctico, se iniciará el tratamiento dopaminomimético tan pronto como los síntomas del paciente comiencen a interferir en su calidad de vida. El agente ideal para el inicio del tratamiento sintomático depende de la edad y del estado cognitivo del enfermo y, en menor grado, de su tipo clínico y estado económico. Las opciones consisten en un preparado de levodopa o un agonista de dopamina. Estudios controlados apoyan el punto de vista de que, en las primeras etapas de la enfermedad de Parkinson, la monoterapia con agonistas de la dopamina es bien tolerada y reduce en un grado importante el riesgo de las complicaciones ulteriores relacionadas con el tratamiento, como son fluctuaciones motoras y discinesias. Las *fluctuaciones motoras* son el ir y venir acentuados de los signos parkinsonianos que experimentan muchos pacientes entre las dosis de la medicación antiparkinsoniana. El término *discinesias* alude a los movimientos coreiformes y distónicos que pueden presentarse como un efecto de dosis máxima o al principio o al final de la dosis (discinesias difásicas). Más de 50% de los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados en un lapso de cinco años con levodopa desarrollarán estas complicaciones.

La monoterapia eficaz con agonistas de la dopamina requiere una dosis más alta del agonista de lo que

típicamente se requiere cuando se utiliza el agonista para suplementar la levodopa (cuadro 351-3). En ambos casos el ajuste tiene que ser lento y cauteloso para evitar efectos secundarios innecesarios. Los pacientes se benefician bastante de la educación y el apoyo durante este ajuste. La mayoría de los pacientes requerirá la adición de levodopa u otro agente en un lapso no mayor de uno a tres años después de iniciar la monoterapia con un agonista de la dopamina. Los estudios preclínicos sugieren que las ventajas de la monoterapia con agonista de la dopamina pueden mantenerse mediante el tratamiento dominante con agonista. En este caso, los agonistas de la dopamina siguen proporcionando la mayor parte del tratamiento dopaminérgico y la levodopa desempeña un papel suplementario.

Cuadro 351-3. Guía para el uso de formulaciones de levodopa y agonistas de dopamina en la enfermedad de Parkinson

	Dosis LD Equivalencia, mg	Potencias disponibles, mg	Dosis inicial	Otras consideraciones
CARBIDOPA/LEVODOPA (DE POTENCIA INICIAL TÍPICA)				
Carbidopa/ levodopa IR 25/100	→ 100 (dosis ancla)	10/100	25/100; 0.5 comprimido c/8 h	Dosis diana = 3-6
		25/100		25/100 comprimidos/día
		25/250		
Carbidopa/ levodopa CR 50/200	→ 150	25/100	50/200; un comprimido c/12 a 8 h	Mayor biodisponibilidad con alimentos; el dividir el comprimido elimina la propiedad de liberación controlada
		50/200		
Carbidopa/ levodopa/ entacapona 25/100/200	→ 120	12.5/50/200	25/100/200; un comprimido c/12 a 8 h	No romper los comprimidos
		25/100/200		
		37.5/150/200		

			Dosis diana aproximadas			
	DA equivalente a LD ancla Dosis anterior, mg[a]	**Potencias disponibles, mg**	**Dosis inicial, mg**	**Como monoterapia mg/día**	**Como auxiliares a LD, mg/día**	**Otras consideraciones**
AGONISTAS DE LA DOPAMINA						
Alcaloides no ergotamínicos						
Ropinirol	5	0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5	0.25	12-24	6-16	Metabolismo hepático; posibles interacciones medicamentosas
			c/8 h			En ocasiones conlleva "ataques de sueño"
Pramipexol	1	0.125, 0.25, 1, 1.5	0.125	1.5-4.5	0.375-3.0	Metabolismo renal; ajustes en la dosis requeridos en caso de insuficiencia renal
			c/8 h			En ocasiones conlleva "ataques de sueño"
Actualización--> Apomorfina	—	10 mg/ml (SQ)	2 mg	2–6 mg	2–6 mg	Precaución por informes de una importante incidencia de valvulopatía restrictiva. Náuseas y vómitos frecuentes. Pueden usarse antieméticos simultáneamente. Evitar los antagonistas de $5HT_3$ por informes de hipotensión grave. <--Actualización

Alcaloides ergotamínicos						
Pergolida	1	0.05, 0.25, 1.0	0.05 c/8 h	1.5-6	0.3-3	Actualización--> Informes raros de valvulopatía <--Actualización; menos informes de ataques de sueño en comparación con no ergotamínicos
Bromocriptina	2	2.5, 5.0	1.25 dos veces al día a c/8 h	7.5-15	3.75-7.5	Informes raros de fibrosis pulmonar y retroperitoneal Frecuencia relativa de ataques de sueño no bien estudiada

[a] Las dosis de equivalencia son aproximadas y están basadas en la experiencia clínica y es posible que no se correlacionen con las propiedades de fijación relativas *in vitro* de estos compuestos.

Nota: LD, levodopa (con carbidopa); IR, liberación inmediata (*immediate release*); CR, liberación controlada (*controlled release*); DA, agonistas de dopamina (*dopamine agonist*). Carbidopa/levodopa/entacapona, Stalevo.

Aunque la monoterapia con agonistas de la dopamina se considera el tratamiento inicial preferente en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson, los beneficios a largo plazo señalados deben ponderarse considerando la mayor frecuencia de efectos secundarios no motores y un nivel de discapacidad motora levemente mayor que con la levodopa. Estas recomendaciones pueden requerir modificación en pacientes con síntomas psicóticos o trastornos graves del sueño durante el día. Los enfermos de edad más avanzada, y aquéllos con fenotipos rígidos acinéticos de enfermedad de Parkinson, tienen menos riesgo de complicaciones motoras y discinesias en comparación con el paciente que tiene enfermedad de Parkinson promedio y que puede tratarse satisfactoriamente con levodopa.

Farmacoterapia de los síntomas motores

A pesar de los adelantos mencionados en el tratamiento inicial, la levodopa sigue siendo el agente terapéutico más eficaz en la enfermedad de Parkinson. Atenúa en grado importante los síntomas motores y aumenta la

calidad de vida y la independencia. El objetivo de todas las estrategias dopaminomiméticas estriba en restaurar la transmisión de dopamina en el *cuerpo estriado*. Esto se logra estimulando los receptores postsinápticos (directamente con agonistas de la dopamina), aumentando la disponibilidad de precursores de la dopamina (levodopa), bloqueando el metabolismo de la levodopa en la periferia y en el cerebro, y bloqueando el catabolismo de la dopamina en la terminal presináptica.

AGONISTAS DE LA DOPAMINA

Los agonistas de la dopamina atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica y actúan directamente en los receptores postsinápticos de la dopamina (principalmente de tipo D_2). En comparación con la levodopa, son de efecto más prolongado, de manera que proporcionan una estimulación más uniforme de los receptores de dopamina. Son eficaces como agentes monoterapéuticos y como auxiliares del tratamiento con carbidopa/levodopa. También se utilizan en combinación con anticolinérgicos y amantadina. En el cuadro 351-3 se provee una guía respecto a las dosis y usos de estos agentes.

Entre los agentes disponibles están dos alcaloides ergotamínicos, la pergolida y la bromocriptina, dos alcaloides no ergotamínicos, el pramipexol y el ropinirol. Actualización--> Actualmente se dispone de apomorfina en inyección subcutánea como tratamiento de rescate para ayudar a controlar las fluctuaciones motoras (*off spells*) en los pacientes con enfermedad moderada o avanzada. <--Actualización Éstos agentes son muy eficaces para tratar la bradicinesia y los trastornos de la marcha, pero son menos eficaces en el tratamiento del temblor. Los efectos secundarios incluyen náusea, hipotensión postural, síntomas psiquiátricos, sedación diurna y ataques de sueño ocasionales. Estos pueden tratarse utilizando las estrategias anteriores y, en casos graves, mediante la introducción de bloqueadores periféricos de la dopamina, como la domperidona (no disponible en Estados Unidos) o esquemas breves de trimetobenzamida o dronabinol hasta que cedan los síntomas. A los pacientes debe advertírseles sobre el potencial de los accesos de sueño, que pueden presentarse sin advertencia y dar por resultado accidentes de tránsito. Este fenómeno con gran frecuencia se ha relacionado con agonistas y con menos frecuencia con carbidopa/levodopa. Actualización--> Se ha demostrado recientemente que la pergolida se asocia con valvulopatía restrictiva en un porcentaje importante de pacientes, lo que representa probablemente un efecto de clase de los alcaloides ergotamínicos. A los pacientes que reciben agonistas de la dopamina derivados

de la ergotamina se les debe cambiar el tratamiento a alcaloides no ergotamínicos o deben someterse a cribado y vigilancia ecocardiográfica. <--Actualización

FORMULACIONES DE CARBIDOPA/LEVODOPA

La carbidopa/levodopa existe en formulaciones regulares, de liberación inmediata (*immediate release*, IR) (Sinemet, Atamet y otros; 10/100, 25/100 y 25/250 mg), formulaciones de liberación controlada (*controlled release*, CR) (Sinemet CR 25/100, 50/200 mg) y más recientemente como Stalevo (cuadro 351-3), que combina carbidopa/levodopa de liberación inmediata con 200 mg de entacapona (véase más adelante en el presente capítulo). En la mayoría de los individuos, se requieren por lo menos 75 mg/día de carbidopa para bloquear la descarboxilación periférica de la levodopa hacia dopamina y, de esta manera, los síntomas de náusea y ortostasis que a menudo acompañan al inicio del tratamiento con levodopa. Las dosis diana iniciales de estos medicamentos se resumen en el cuadro. Es recomendable el aumento individualizado y gradual de estas dosis. El inicio de la dosificación a las horas de las comidas reducirá la frecuencia y la gravedad de las náuseas. A medida que los pacientes desarrollan tolerancia a las náuseas y otros efectos secundarios, estos medicamentos se pueden administrar al paciente con el estómago vacío, lo cual por lo general hace posible una absorción más vívida y previsible.

AUMENTO DE LEVODOPA

La selegilina es un inhibidor selectivo e irreversible de la monoaminooxidasa (MAO) B con un efecto sintomático débil cuando se utiliza como monoterapia o como un auxiliar de la carbidopa/ levodopa. Típicamente se utiliza la selegilina como agente de tratamiento inicial o se añade para aliviar el temblor o la fatiga relacionada con la levodopa. La dosis usual es de 5 mg con el desayuno y el almuerzo. A esta dosis no son necesarias las restricciones dietéticas, como sucede con los inhibidores no selectivos de la MAO-A. Un efecto secundario importante de la selegilina es el insomnio. Los individuos de edad avanzada, y los que presentan anormalidades cardíacas importantes, pueden beneficiarse con las dosis mínimas de 2.5 mg/día. Es controvertida la utilidad potencial de la selegilina (o desmetilselegilina) como tratamiento neuroprotector.

Los inhibidores de la catecol *O*-metiltransferasa (COMT) entacapona y tolcapona ofrecen todavía otra estrategia

para aumentar los efectos de la levodopa al bloquear la degradación enzimática de ésta y de la dopamina. Es preferible la entacapona a la tolcapona en virtud de la frecuencia baja pero potencialmente grave de los efectos secundarios hepáticos y hematológicos de la última. Cuando se utiliza junto con carbidopa/levodopa, estos agentes aumentan el área bajo la curva de la levodopa plasmática en >30%. Alivian los síntomas de fatiga e incrementan en 1 a 2 h el tiempo que el paciente permanece "activado" (es decir, bien medicado) durante el día. Los efectos secundarios más comunes son gastrointestinales e hiperdopaminérgicos, incluidas las discinesias acentuadas que requieren reducciones en la dosis de carbidopa/levodopa. La dosis de entacapona es de 200 mg y se administra al mismo tiempo con cada dosis de carbidopa/levodopa. La dosis de tolcapona es de 50 a 200 mg cada 8 horas.

Los anticolinérgicos y la amantadina son auxiliares apropiados en el tratamiento dopaminomimético. Los anticolinérgicos son de especial utilidad para controlar el temblor en reposo y la distonía, y la amantadina puede reducir las discinesias inducidas por fármacos hasta en 70%. Los mecanismos de acción de la amantadina se desconocen, aunque hay pruebas de que tiene propiedades anticolinérgicas y dopaminomiméticas. Recientemente se ha demostrado que la amantadina tiene propiedades antagonistas del glutamato débiles, un mecanismo que se considera responsable de reducir las discinesias inducidas por el fármaco. Los efectos secundarios de la amantadina son náusea, cefalalgia, edema, eritema y *livedo reticularis*. En los pacientes de edad avanzada, pueden agravar la confusión y la psicosis. Es necesario ajustar las dosis en caso de insuficiencia renal.

Tratamiento de síntomas no motores

Los pacientes con despertar nocturno frecuente a consecuencia de acinesia nocturna o los temblores pueden tratarse con dosis suplementarias de carbidopa/levodopa por las noches. Una dosis a la hora de acostarse de agonistas de la dopamina mejora los síntomas de movilidad continua de las piernas y sensación de urgencia para orinar. El tratamiento de otros síntomas vesicales mejorará el sueño en muchos pacientes de edad avanzada. La depresión típicamente responde a los antidepresivos (p. ej., tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI]). La combinación de SSRI y selegilina conlleva un riesgo excesivamente bajo de un síndrome hiperserotoninérgico (delirio con mioclono e hiperpirexia). El

tratamiento electroconvulsivo (*electroconvulsive therapy*, ECT) es muy eficaz en los casos resistentes a medicamentos o en pacientes que no toleran los antidepresivos orales. En varios informes se señala que esta modalidad de tratamiento, además, tiene un beneficio a corto plazo en lo referente a los síntomas motores parkinsonianos.

En los pacientes con síntomas psicóticos o confusión, se eliminarán primero los anticolinérgicos y la amantadina. En los casos graves que no responden al método anterior, algunos dopaminomiméticos pueden tener que reducirse o eliminarse. La simplificación adicional de los fármacos y las reducciones en las dosis se realizarán en el siguiente orden: selegilina, dosis nocturnas de agonistas de la dopamina, Sinemet CR, dosis diurnas de agonistas de la dopamina y por último, dosis diurnas de carbidopa/levodopa. Si el paciente mejora después de únicamente una modesta reducción en el tratamiento antiparkinsoniano, será insignificante el impacto global sobre los síntomas motores parkinsonianos. Si en el proceso se exacerban los síntomas parkinsonianos, la mayoría de los especialistas comienzan el tratamiento con un antipsicótico atípico que se acompañe de una baja frecuencia de efectos secundarios extrapiramidales, en vez de continuar con el tratamiento dopaminomimético en dosis más baja. Se recomienda primero la quetiapina en virtud de que, si bien no es tan bien tolerada en la enfermedad de Parkinson como la clozapina, ha resultado eficaz en los estudios de diseño abierto y carece del pequeño riesgo de agranulocitosis que conlleva la clozapina. Las dosis típicas de quetiapina son 12.5 a 100 mg/día y para la clozapina de 12.5 a 100 mg/día. Ambas se dosifican por la noche para favorecer el sueño y reducir la sedación diurna y la ortostasis. Otros antipsicóticos atípicos, como la risperidona y la olanzapina, no son bien tolerados por la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson en virtud de que se vinculan con parkinsonismo dependiente de la dosis. Las evidencias tempranas sugieren que el empleo de los inhibidores de la acetilcolinesterasa son bien tolerados y pueden tratar las alucinaciones y los delirios en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia.

Dada la complejidad de la polifarmacia antes mencionada, es mejor llevar a cabo el tratamiento de los síntomas no motores en un medio interdisciplinario, coordinado por un neurólogo especializado en enfermedad de Parkinson junto con un psiquiatra y el médico que brinda cuidados primarios al paciente.

Tratamiento neuroprotector

El reducir el avance de la enfermedad de Parkinson mediante el tratamiento neuroprotector o restaurador es un foco importante de investigación. Los estudios epidemiológicos sugieren que el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos o el empleo de la reposición de estrógeno en mujeres posmenopáusicas retarda o previene el inicio de la enfermedad de Parkinson por un mecanismo que todavía no se ha esclarecido. Desde el punto de vista farmacológico, las estrategias actuales implican interrumpir la cascada de eventos bioquímicos que lleva a la muerte de las células dopaminérgicas (fig. 351-2). El primero de estos ensayos clínicos en la enfermedad de Parkinson fue el extenso estudio multicéntrico DATATOP en el cual la monoterapia con selegilina retardó la necesidad del tratamiento con levodopa de nueve a 12 meses en pacientes recién diagnosticados. La mayor parte de los datos indican que esta demora se debió a un efecto sintomático leve de la selegilina. El tratamiento a largo plazo de la cohorte de DATATOP reveló que aquéllos que se mantenían con selegilina por siete años experimentaban un deterioro motor más lento que aquéllos a los que se les cambió a placebo después de cinco años. El grupo de pacientes tratados por siete años tuvo mayor probabilidad de desarrollar discinesias, pero menos posibilidades de desarrollar marcha congelada. Por último, el metabolito de la selegilina, desmetilselegilina, ha demostrado en estudios de laboratorio tener efectos neuroprotectores potentes, posiblemente a través de interacciones de la deshidrogenasa de gliceraldehído-3-fosfato (*glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*, GAPDH) y otros factores protectores celulares (antiapoptóticos). Se están realizando ensayos clínicos para poner a prueba este agente.

En un estudio reciente, la coenzima Q_{10}, un antioxidante y cofactor del complejo I de la cadena oxidativa mitocondrial, al parecer retardó el avance de la discapacidad temprana en la enfermedad de Parkinson. Otros agentes potencialmente neuroprotectores que se están investigando son la acetil-levo-carnitina y el monohidrato de creatina. Un estudio extenso y controlado sobre el agente antiglutamatérgico riluzol (cap. 353) fue discontinuado prematuramente después de que un análisis de futilidad reveló poco efecto en el avance de los síntomas. Los agonistas de la dopamina también se están investigando como agentes putativos para reducir la rapidez del avance de la enfermedad de Parkinson, con base en sus posibles propiedades antioxidantes, que en parte se deben a su capacidad para disminuir *in vitro* el recambio de dopamina, depurar radicales libres e interferir en las señales celulares proapoptóticas. Otros agentes promisorios incluyen los inhibidores de la

antibiótico minociclina. Esta última puede inhibir la activación de la microglia *in vitro* e interrumpir la apoptosis al inhibir las caspasas 1 y 3, que intervienen en el procesamiento enzimático de la sinucleína alfa.

Tratamientos quirúrgicos

En el último decenio ha habido un resurgimiento en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento. Si bien tanto la palidotomía como la talamotomía se realizaron ampliamente en el decenio de 1950, el advenimiento de la levodopa en 1960 condujo al abandono virtual del tratamiento quirúrgico. El resurgimiento de la modalidad quirúrgica ha sido motivado por el hecho de que después de cinco años o más de tratamiento, muchos pacientes desarrollan fluctuaciones motoras y discinesias importantes inducidas por los fármacos. En segundo término, los adelantos en el conocimiento de la organización funcional de los ganglios basales y la base fisiopatológica del parkinsonismo han proporcionado un fundamento más claro para la eficacia de estos procedimientos y una guía sobre la orientación a estructuras específicas (fig. 351-3).
La demostración, en modelos animales de enfermedad de Parkinson, de que la ablación de STN (subtalamotomía) producía una reducción espectacular en todas las manifestaciones fundamentales del parkinsonismo fue un descubrimiento decisivo.

FIGURA 351-3.

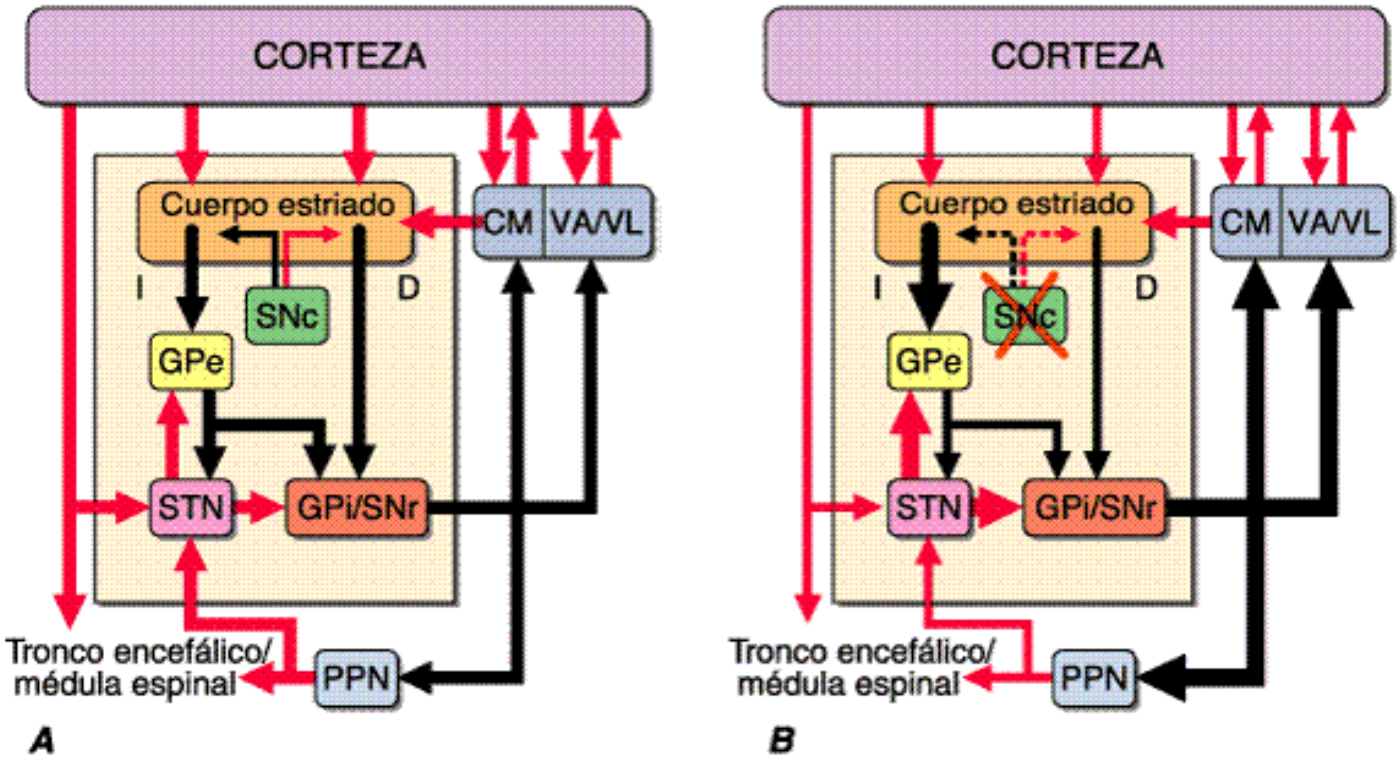


Diagrama esquemático del circuito de ganglios basales–tálamo cortical en condiciones normales y en enfermedad de Parkinson (PD). Se muestran las conexiones inhibitorias con flechas negras y las conexiones excitatorias con flechas rojas. Adviértase que en la enfermedad de Parkinson, la desnervación estriatal de dopamina produce un mayor tránsito en la vía indirecta y menor tránsito en la vía directa. La consecuencia corriente debajo de esto es una mayor actividad en los estímulos eferentes estriatales que provienen de la mayor actividad de STN y al final de neuronas del GPi y la SNr. Debido a que las descargas estriatales son inhibitorias para el tálamo (principal neurotransmisor = ácido aminobutírico gamma), hay una menor capacidad del tálamo para activar la corteza frontal y esto lleva a signos de parkinsonismo. Según se describió, los cambios en el patrón de descarga también son un factor importante. D, vía directa; I, vía indirecta; GPe, segmento externo del globo pálido; GPi, segmento interno del globo pálido; SNr, parte reticulada de la sustancia negra; SNc, parte compacta de la sustancia negra; STN, núcleo subtalámico (*subthalamic nucleus*); VA/VL, tálamo ventral anterior y ventrolateral (*ventral anterior and ventrolateral thalamus*); CM, núcleo centromediano; PPN, núcleo pedunculopontino (*pedunculopontine nucleus*). (Cortesía de *T Wichmann, MD, Emory University School of Medicine.*)

La selección de los pacientes apropiados para el tratamiento quirúrgico es muy importante, ya que en general los enfermos de Parkinson atípicos no tienen una respuesta favorable. Las principales indicaciones para la

cirugía son: 1) un diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática, 2) una respuesta clara a la levodopa, 3) síntomas intratables importantes de enfermedad de Parkinson y/o 4) discinesias y fatiga inducidas por los fármacos. Las contraindicaciones para el tratamiento quirúrgico comprenden formas atípicas de enfermedad de Parkinson, alteraciones cognitivas, enfermedades psiquiátricas mayores, trastornos médicos concomitantes sustanciales y edad avanzada (un factor relativo). Los signos y síntomas que no responden a la levodopa, como la inestabilidad postural y las caídas, la hipofonía, la micrografía, el babeo y la disfunción autónoma, es muy poco probable que se beneficien del tratamiento quirúrgico. Como regla general, es poco factible que los beneficios de la cirugía superen los beneficios de la medicación antiparkinsoniana. En términos generales, la decisión para el tratamiento quirúrgico deberá tomarla un neurólogo especializado en trastornos del movimiento que sea parte de un equipo que incluya un neurocirujano capacitado en neurocirugía funcional, un psiquiatra, un neuro-psicólogo y técnicos capacitados.

ABLACIÓN, EN COMPARACIÓN CON ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

El uso de la ablación (p. ej., palidotomía o talamotomía) ha disminuido considerablemente desde el advenimiento de la estimulación cerebral profunda (*deep brain stimulation*, DBS) y en general se reserva para individuos que por razones médicas o económicas no pueden recibir DBS. Las principales ventajas de la DBS estriban en que es un poco menos invasora y más reversible que la ablación, y además puede ajustarse para obtener el mejor efecto después de la implantación. Si bien la opción entre la ablación del STN y el segmento interno del globo pálido para DBS se ha desviado hacia la primera, se carece de datos que apoyen esto. En la actualidad se están realizando varios estudios clínicos para comparar estas dos dianas. Los datos disponibles sugieren que ambos son eficaces para todas las manifestaciones cardinales de la enfermedad de Parkinson y para las discinesias y fluctuaciones motoras. La estimulación unilateral es apropiada en pacientes con enfermedad asimétrica, aunque en general es necesaria la cirugía bilateral en pacientes que se encuentran en etapas más avanzadas y aquéllos con manifestaciones bilaterales importantes. Las reducciones en las dosificaciones de fármacos parecen ser más fáciles con las intervenciones en el STN que con los procedimientos en el globo pálido.

Sigue siendo controvertido el mecanismo de acción de la DBS. Dado que desde el punto de vista clínico parece que la ablación y la estimulación de una determinada diana tienen un efecto similar, se ha asumido que la

estimulación produjo un bloqueo funcional. Sin embargo, es probable que intervengan múltiples factores. La base para la mejoría puede ser la restitución de la actividad neural anormal por un patrón de actividad más tolerable. Después de la ablación o la DBS, los sistemas motores remanentes en el tronco encefálico, el tálamo y la corteza, pueden compensar de manera más eficaz la actividad anormal inherente al estado parkinsoniano. Cualquiera que sea el mecanismo, está claro que estos métodos ofrecen resultados impresionantes en pacientes seleccionados de manera apropiada.

NEUROTRASPLANTE Y OTROS MÉTODOS QUIRÚRGICOS

Pese a los estudios piloto de indicaciones abiertas tan alentadores sobre el trasplante de células fetales, este método ha sido muy desalentador con la reciente publicación de los resultados de dos estudios clínicos extensos, bien controlados. El primero, en el que se recurrió también a cirugía simulada, demostró únicamente un beneficio modesto en pacientes de menos de 60 años de edad y ningún beneficio en los mayores de 60 años. Una complicación inesperada en varios enfermos fue el desarrollo de discinesias sintomáticas, que se presentaron cuando no estaban recibiendo medicación. El segundo estudio demostró datos similares con respecto al beneficio y el desarrollo de las discinesias. Una característica desconcertante de estos estudios es el injerto exitoso aparente observado mediante PET y necropsia. En virtud de estos resultados desalentadores, los obstáculos considerables para obtener suficiente tejido fetal y la oposición al uso de dicho tejido con base en razones éticas, este método se considera como puramente de investigación. Cabe esperar que estas cuestiones puedan abordarse con el desarrollo de otras estrategias para mejorar la función de la célula dopaminérgica (p. ej., células del cuerpo carotídeo, células madre; células encapsuladas y sujetas a ingeniería genética capaces de producir levodopa, dopamina o factores tróficos, o las tres cosas a la vez). La respuesta favorable a la infusión directa de factor neurotrófico derivado de la célula glial (*glial cell-derived neurotrophic factor*, GDNF) en el putamen en un pequeño número de pacientes con enfermedad de Parkinson, ha hecho surgir esperanzas de que este método, o el empleo de la transferencia génica de factores tróficos como GDNF, tendrá éxito. En este sentido han sido alentadores los estudios preliminares realizados en modelos primates de enfermedad de Parkinson.

Demencia en la enfermedad de Parkinson

Según se mencionó con anterioridad, la frecuencia de demencia en la enfermedad de Parkinson puede ser hasta seis veces mayor que en la población general sin enfermedad de Parkinson. Cerca de una cuarta parte de los pacientes desarrollarán demencia de tipo Alzheimer simplemente debido a la superposición de estos dos trastornos comunes relacionados con la edad. Desde el punto de vista anatomopatológico, la frecuencia de datos tipo AD en el tejido *post mortem* de pacientes que mueren por enfermedad de Parkinson es de hasta 40%. A la inversa, 25% de los pacientes con AD tienen por lo menos manifestaciones parkinsonianas clínicas leves como rigidez y bradicinesia, y ≥60% tienen alteración concomitante en la sinucleína alfa en la corteza. Los pacientes con demencia por PD (*PD-dementia*, PDD) típicamente tienen la forma acinética/rígida del trastorno, en la que el temblor es menos prominente que en la PD idiopática. La evolución de la PDD es más rápida y el tratamiento es más difícil que en la PD debido a la alta frecuencia de efectos secundarios cognitivos por el tratamiento antiparkinsoniano, ante todo los anticolinérgicos y la amantadina. La toxicidad dopaminomimética central puede presentarse de muchas formas, como alteraciones del sueño con somnolencia diurna, cambios de la personalidad, depresión y obnubilación, confusión episódica, alucinaciones y conductas perturbadoras.

La DLB es una forma de demencia que se reconoce cada vez más y que tiene manifestaciones parkinsonianas destacadas. La demencia puede anteceder o seguir al síndrome parkinsoniano. En pacientes que presentan manifestaciones parkinsonianas, la demencia suele ser presagiada por sedación inducida con levodopa, mioclono y alucinaciones. En las primeras etapas, el fenotipo puede ser indistinguible de la PD. Las manifestaciones que ayudan a diferenciar esta entidad de la enfermedad de Parkinson incluyen la presencia de un temblor de acción más que de reposo, una respuesta rápidamente desvaneciente a la levodopa y problemas de inmediato fluctuantes, espontáneos e inducidos por fármacos con el despertar. Otra característica de la DLB es la mayor frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos que en la enfermedad de Parkinson idiopática. Estos síntomas incluyen apatía, cambios en la personalidad, depresión, delirios fijos y alucinaciones. Por último, los pacientes con DLB muestran una acentuada sensibilidad al parkinsonismo inducido por fármacos (*drug-induced parkinsonism*, DIP) cuando están expuestos a algún bloqueador de la dopamina. El avance de los síntomas en la DLB es intermedia entre la enfermedad de Parkinson y la imbricación de PD/AD. → ***En el***

capítulo 350 se describe en detalle la demencia cortical con cuerpos de Lewy.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical

Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana

a silverchair information system

The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otros trastornos parkinsonianos

Trastornos parkinsonianos relacionados con el metabolismo anormal de sinucleína alfa (alfasinucleinopatías)

Atrofia de múltiples sistemas

La atrofia de múltiples sistemas (*multiple system atrophy*, MSA) representa un grupo esporádico de trastornos caracterizados por grados variables de parkinsonismo y disfunción cerebelosa, corticoespinal y autónoma. La edad promedio de inicio es de 50 años (antes que en la enfermedad de Parkinson) y la mediana de supervivencia es de seis a nueve años. Las manifestaciones clínicas son muy variables y pueden comenzar con cualquiera de los signos clínicos antes mencionados. El rasgo anatomopatológico distintivo unificador es la presencia de inclusiones positivas para sinucleína alfa situadas en diversas regiones del cerebro.

Fenotipos clínicos

Con el avance de la enfermedad, 90% de los pacientes muestran signos parkinsonianos, 80% signos de insuficiencia autonómica y un porcentaje igualmente alto muestra signos de motoneurona superior. El temblor es común, pero a diferencia de la enfermedad de Parkinson, es más factible que éste y otros signos parkinsonianos se presenten de forma simétrica. Es típico que los síntomas parkinsonianos no respondan bien al tratamiento dopaminérgico, si bien algunos pacientes pueden responder favorablemente por años. Es típico que las discinesias inducidas por fármacos afecten a la cara y el cuello más que al tronco y las extremidades, como es el caso en la enfermedad de Parkinson. Los signos corticoespinales consisten en espasticidad, que afecta a las piernas más que a los brazos, y parálisis seudobulbar. Este aspecto de la enfermedad puede imitar a la esclerosis lateral primaria y en ocasiones resultan afectadas las motoneuronas inferiores. Algunos pacientes desarrollan mioclono.

Los signos de insuficiencia autonómica incluyen hipotensión ortostática, edema de la pierna no debido a farmacoterapia, cambios en los patrones de sudación y tormentas autonómicas con diaforesis y bochornos. La hipotensión ortostática puede presentarse con desvanecimiento, vahído o síncope. Una vez que se trata satisfactoriamente a los pacientes que han sufrido un síncope, a menudo presentan fatiga y laxitud. Esto se debe en parte a hipoperfusión crónica de los tejidos causada por presiones arteriales marginales mientras el paciente está sentado o de pie. El tratamiento más intensivo de la presión arterial es cómodo, pero no siempre da resultado. Los

síntomas urinarios incluyen sensación de urgencia para orinar, retención urinaria e incontinencia. En los varones, la impotencia es uno de los signos iniciales y más notorios. La disfunción autonómica puede preceder o seguir al desarrollo de otros signos neurológicos por un período de varios años. La demencia puede no ser tan frecuente como en la enfermedad de Parkinson.

El fenotipo clínico de la atrofia de múltiples sistemas puede encajar en una de tres categorías amplias, denominadas *degeneración nigroestriada* (*striatonigral degeneration*, SND), *atrofia olivopontocerebelosa* (*olivopontocerebellar atrophy*, OPCA) e *insuficiencia autonómica progresiva* (*progressive autonomic failure*, PAF), sin parkinsonismo o con parkinsonismo (síndrome de Shy-Drager). En los pacientes cuyas manifestaciones iniciales indican una forma relativamente pura de parkinsonismo acinético rígido y una respuesta limitada a la levodopa debe diagnosticarse SND. Es un diagnóstico difícil. Los individuos con otros signos, como ataxia, afección de motoneurona superior y corticobulbar, mioclono, anormalidades oculomotoras, neuropatía periférica y sordera, encajan en la categoría de atrofia olivopontocerebelosa. Este fenotipo es notablemente heterogéneo, con formas esporádicas y hereditarias. Las formas esporádicas tienen mayor probabilidad de formar parte del espectro al que se refiere esta sección, y las formas hereditarias por lo general representan una de las ataxias espinocerebelosas (cap. 352). Por último, está justificado un diagnóstico de síndrome de Shy-Drager cuando las manifestaciones parkinsonianas conllevan signos notorios de disfunción autonómica. Si bien las categorías anteriores se mantienen clínicamente útiles, cabe hacer notar que a medida que avanza la enfermedad tiende a haber una mayor imbricación clínica y anatomopatológica de separación entre estas entidades.

El espectro de la enfermedad en la atrofia de múltiples sistemas está determinado por la localización y la densidad de la anatomopatología de los cuerpos de Lewy. Por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson, los cuerpos de Lewy están confinados a las neuronas en el tronco encefálico y en la demencia con cuerpos de Lewy en el tronco encefálico, corteza e hipocampo. En la atrofia de múltiples sistemas estos depósitos adoptan la forma de inclusiones intracitoplásmicas gliales con presencia de sinucleína alfa (sinucleína alfa-positiva) en la sustancia negra, putamen, olivas inferiores, núcleos pontinos, núcleos pigmentados del tronco encefálico, núcleo intermedio lateral de la médula espinal y cerebelo. Además, en la atrofia de múltiples sistemas, hay degeneración de mielina y oligodendroglia que contiene inclusiones citoplásmicas gliales argirófilas que son inmunorreactivas para la ubicuina y la sinucleína alfa. Se pueden encontrar inclusiones similares en cuerpos celulares y procesos neuronales.

Varias pruebas diagnósticas ayudan a diferenciar la MSA de la PD y otros síndromes parkinsonianos. En la OPCA, las imágenes de resonancia magnética del cerebro revelan una atrofia notoria del cerebelo, la protuberancia anular y la eminencia olivar del bulbo raquídeo. En la SND, puede haber una pérdida importante del volumen e hiperintensidad en las imágenes ponderadas en T2 de putamen, globo pálido y sustancia blanca. Los estudios electrodiagnósticos pueden revelar anormalidades en el esfínter anal con signos de degeneración con reinervación debida a la pérdida de células del asta anterior. Existen pruebas genéticas disponibles comercialmente para muchas de

las ataxias espinocerebelosas (cap. 352) que se manifiestan por características que se superponen a la atrofia olivopontocerebelosa.

Tratamiento

En las primeras etapas de la enfermedad, las manifestaciones parkinsonianas pueden responder a los agentes dopaminérgicos. Éstos deben utilizarse con precaución debido a su tendencia a provocar hipotensión ortostática. → ***El tratamiento de la hipotensión ortostática y otros síntomas autonómicos se describen en el capítulo 354.***

Trastornos parkinsonianos relacionados con anormalidades del metabolismo de tau (tauopatías)

Al igual que en las sinucleopatías, el descubrimiento de un grupo de trastornos familiares y esporádicos con alteraciones que afectan la proteína tau relacionada con el microtúbulo ha ayudado a clasificar un grupo de afecciones caracterizadas por parkinsonismo atípico y demencia. En las formas familiares menos comunes, las mutaciones en el gen *tau* se han relacionado con formas raras de parkinsonismo y con demencia frontotemporal, otra tauopatía descrita en el capítulo 350. Aquí se abordarán dos entidades que típicamente se manifiestan por trastornos en el movimiento. La primera, PSP, no se ha relacionado con mutaciones en el gen *tau* pero sí con la sobrerrepresentación del haplotipo H1 del gen *tau.* Éstos y otros datos apoyan el punto de vista de que el procesamiento anormal de tau puede estar ligado directamente con la patogenia de las tauopatías esporádicas y familiares.

Parálisis supranuclear progresiva

Se trata de un trastorno neurodegenerativo esporádico de causa desconocida que guarda relación con alteraciones en la proteína tau. Se presenta durante el sexto a séptimo decenios de vida y avanza con mayor prontitud que la enfermedad de Parkinson, con fallecimiento de los pacientes en cinco a 10 años. Los factores de riesgo incluyen traumatismo craneoencefálico, enfermedades vasculares, exposición dietética a benzil-tetrahidroisoquinolinas (TIQ, reticulina) y β-carbolinas (informes de las Antillas).

La PSP se caracteriza por parkinsonismo rígido acinético, desvanecimiento, inestabilidad, lentitud, caídas y disartria seudobulbar. Los temblores son bastante infrecuentes. Ocurren primero las anormalidades supranucleares en el movimiento de los ojos que afectan a la mirada hacia abajo, y le siguen las limitaciones variables del movimiento ocular hacia arriba y horizontal. Dado que permanecen ilesos el reflejo ocular vestibular (maniobra de los "ojos de muñeca") y el reflejo de Bell (elevación y abducción de los ojos al intentar cerrar los párpados), estas anormalidades se denominan *supranucleares.* El examen neurológico a menudo revela mirada fija prominente y cejas con surcos, rigidez y distonía axil (en particular de la nuca) y proximal y distal de las extremidades, así como signos de motoneurona superior y en ocasiones cerebelosos. Prácticamente todos los pacientes desarrollan una disfunción cognitiva de tipo frontal (cap. 350), y un número importante de ellos puede desarrollar demencia con manifestaciones subcorticales distintivas (p. ej., abulia,

inflexibilidad mental y defectos en la recuperación de la memoria). Las imágenes de resonancia magnética del cerebro revelan atrofia del mesencéfalo (colículo superior) y los estudios de PET demuestran hipometabolismo frontal y estriatal simétrico. Aunque puede existir cierta respuesta a la levodopa y otros medicamentos antiparkinsonianos, ante todo en las primeras etapas de la enfermedad, el tratamiento en general no es muy eficaz. El diagnóstico se establece con base en los datos clínicos.

Desde el punto de vista anatomopatológico, la PSP se caracteriza por depósito de tramas de neurofibrillas que desde el punto de vista histoquímico son positivas para tau (principalmente tau de cuatro repeticiones) y negativas para amiloide o sinucleína alfa. Los depósitos se relacionan con grados variables de degeneración en el tronco encefálico, los ganglios basales y el cerebelo. Hay pérdida de la dopamina y de los receptores a la dopamina debido al daño estriatal intrínseco. Se considera que esto contribuye a la deficiente respuesta al tratamiento.

Degeneración corticobasal

La degeneración corticobasal (*corticobasal degeneration*, CBD), otra tauopatía esporádica, es menos común y tiene una gama más amplia de manifestaciones clínicas que la PSP. Al igual que sucede con la mayor parte de las formas atípicas de parkinsonismo, comienza de manera insidiosa en el sexto a séptimo decenios de la vida con grados variables de apraxia progresiva asimétrica, rigidez, distonía, bradicinesia y sacudidas mioclónicas con o sin pérdida sensorial cortical. El fenómeno de la extremidad alienada es un signo característico que se presenta en muchos casos. El trastorno avanza y se vuelve bilateral al cabo de dos a cinco años, lo que origina una incapacidad total que, tarde o temprano, produce paraplejía en flexión. En un número importante de casos se manifiesta demencia frontotemporal o afasia progresiva, después de lo cual ocurren signos sensoriales corticales asimétricos, incluidas las anormalidades denominadas grafestesia y astereognosis (cap. 350). Las imágenes de resonancia magnética del cerebro revelan pérdida cortical focal en la zona superior de los lóbulos frontal y parietal contralaterales, y se observan los cambios hipometabólicos correspondientes en la tomografía de emisión de positrones, al igual que anormalidades de señal hiperintensas en la sustancia blanca y, a veces, atrofia del cuerpo calloso. El tratamiento en su mayor parte es ineficaz.

Desde el punto de vista macroscópico, la CBD (degeneración corticobasal) es un proceso degenerativo cortical focal con anatomopatología asimétrica y pérdida de volumen en las regiones parietal y frontal. La mayor parte del daño se localiza en las cortezas perirrolándica dorsal, frontal superior y parietal superior, en tanto que los casos con afasia muestran anormalidades en las regiones perisilvianas. Desde el punto de vista histológico, la gliosis y las neuronas acromáticas hinchadas (balonadas) y la pérdida neuronal se presentan en estas regiones corticales así como en la sustancia negra, el núcleo caudado, el putamen y el tálamo. Pruebas clinicopatológicas recientes indican que el síndrome puede presentarse aun cuando no haya degeneración de ganglios basales o de la sustancia negra.

Parkinsonismo secundario

Parkinsonismo inducido por fármacos

El parkinsonismo inducido por fármacos remeda bastante la enfermedad de Parkinson, a no ser por el temblor, que por lo general (si bien no siempre) es menos acentuado. Suele deberse a neurolépticos, algunos anti-psicóticos atípicos, carbonato de litio y agentes antieméticos (ante todo metoclopramida). Las causas menos comunes incluyen ácido valproico y, más recientemente, fluoxetina. El parkinsonismo inducido por fármacos puede deberse a la administración crónica de agentes antihipertensivos como reserpina y α-metildopa. La exposición a manganeso, monóxido o disulfuro de carbono, cianuro y metanol también originan un estado parkinsoniano. La gravedad de los síntomas parkinsonianos por lo general se correlaciona con la dosis o la exposición a un medicamento o toxina. Si se debe a medicación, los síntomas tienden a desaparecer a los pocos días a semanas después de suspender el agente agresor pero suelen ser permanentes. Los pacientes con síntomas permanentes pueden haberse encontrado en el proceso de desarrollar parkinsonismo. El parkinsonismo inducido por fármacos en ocasiones responde a agentes anticolinérgicos, amantadina y levodopa.

Parkinsonismo vascular

El concepto de parkinsonismo ateroesclerótico sigue siendo un tema controvertido. En general, los pacientes con parkinsonismo vascular muestran un síndrome asimétrico-rígido con pasos cortos dengosos (amanerados), sin temblor. La mayoría presenta signos neurológicos distinguibles de los que acompañan a la enfermedad de Parkinson, entre los que figuran signos de motoneurona superior, parálisis seudobulbar o demencia. Una respuesta deficiente al tratamiento con levodopa es característica. Los estudios de imágenes son heterogéneos y pueden revelar lagunas en los ganglios basales o múltiples infartos. La microangiopatía hipertensiva y diabética y la enfermedad difusa de la sustancia blanca (cap. 349) típicamente se presenta con sustancia blanca en parches, confluente o difusa, en el centro semioval. Otras causas de microangiopatía también pueden, de forma excepcional, ser el origen del problema. El diagnóstico *premortem* de estos trastornos es difícil de establecer con certeza, dada la falta de marcadores de la enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Temblor

El temblor se define como un "movimiento aproximadamente rítmico y sinusoidal de amplitud y frecuencia variable" (Elble y Koller). No todos los temblores son anormales; la mayor parte son involuntarios y en ocasiones los enfermos simuladores presentan temblores voluntarios. Los individuos con trastornos conversivos muestran un control parcial de sus temblores. El temblor fisiológico es un temblor normal de alta frecuencia, de baja amplitud, notable únicamente durante los estados hiperadrenérgicos. Ya se describió con anterioridad el temblor en reposo del paciente con enfermedad de Parkinson. En los capítulos 21 y 352 se describe el temblor cinético cerebeloso. Los temblores cinéticos pueden ser posturales, durante la acción o de ambos tipos. El temblor postural es más notorio cuando se mantienen los brazos enfrente del tórax. El temblor de acción o intencional es más notorio al tratar de alcanzar una diana. La mayor parte de los trastornos que conllevan temblor manifiestan un tipo de temblor predominante y una representación variable de los otros tipos de temblor.

Temblor esencial

El temblor esencial (ET) es tal vez el trastorno del movimiento más común, y afecta a cinco a 10 millones de adultos y algunos niños en Estados Unidos. Se caracteriza por un temblor postural y simétrico de 6 a 12 Hz que afecta a los brazos casi en todos los casos. En orden de frecuencia decreciente, otras partes corporales que también resultan afectadas son la cabeza (titubeo), las piernas, la laringe (temblor de la voz) y el tronco. El diagnóstico se establece con base en los datos clínicos. Es probable un patrón de herencia autosómico dominante; por consiguiente, un antecedente familiar positivo es de gran utilidad, lo mismo que un antecedente de respuesta parcial al consumo de alcohol. Los medicamentos que agravan cualquier temblor incluyen ácido valproico, litio, agonistas adrenérgicos beta, metilxantinas, tiroxina, glucocorticoides, antidepresivos tricíclicos y bloqueadores de la recaptación de serotonina. La suspensión de medicamentos por tolerancia, o los trastornos médicos como la tirotoxicosis y otros estados adrenérgicos y precipitados, pueden amplificar el temblor fisiológico, imitar los temblores patológicos o exacerbar el temblor esencial.

En comparación con la enfermedad de Parkinson, los síntomas de temblor esencial suelen ser de inicio bilateral y de evolución más lenta. Un pequeño subgrupo de pacientes tiene enfermedad de Parkinson concomitante. No obstante, el temblor esencial puede acompañarse de discapacidad importante, dependiendo de la amplitud del temblor y de la región corporal afectada. Los trastornos

de la ansiedad se presentan de manera concomitante en un número importante de casos y, al igual que en todos los trastornos del movimiento, los signos y síntomas se exacerban durante estados de tensión emocional y fisiológica. No hay un consenso respecto a algún proceso patológico inherente al temblor esencial, y las imágenes diagnósticas del cerebro son normales.

Tratamiento

El temblor esencial no tiene curación, pero los síntomas pueden tratarse adecuadamente mediante medidas farmacológicas en casi 50% de los casos y con intervenciones quirúrgicas en 80% de los pacientes. La primidona y el propranolol son los tratamientos de primera línea para el temblor esencial; ambos han demostrado eficacia en estudios doble ciego, controlados con placebo. La primidona (50 a 750 mg/día) suele ser muy eficaz. La dosis inicial deberá ser de 25 mg (50% de un comprimido de 50 mg) a la hora de acostarse, con dosis que se aumentan gradual y lentamente para reducir la sedación. El propranolol (40 a 320 mg/día) es mejor tolerado pero no más eficaz y está contraindicado en pacientes con asma, bradicardia y algunos defectos de la conducción cardíaca. Los medicamentos adicionales con eficacia potencial (con o sin los agentes primarios) incluyen benzodiazepinas, gabapentina, topiramato e inyecciones de toxina botulínica en los grupos musculares afectados. Alrededor de 80% de los pacientes resistentes o intolerantes a la farmacoterapia responden a la talamotomía y a la estimulación profunda del cerebro en el núcleo ventral intermedio del tálamo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos hipercinéticos

Los trastornos de movimiento hipercinético (cap. 21) abarcan una amplia variedad de movimientos involuntarios, que pueden presentarse aislados o en combinación. Las hipercinesias tienen una gravedad muy variable que va desde la inquietud sutil hasta los movimientos violentos del hemibalismo y los tics vocales, tan complejos y cargados de emotividad, y la coprolalia en el síndrome de Tourette.

Hemibalismo y hemicorea

El hemibalismo, un trastorno espectacular, típicamente es de inicio agudo y fluctúa desde la corea leve hasta los movimientos agitantes violentos del balismo. El hemibalismo puede considerarse como una forma de corea violenta y de gran amplitud que afecta a las extremidades proximales más que a las distales. La causa más común es una lesión del núcleo subtalámico, muy a menudo una apoplejía lagunar hipertensiva (fig. 351-4). Otras lesiones cerebrales vinculadas al hemibalismo y a la hemicorea incluyen infartos corticales, talámicos y en los ganglios basales o lesiones y enfermedad desmielinizante. El tratamiento médico del hemibalismo consiste en cuidados de apoyo para evitar lesiones, agotamiento y deshidratación. El trastorno es difícil de tratar desde el punto de vista farmacológico pero los fármacos que casi siempre resultan beneficiosos son tetrabenacina (no disponible en Estados Unidos), haloperidol, propranolol, difenilhidantoína, clonazepam y baclofén. Si bien en un tiempo se consideró que el hemibalismo conllevaba un pronóstico desfavorable, con el tratamiento apropiado hay una alta posibilidad de supervivencia y mejoría en el curso de semanas a meses. En casos intratables, la palidotomía o la talamotomía pueden ser muy eficaces.

FIGURA 351-4.



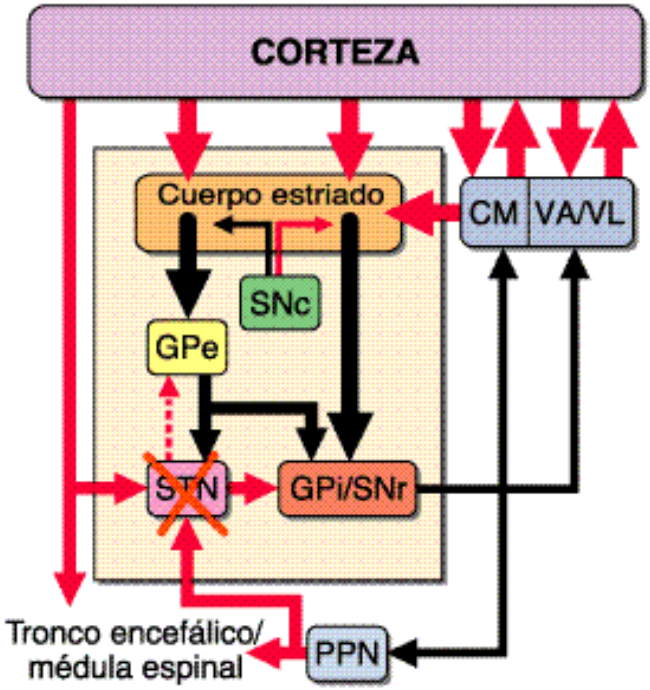


Diagrama esquemático del circuito ganglios basales-tálamo-corteza en el hemibalismo, un trastorno representativo de las alteraciones de movimiento hipercinético. Al igual que en la figura 351-3, las conexiones inhibitorias se muestran en la forma de flechas negras y las excitatorias, de flechas rojas. En el hemibalismo, la pérdida súbita de la actividad en las neuronas de STN o sus conexiones produce pérdida de la inhibición talámica normal por las descargas eferentes de los ganglios basales, lo cual lleva a una activación talámica de la corteza excesiva y con modulación deficiente. Desde el punto de vista clínico, el paciente muestra movimientos coreiformes contralaterales anormales. Los antagonistas de la dopamina ayudan a reducir la violencia de los movimientos al disminuir la actividad neuronal en la vía directa y aumentarla en la vía indirecta, elevando la actividad neuronal en GPi/SNr. Paradójicamente, las lesiones quirúrgicas de GPi/SNr también resultan beneficiosas, lo que sugiere que las anormalidades en los patrones de descarga neuronal son también un factor importante. D, vía directa; I, vía indirecta; GPe, segmento externo del globo pálido; GPi, segmento interno del globo pálido; SNr, parte reticulada de la sustancia negra; SNc, parte compacta de la sustancia negra; STN, núcleo subtalámico; VA/VL, tálamo ventral anterior y ventrolateral; CM, núcleo centromediano; PPN, núcleo pedunculopontino. (Cortesía de *T Wichmann, MD, Emory University School of Medicine.*)

Enfermedad de huntington

La enfermedad de Huntington (*Huntington's disease*, HD) es un trastorno autosómico dominante fatal que se caracteriza por disfunción motora, emocional y cognitiva progresiva. Se inicia típicamente entre los 35 y 45 años de edad (límites: tres a 70). La enfermedad de Huntington se presenta en todo el mundo, con una prevalencia de 10 casos por 100 000. Se debe a mutaciones en el gen de Huntington en el brazo corto del cromosoma 4, específicamente a una repetición de poliglutamina expansiva e inestable (CAG) en su secuencia de codificación. El gen codifica la proteína citoplásmica huntingtina altamente conservada, que se encuentra en todas las neuronas.

Manifestaciones clínicas

Un diagnóstico clínico de enfermedad de Huntington puede establecerse pronto en caso de un antecedente familiar positivo y un inicio insidioso de corea con grados variables de demencia y síntomas emocionales. El término *corea* ("danza") alude a los movimientos involuntarios arrítmicos

que típicamente son súbitos y breves y que parecen fluir de una parte del cuerpo a otra. Cuando se combinan con movimientos de contorsión más lentos o posturas distónicas, suele utilizarse el término *coreoatetosis*. Ejemplos de otros movimientos involuntarios que pueden confundirse con corea son el mioclono y los tics. Las sacudidas mioclónicas son de la rapidez del relámpago pero carecen del flujo rítmico de actividad que se observa en la corea. Si bien los pacientes con sacudidas mioclónicas suelen perder el control motor y dejar caer objetos, esto ocurre rara vez con la corea o los tics. A diferencia de la corea y el mioclono, los tics motores fácilmente se suprimen de manera voluntaria.

La evolución clínica de la enfermedad de Huntington puede durar 15 a 20 años. En las primeras etapas, la corea es focal y segmentaria (aumento en el parpadeo, en los gestos) pero avanza para afectar múltiples partes del cuerpo. Es típico que la corea alcance su máximo en los primeros 10 años y que gradualmente sea reemplazada por bradicinesia, rigidez y distonía. En 6 a 10% de los casos, la enfermedad de Huntington se presenta con un síndrome parkinsoniano más que con corea (variante de Westphalt). Estos últimos casos típicamente tienen un inicio temprano (p. ej., antes de los 20 años de edad). Los trastornos de la conducta y cognitivos característicos de la enfermedad de Huntington contribuyen con más frecuencia al impacto de la discapacidad del paciente y a la mayor parte de las penurias para la familia. Cerca de un tercio desarrolla distimia o un trastorno afectivo; un tercio, un trastorno explosivo intermitente, y el tercio restante, problemas de abuso de sustancias, disfunción sexual, rasgos de personalidad antisocial o síntomas esquizofrénicos. No es rara la depresión con tendencias al suicidio. Incluso la minoría que puede no manifestar problemas de comportamiento, tarde o temprano sucumben a la demencia.

El diagnóstico de la enfermedad de Huntington se confirma con pruebas genéticas, las cuales también resultan útiles en el diagnóstico diferencial de corea de causa desconocida y en casos de demencia atípica o psicosis. Las pruebas genéticas también se utilizan para el asesoramiento genético en adultos, pero por lo general no se requieren en individuos sintomáticos cuando hay una confirmación genética o anatomopatológica de la enfermedad de Huntington en otros miembros de la familia. Otros trastornos importantes en el diagnóstico diferencial de esta enfermedad incluyen la corea senil que se presenta en individuos de edad avanzada, la corea hereditaria benigna en individuos más jóvenes y la neuroacantocitosis, una degeneración autosómica recesiva progresiva de los ganglios basales que se vincula con acantocitosis de eritrocitos en el frotis periférico y lipoproteínas plasmáticas normales. Las medidas diagnósticas auxiliares incluyen imágenes por resonancia magnética para establecer si hay una atrofia del núcleo caudado. Otras medidas diagnósticas son útiles en casos atípicos sin un antecedente familiar claro y en casos en los que los resultados de las pruebas genéticas son indeterminados. Estas pruebas incluyen tomografía de emisión de positrones, que típicamente revela una disminución en la actividad metabólica estriatal antes de que resulte evidente la atrofia, y pruebas neuropsicológicas.

Anatomía patológica y fisiopatología

La neuropatología de la enfermedad de Huntington consiste en una atrofia cerebral difusa con afección notoria del cuerpo estriado y la corteza cerebral. La pérdida neuronal y la gliosis son máximas en el núcleo caudado al principio, con afección menor de la corteza y otras estructuras subcorticales. Si bien no está claro el mecanismo de la muerte celular en la enfermedad de Huntington, en la actualidad hay pruebas experimentales que apoyan la hipótesis de que desempeña un papel la transmisión glutamatérgica anormal con excitotoxicidad de células estriatales portadoras de receptores al glutamato.

Tratamiento

El tratamiento incluirá a un equipo multidisciplinario que pueda proporcionar guía social, médica, neuropsiquiátrica y genética a los pacientes y a sus familias durante el curso de la enfermedad. Si bien los bloqueadores de la dopamina son moderadamente eficaces en la corea, pueden agravar la bradicinesia y la distonía. Los antipsicóticos atípicos como la clozapina, la risperidona y la olanzapina son mejor tolerados pero no tan eficaces. Las indicaciones para el tratamiento de la corea incluyen interferencia en las actividades cotidianas y vergüenza social.

La depresión responde al tratamiento antidepresivo estándar. El tratamiento debe vigilarse cuidadosamente ya que puede producir manía o desencadenar suicidio, un problema muy grave en la enfermedad de Huntington. La ansiedad responde a la administración de benzodiazepinas y al tratamiento eficaz de la depresión. Se recomiendan las benzodiazepinas de acción prolongada más que las de acción breve, debido a su menor potencial de abuso y excitación paradójica.

La psicosis suele tratarse con neurolépticos atípicos: clozapina (50 a 600 mg/día), quetiapina (100 a 600 mg/día) y risperidona (2 a 8 mg/ día). Estos medicamentos controlan las discinesias tan bien como los neurolépticos estándares, pero tienen menos efectos secundarios extrapiramidales. Cuando estos medicamentos no pueden tolerarse, es posible intentar administrar dosis menores combinadas con tetrabenacina. En la actualidad no hay tratamiento apropiado para el deterioro motor y cognitivo que se presenta en la enfermedad de Huntington.

Distonía

Manifestaciones clínicas

La *distonía* es un síndrome que consiste en contracciones musculares involuntarias que producen torsiones y movimientos iterativos o posturas anormales. La distonía comprende un amplio y heterogéneo grupo de trastornos. Si bien la distonía es uno de los trastornos del movimiento más comunes, también es uno de los que se diagnostican erróneamente con mayor frecuencia o con menos frecuencia debido a sus manifestaciones clínicas tan variables. La prevalencia no se conoce con certeza debido a la menor notificación, pero probablemente sobrepasa 300 000 casos en Estados Unidos, es decir, es igual a la de la esclerosis múltiple.

La contracción concomitante de los músculos agonistas y antagonistas es una característica fundamental de la distonía, que la distingue de la corea, los tics y otras discinesias. Asimismo, a diferencia de otros trastornos del movimiento hipercinético, es característico que la distonía se

presente al intentar movimientos voluntarios (la llamada distonía de acción). También guarda relación con "rebosamiento" la diseminación anormal de la activación a otros músculos que no son únicamente los requeridos para el movimiento que se pretende. Al igual que con la mayor parte de los trastornos del movimiento, la distonía se exacerba con el estrés y la fatiga. Una característica singular de la distonía es que suele atenuarse con los estímulos sensoriales (táctiles o propioceptivos) (los llamados trucos sensoriales). Por ejemplo, en los pacientes con tortícolis, el colocar un dedo en el mentón o la mano en el cuello reduce los movimientos de torsión o las posturas anormales. Otra manifestación común de la distonía primaria es el temblor distónico, que puede aparecer en una forma que es similar al temblor esencial o en una sucesión de movimientos distónicos rápidos.

Las distonías pueden clasificarse de acuerdo con: 1) edad de inicio (infancia frente a adultez), 2) región del cuerpo afectada y 3) causa. El uso de un esquema etiológico, similar al que se emplea para la enfermedad de Parkinson, permite dividir las distonías en síndromes primarios, secundarios y en distónicos adicionales, así como en trastornos degenerativos hereditarios.

Distonía primaria

La distonía primaria incluye síndromes en los cuales la distonía es la única manifestación clínica de la enfermedad (además del temblor) y no hay cambios anatomopatológicos evidentes. La distonía primaria suele ser heredada y se han identificado varios genes. El principal trastorno en la infancia en este grupo es la distonía con torsión idiopática (*idiopathic torsion dystonia*, ITD), o distonía de Oppenheim. Las distonías focales esporádicas que comienzan en la adultez son las formas más comunes de distonía primaria.

Distonía de Oppenheim

La distonía con torsión idiopática es un trastorno hereditario autosómico dominante que afecta principalmente a familias de judíos asquenazíes (hasta 90% de todos los casos de distonías) pero que también se presenta en familias que no son judías. El gen está situado en el cromosoma 9q34 y produce una pérdida de ácido glutámico en la proteína torsina A. La penetrancia es de cerca de 30%. Las familias con distonía con torsión idiopática muestran distonía generalizada o focal. La edad a la que comienza típicamente es en la infancia para la distonía generalizada y más tarde para la focal. Los primeros signos de distonía por lo general ocurren en el pie durante la marcha o en los brazos al efectuar movimientos voluntarios. La distonía ocurre más tarde en reposo, lo cual lleva a anormalidades posturales. Por lo general se difunde al brazo del mismo lado antes de diseminarse al otro lado del cuerpo. La edad a la que comienza típicamente es más avanzada en casos en los cuales los síntomas comienzan en el brazo o en el cuello. La distonía con torsión idiopática de inicio tardío se caracteriza por una distonía que tiende a permanecer focalizada, a diferencia de las formas de inicio temprano que por lo general se vuelven generalizadas.

Distonías focales

Las formas más comunes de distonía son las distonías focales, que se presentan principalmente en

los adultos. Éstas afectan a: 1) los párpados, haciendo que se cierren involuntariamente (*blefaroespasmo*); 2) el cuello y los hombros (*distonía cervical*), que hace que el cuello se tuerza hacia el lado *(tortícolis)*, hacia delante (*anterócolis*) o hacia atrás (*retrócolis*); 3) la parte inferior de la cara y la mandíbula o un síndrome que hace que la mandíbula se mueva de manera incesante (*distonía oromandibular*); y 4) la laringe (*disfonía espasmódica*), que hace que la voz tenga un carácter forzado y discontinuo a causa del cierre involuntario de las cuerdas vocales durante la fonación. La combinación de distonía de la parte baja de la cara y de la mandíbula (*síndrome de Meige*) no es rara. Otro tipo de distonía focal para tareas específicas afecta a la mano y el antebrazo en actividades específicas como escribir a mano (calambre del escritor), escribir a máquina o ejecutar un instrumento musical (calambre del músico). La distonía, de hecho, puede ocurrir casi en cualquier situación que implique actividades iterativas de la mano u otras partes del cuerpo. Las distonías focales todavía se diagnostican a menudo erróneamente como problemas psiquiátricos u ortopédicos.

No se ha esclarecido bien la participación de los factores hereditarios y ambientales en la distonía focal de inicio en la adultez. En la actualidad cada vez hay más pruebas de que en algunos casos la distonía puede desarrollarse por factores periféricos como traumatismo en los nervios periféricos. Además de las lesiones periféricas, las lesiones cerebrales circunscritas, típicamente las que afectan a los ganglios basales, pero también al tálamo, la corteza o el tronco del encéfalo, pueden ocasionar distonía unilateral. La causa más frecuente es un infarto cerebral, pero también pueden ser causa traumatismos, tumores y otras lesiones. En el caso del infarto, el inicio de la distonía típicamente se retarda semanas a meses a medida que se despeja la hemiparesia concomitante.

Distonías secundarias

Las distonías secundarias en gran parte se deben a fármacos y otros factores ambientales. Los fenómenos inducidos por fármacos incluyen distonía inducida por levodopa, así como distonía aguda y tardía vinculada a bloqueadores de los receptores de la dopamina (véase más adelante en el presente capítulo "Trastornos del movimiento inducidos por fármacos"). Entre los factores externos que producen distonía están parálisis cerebral (forma atetoide), traumatismo cerebral, lesión de nervios periféricos, hipoxia cerebral, algunos estados infecciosos y posinfecciosos y la exposición tóxica a manganeso, cianuro y ácido 3-nitropropriónico.

Síndromes de distonía adicionales

Hay dos tipos de síndromes de distonía adicional que merecen mención: la distonía que responde a la dopamina (*dopamine-responsive dystonia*, DRD) y la distonía mioclónica. La primera es un trastorno hereditario dominante que guarda relación con mutaciones en el gen para la ciclohidrolasa I (*GTPCH*), la enzima limitante de la velocidad en la síntesis del cofactor de la hidroxilasa de tirosina tetrahidrobiopterina. La hidroxilasa de tirosina es la enzima que limita la velocidad de la síntesis de dopamina. La distonía que responde a dopamina típicamente se presenta en la infancia comenzando en las piernas y difundiéndose después a los brazos. Son comunes las fluctuaciones diurnas

notables. En el caso típico, un niño de entre cuatro y ocho años de edad desarrolla una marcha con las piernas rígidas que se agrava a medida que avanza el día, pero que mejora en grado considerable al despertarse del sueño. Algunos pacientes muestran parkinsonismo y signos de espasticidad. En los casos de inicio tardío las manifestaciones consisten en las del parkinsonismo en vez de las de la distonía. Los pacientes tienen una respuesta excelente a la levodopa y una evolución no progresiva. La DRD puede diagnosticarse erróneamente como parálisis cerebral "atetoide", paraplejía "espástica" o parkinsonismo. Aunque rara, la DRD responde tanto a la levodopa que muchos consideran que conviene una prueba con levodopa en todos los casos de distonía.

El síndrome hereditario de distonía mioclónica (también denominado distonía hereditaria con sacudidas relampagueantes) no siempre es fácil de distinguir de la distonía primaria o del mioclono esencial hereditario. Se distingue no sólo por su carácter sino también por su reactividad al alcohol.

Las enfermedades degenerativas hereditarias que pueden manifestar distonía típicamente se presentan con características parkinsonianas más notorias e incluyen la enfermedad de Wilson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, degeneración corticobasal (*corticobasal degeneration*, CBD), parálisis supranuclear progresiva (*progressive supranuclear palsy*, PSP), la forma de distonía y parkinsonismo de Lubag (DYT3), la enfermedad de Leigh y otras encefalopatías mitocondriales.

Fisiopatología

Hay en la actualidad pruebas importantes de la existencia de una pérdida de la inhibición en múltiples niveles en el sistema nervioso central (SNC), que incluyen corteza, tronco encefálico y médula espinal, en pacientes con distonía generalizada y focal. La distonía parece ser resultado principalmente de disfunción dentro de los ganglios basales. Al igual que en la enfermedad de Parkinson, tanto la ablación como la DBS del segmento interno del globo pálido son eficaces para mitigar los signos motores anormales. Estudios experimentales realizados en seres humanos y en animales han demostrado una degradación de la representación sensorimotora en la corteza, lo que sugiere un trastorno de la neuroplasticidad.

Tratamiento

El tratamiento de la distonía en su mayor parte es sintomático, excepto en los casos raros como la enfermedad de Wilson (cap. 339) o la distonía que responde a la dopamina, en las que existen mecanismos conocidos y se cuenta con tratamientos específicos. Los tratamientos disponibles incluyen apoyo físico y emocional, fisioterapia y neurorrehabilitación, fármacos y tratamiento quirúrgico. Es preciso reconocer la importancia de la educación y de los cuidados de apoyo. El reentrenamiento sensorial en las personas con distonías focales ha dado lugar a una recuperación sustancial del funcionamiento en algunos pacientes. Los enfermos con distonías generalizadas se benefician de un método multidisciplinario en un centro especializado.

Farmacoterapia

Los agentes anticolinérgicos son la forma más eficaz de tratar la distonía primaria generalizada. El trihexifenidil es el que se utiliza con mayor frecuencia. Pueden requerirse dosis ≥120 mg/día en los niños, con un intervalo estándar de 20 a 50 mg/día. Los adultos rara vez toleran estas dosis altas. Los factores limitantes incluyen estreñimiento, sequedad de la boca, visión borrosa y retención urinaria, así como alteraciones en la memoria a corto plazo, confusión y alucinaciones. Las benzodiazepinas, incluidos el clonazepam o el diazepam, también son eficaces en la distonía, solas o en combinación con anticolinérgicos. Las dosis se aumentan con lentitud hasta que se obtengan beneficios o se presenten efectos secundarios, como sedación, ataxia y confusión, que impidan un mayor escalamiento de la dosis. El baclofén, un fármaco similar al neurotransmisor natural ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, GABA), también resulta eficaz para tratar la distonía focal y generalizada. Se requieren dosis relativamente altas (60 a 100 mg); sin embargo, los efectos secundarios suelen ser limitantes. Una bomba de baclofén para infusión intratecal es de utilidad en estos casos. La distonía que afecta a las piernas y el tronco responde en alto grado a esta forma de tratamiento. Lamentablemente, los beneficios sostenidos no son la regla y no son poco frecuentes las complicaciones. Los fármacos dopaminérgicos en ocasiones resultan beneficiosos tanto en las distonías generalizadas como en las focales, pero los efectos más espectaculares se observan en individuos con distonía que responde a dopamina, quienes experimentan un mejoramiento considerable y sostenido incluso con una pequeña dosis de levodopa. Es paradójico que un porcentaje considerable de pacientes con distonía generalizada (y distonía craneocervical) responda a antagonistas dopaminérgicos, como haloperidol o pimozida. En ocasiones resulta eficaz la combinación de tetrabenazina, pimozida y trihexifenidil.

Toxina botulínica

Si bien las distonías focales por lo general no responden bien a los fármacos, a menudo responden espectacularmente a la toxina botulínica inyectada en los grupos musculares afectados. La toxina botulínica también se utiliza en la distonía generalizada para el tratamiento ocasional de problemas focales. La toxina botulínica actúa bloqueando la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, lo cual da por resultado una debilidad dependiente de la dosis. Se requieren inyecciones repetidas cada dos a cinco meses. En la actualidad se cuenta con serotipos de toxina botulínica A y B, lo que proporciona una alternativa en caso de que se desarrolle resistencia a cualquiera de los dos serotipos.

Métodos quirúrgicos

Antes del advenimiento de la toxina botulínica, los procedimientos de desnervación periférica, como la risotomía cervical dorsal o anterior y la desnervación periférica selectiva, se realizaban a menudo, principalmente para el tratamiento de la distonía cervical. En la actualidad se llevan a cabo con mucho menor frecuencia, por lo general en pacientes con distonía cervical en quienes fracasan las inyecciones de toxina botulínica. La cirugía estereotáctica se utiliza principalmente en la distonía generalizada grave que no responde a otras modalidades de tratamiento. En los últimos años, tras el éxito en la enfermedad de Parkinson, la palidotomía y la DBS del globo pálido se están utilizando

con resultados promisorios. Los más aptos para la intervención quirúrgica parecen ser individuos con distonía primaria (DYT1). Los pacientes con formas secundarias de distonía tienen menos posibilidades de beneficiarse. La cirugía bilateral suele ser necesaria para lograr el control de la distonía axil.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome de Tourette

El trastorno más común caracterizado por tics es el síndrome de Tourette (*Tourette syndrome*, TS), un trastorno del desarrollo neurológico con manifestaciones neurológicas y de la conducta. Se desconoce la verdadera prevalencia de los trastornos del síndrome de Tourette, pero se ha estimado en 0.05%. Además de los tics, más o menos 50% de los pacientes desarrollan otros trastornos simultáneos, específicamente, un trastorno obsesivo compulsivo (*obsessive-compulsive disorder*, OCD) y un trastorno de hiperactividad con déficit de atención (*attention-deficit hyperactivity disorder*, ADHD).

Manifestaciones clínicas

Un *tic* es un movimiento estereotípico breve, rápido, iterativo y sin propósito aparente, que puede afectar a uno o más grupos musculares. Los tics se dividen en tipos motores y vocales, lo que depende del grupo muscular afectado, y en simples y complejos, lo cual está supeditado al número de grupos musculares afectados y de las conductas asociadas. Pueden fluctuar desde "hábitos nerviosos" apenas detectables y fácilmente racionalizados como parpadeo, contracción de la nariz y sacudidas del cuello, hasta las expresiones complejas, cargadas de emotividad y a veces ofensivas de una minoría de pacientes (*coprolalia*). Los tics pueden relacionarse con experiencias sensoriales focales breves denominadas *tics sensoriales* que suelen afectar a la cara, la cabeza y zonas del cuello. Algunos tics son difíciles de distinguir de los movimientos de "sacudida" rápidos, como la corea y el mioclono, pero son singulares por cuanto pueden inhibirse voluntariamente por un breve período.

Desde el punto de vista del desarrollo, los problemas de la atención aparecen antes de la edad escolar y los tics se presentan durante los primeros años escolares. Los síntomas del trastorno obsesivo compulsivo aparecen más tarde, justo antes o durante la adolescencia. Los tics y los síntomas del trastorno de hiperactividad y déficit de atención tienden a estabilizarse con la edad. Los síntomas del trastorno obsesivo compulsivo tienen una evolución más variable.

El patrón de herencia del síndrome de Tourette encaja mejor en el modelo de un gen o genes importantes con baja penetrancia, genes modificadores y un fenotipo influido por factores ambientales. El riesgo de una familia con un niño afectado de tener otro es de 25%. No obstante, no se ha vinculado ningún gen específico con el síndrome de Tourette. En los estudios de PET con el uso de ligandos de receptor D_2 de la dopamina, se ha demostrado que los alelos de este gen

modifican la gravedad de los síntomas.

Tratamiento

Los síntomas de tic se han atribuido a una hiperactividad de circuitos dopaminérgicos. Por consiguiente, los bloqueadores de la dopamina han mejorado invariablemente los síntomas. Los tics no son la manifestación más discapacitante de la enfermedad, y el tratamiento en general está indicado únicamente cuando los tics interfieren en la calidad de vida. Los antipsicóticos típicos, flufenacina, haloperidol y pimozida, que se considera que son muy eficaces para el tratamiento de los tics, se han acompañado de síntomas extrapiramidales y fobias escolares. Más recientemente se ha demostrado que algunos antipsicóticos atípicos controlan los síntomas de tic que tienen una menor frecuencia de estas complicaciones en comparación con los antipsicóticos típicos. Los fármacos de esta categoría incluyen risperidona (0.5 a 4 mg/día), olanzapina (5 a 30 mg/día), y ziprasidona (80 a 200 mg/día). Otros tratamientos de los tics incluyen clonidina (0.1 a 0.4 mg/día o el equivalente como parche transdérmico), guanifencina (0.5 a 2 mg/día) y clonazepam (0.5 a 4.0 mg/día). Las inyecciones de toxina botulínica son eficaces para controlar los tics focalizados que afectan a pequeños grupos musculares. En general, los síntomas de ansiedad y el trastorno obsesivo compulsivo se tratarán primero ya que su control puede evitar la necesidad de tratar los tics (cap. 371).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos hipercinéticos inducidos por fármacos

Este importante grupo de trastornos del movimiento, yatrógenos y en su mayor parte reversibles, se relaciona principalmente con fármacos que de manera directa o indirecta afectan a la transmisión dopaminérgica central. Los agentes agresores más comunes son estimulantes del sistema nervioso central, levodopa, agonistas de la dopamina y bloqueadores del receptor a la dopamina. El mecanismo de los trastornos del movimiento agudos y subagudos parece ser resultado de las extensiones idiosincrásicas de la acción intencional del compuesto. En cambio, sigue sin esclarecerse el mecanismo de los síndromes de discinesia tardía (*tardive dyskinesia*, TD).

Trastornos del movimiento inducidos por fármacos

Agudos

Las reacciones de esta categoría incluyen la distonía aguda por reacción a agonistas de la dopamina, que aparece con mayor frecuencia en una forma generalizada en niños y en una forma focal (p. ej., blefaroespasmo, tortícolis y distonía oromandibular) en adultos. Esos movimientos pueden tratarse pronto con la administración parenteral de anticolinérgicos (benztropina o difenhidramina) o benzodiazepinas (lorazepam o diazepam). Otros trastornos del movimiento agudo incluyen discinesias, conductas estereotípicas y tics consecutivos a la exposición del sistema nervioso central a estimulantes como metilfenidato, dextroanfetamina y pemolina.

Subagudos

Probablemente la más común de estas reacciones es la acatisia inducida por neurolépticos, un estado de inquietud motora con una sensación de inquietud y la necesidad de moverse, que tiende a aliviar temporalmente los síntomas. El tratamiento consiste en retirar el agente agresor. Cuando esto no es posible, se pueden mitigar los síntomas con benzodiazepinas, anticolinérgicos, bloqueadores β-adrenérgicos y, en algunos casos, agonistas de la dopamina.

Tardíos

Los trastornos del movimiento tardíos como la TD se deben principalmente a la exposición crónica a bloqueadores de la dopamina centrales. Con gran frecuencia los movimientos son coreáticos y afectan primeramente a la boca, los labios y la lengua y más tarde al tronco y las extremidades. En un caso completamente florido puede haber inclinación de la cabeza, mecedura (balanceo) pélvica y movimientos finos de los dedos de las manos y los pies. El diafragma rara vez es afectado y esto

produce sufrimiento respiratorio. Otros síndromes tardíos son distonía tardía, que por lo general se presenta con afección más axil que apendicular; acatisia tardía; tics tardíos e incluso temblor tardío.

En cerca de 33% de los pacientes con TD los síntomas remiten al cabo de tres meses de suspender el tratamiento neuroléptico, y en la mayoría de los pacientes los movimientos gradualmente remiten en un término de cinco años. En los enfermos con riesgo de TD permanente se incluyen ancianos, desdentados y pacientes con disfunción cerebral orgánica subyacente. Al parecer, la probabilidad de desarrollar TD es mayor en los individuos con trastornos emocionales que en los esquizofrénicos. Puesto que es muy frecuente que el tratamiento de la TD resulte insatisfactorio y frustrante tanto para el paciente como para el médico, es decisivo que se utilicen con criterio los antipsicóticos típicos y que, una vez iniciado este esquema, se revalore periódicamente su necesidad continuada. La interrupción súbita del régimen puede ocasionar "discinesias por abstinencia", que anteceden al desarrollo de TD declarada.

Tratamiento

Los antipsicóticos atípicos (clozapina, risperidona, olanzepina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol) reducen en grado importante el riesgo de discinesia tardía en comparación con los antipsicóticos típicos. Por consiguiente, si no es posible la suspensión del antipsicótico agresor, se intentará la reposición tradicional con antipsicóticos atípicos. Por otra parte, parece que los antipsicóticos atípicos pueden bloquear satisfactoriamente las discinesias propiamente dichas. La eliminación de estimulantes y anticolinérgicos también aliviará las discinesias. En casos refractarios, la discinesia tardía coreática puede tratarse con los medicamentos que producen depleción de catecolaminas: reserpina y tetrabenazina. La reserpina deberá iniciarse a una dosis de 0.125 mg/día e incrementarse gradual y lentamente según se requiera hasta llegar a los 6 mg/día. Se comenzará la tetrabenazina en dosis de 12.5 mg/día y se aumentará gradualmente según se requiera hasta los 200 mg/día. Los ancianos tienen menos posibilidades de tolerar la sedación dependiente de la dosis y la hipotensión ortostática vinculada a estos fármacos. Cerca de 15% de los pacientes que reciben agentes que producen depleción de catecolamina desarrollan depresión con el uso crónico de la reserpina. Otra estrategia consiste en utilizar medicamentos GABAérgicos como el baclofén (40 a 80 mg/día), el clonazepam (1 a 8 mg/día) o el ácido valproico (750 a 3 000 mg/día). Esta última estrategia es de especial utilidad en pacientes con distonía tardía, que también se pueden beneficiar con el tratamiento anticolinérgico y las inyecciones de toxina botulínica.

Síndrome maligno neuroléptico

Esta complicación grave de la medicación neuroléptica ocurre en 1 a 2% de los individuos tratados; la tasa de mortalidad llega hasta 20%. Las principales manifestaciones son rigidez muscular con mionecrosis, alteración en el estado mental similar a la catatonia, y disfunción autonómica con hipertermia, taquicardia y presión arterial lábil. Es típico que los síntomas evolucionen en forma sub-aguda en el curso de varios días y, por lo general, se presentan durante las primeras semanas consecutivas a la exposición inicial al fármaco, pero pueden desarrollarse en cualquier momento. El

síndrome neuroléptico maligno (*neuroleptic malignant syndrome*, NMS), también puede ser desencadenado por la suspensión súbita de medicamentos antiparkinsonianos.

Tratamiento

El tratamiento comienza con la suspensión inmediata de los antipsicóticos agresores como el litio y los agentes anticolinérgicos, que parecen aumentar el riesgo de síndrome neuroléptico maligno. Son esenciales la vigilancia cuidadosa de la temperatura corporal, la hidratación, los electrólitos (ante todo el potasio) y la presión arterial. Entre los agentes farmacológicos específicos están los agonistas de la dopamina o la levodopa, la amantadina o las benzodiazepinas como el dantroleno. Las medidas de apoyo comprenden antipiréticos, cobertores para enfriamiento, líquidos y medidas para mantener la presión arterial.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Ahlskog JE: Slowing Parkinson's disease progression: Recent dopamine agonist trials. Neurology 60:381, 2003 [PMID: 12580184]

Dawson TM, Dawson VL: Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. Science 302:819, 2003 [PMID: 14593166]

Pahwa R, Lyons K: Essential tremor: Differential diagnosis and current therapy. Am J Med 115:134, 2003 [PMID: 12893400]

Siderowf A, Stern M: Update on Parkinson's disease. Ann Intern Med 138:651, 2003 [PMID: 12693888]

General

Martin JB: Molecular basis of the neurodegenerative disorders. N Engl J Med 340:1970, 1999 [PMID: 10379022]

Thyagarajan D: Genetics of movement disorders: An abbreviated overview. Stereotact Funct Neurosurg 77:48, 2001 [PMID: 12378057]

Watts R, Koller W (eds): *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. New York, McGraw-Hill, 1997

Wichmann T, DeLong MR: Models of basal ganglia function and pathophysiology of movement disorders, in *Surgical Treatment of Movement Disorders*. R Bakay (ed). Philadelphia, Saunders, 1998

Parkinson's Disease

Betarbet R et al: Mechanistic approaches to Parkinson's disease. Brain Pathol 12:499, 2002 [PMID: 12408237]

Braak H et al: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 24:197, 2003 [PMID: 12498954]

Brodsky MA et al: Sleepiness in Parkinson's disease: A controlled study. Mov Disord 18:668, 2003 [PMID: 12784270]

Deep Brain Stimulation Study Group: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. N Engl J Med 345:956, 2001

Elbaz A et al: Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. Arch of Neurol 60:91, 2003 [PMID: 12533094]

Friedman JH, Factor SA: Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. Mov Disord 15:201, 2000 [PMID: 10752567]

Gasser T: Genetics of Parkinson's disease. Clin Genet 54:259, 1998 [PMID: 9831335]

Hurtig HI et al: Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. Neurology 54:1916, 2000 [PMID: 10822429]

Lang AE, Lozano AM: Parkinson's disease. N Engl J Med 339:1044, 1130, 1998

Obeso JA et al: Surgery for Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 62:2, 1997 [PMID: 9010390]

Olanow CW et al: A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. Ann Neurol 54:403, 2003 [PMID: 12953276]

Parkinson Study Group: Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl J Med 328, 1993

———: Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP subjects not requiring levodopa. Ann Neurol 39:29, 1996

Polymeropoulos MH et al: Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. Science 274:1197, 1996 [PMID: 8895469]

Scott WK et al: Complete genomic screen in Parkinson disease: Evidence for multiple genes. JAMA 286:2239, 2001 [PMID: 11710888]

Sherer TB et al: An in vitro model of Parkinson's disease: Linking mitochondrial impairment to altered alpha-synuclein metabolism and oxidative damage. J Neuroscience 22:7006, 2002 [PMID: 12177198]

Shults CW et al: Effects of coenzyme Q_{10} in early Parkinson disease: Evidence of slowing of the functional decline. Arch Neurol 59:1541, 2002 [PMID: 12374491]

Tanner CM et al: Parkinson disease in twins: An etiologic study. JAMA 281:341, 1999 [PMID: 9929087]

Actualización--> Van Camp G et al: Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. Lancet 363:1179, 2004 <--Actualización [PMID: 15081648]

Other Parkinsonian States and Tremor

Baker M et al: Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy. Hum Mol Genet 8:711, 1999 [PMID: 10072441]

Dickson DW et al: Widespread alterations of alpha-synuclein in multiple system atrophy. Am J Pathol 155:1241, 1999 [PMID: 10514406]

Houlden H et al: Corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy share a common tau haplotype. Neurology 56:1702, 2001 [PMID: 11425937]

Litvan I et al. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: A clinicopathologic study. Neurology 48:119, 1997 [PMID: 9008506]

Litvan I et al: Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). Neurology 47:1, 1996 [PMID: 8710059]

Low PA (ed): *Clinical Autonomic Disorders*. Boston, Little Brown, 1993

McManis PG, Sharbrough FW: Orthostatic tremor: Clinical and electrophysiologic characteristics. Muscle Nerve 16:1254, 1993 [PMID: 8413379]

Speelman JD et al: Stereotactic neurosurgery for tremor. Mov Disord 17:S84, 2002

Wenning GK et al: Clinical features and natural history of multiple system atrophy: An analysis of 100 cases. Brain 117:835, 1994 [PMID: 7922469]

Huntington's Disease and Choreas

Anderson KE, Marder KS: An overview of psychiatric symptoms in Huntington's disease. Curr Psychiatry Rep 3:379, 2001 [PMID: 11559474]

Goizet C et al for the French Group for Presymptomatic Testing in Neurogenetics. Presymptomatic testing in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxias. Neurology 59:1330, 2002 [PMID: 12427879]

Grimbergen YA, Roos RA: Therapeutic options for Huntington's disease. Curr Opin Investig Drugs 4:51, 2003 [PMID: 12625029]

Hoffner G, Djian P: Protein aggregation in Huntington's disease. Biochimie 84:273, 2002 [PMID: 12106904]

Shoulson I: On Chorea. Clin Neuropharmacol 9:S85, 1986

Dystonia

Beradelli A et al: The pathophysiology of primary dystonia. Brain 121:1195, 1998

Bressman SB et al: Diagnostic criteria for dystonia in DYT1 families. Neurology 59:1780, 2002 [PMID: 12473770]

Carvalho-Aguiar PM, Ozelius LJ: Classification and genetics of dystonia. Lancet. Neurol 1:316, 2002 [PMID: 12849429]

Edwards M et al: Unusual phenotypes in DYT1 dystonia: A report of five cases and a review of the literature. Mov Disord 18:706, 2003 [PMID: 12784278]

Eidelberg D: Abnormal brain networks in DYT1 dystonia. Adv Neurol 78:127, 1998 [PMID: 9750910]

Ichinose H et al: Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase 1 gene. Nat Genet 8:236, 1994 [PMID: 7874165]

Nygaard TG et al: Linkage mapping of dopa-responsive dystonia (DRD) to chromosome 14q. Nat Genet 5:386, 1993 [PMID: 8298648]

Ozelius LJ et al: The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. Nat Genet 17:40, 1997 [PMID: 9288096]

Ozelius LJ et al: The gene (DYT1) for early-onset torsion dystonia encodes a novel protein related to the Clp protease/heat shock family. Adv Neurol 78:93, 1998 [PMID: 9750906]

Tourette Syndrome

Hoekstra PJ et al: Is Tourette's syndrome an autoimmune disease? Mol Psychiatry 7:437, 2002 [PMID: 12082557]

Kurlan R et al: Treatment of ADHD in children with tics: A randomized controlled trial. Neurology 58:527, 2002

Lavenstein BL: Treatment approaches for children with Tourette's syndrome. Curr Neurol Neurosci Rep 3:143, 2003 [PMID: 12583843]

The Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics: A complete genome screen in sib pairs affected by Gilles de la Tourette syndrome. Am J Hum Genet 65:1428, 1999

Singer HS: Neurobiology of Tourette syndrome. Neurol Clin 15:357, 1997 [PMID: 9115467]

Drug-Induced and Miscellaneous Movement Disorders

Burke RE et al: Tardive dystonia: Late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. Neurology 32:1335, 1982 [PMID: 6128697]

Cardoso F: HIV-related movement disorders: Epidemiology, pathogenesis and management. AIDS Drug Eval 16:663, 2002 [PMID: 12269860]

Chabolla DR et al: Drug-induced parkinsonism as a risk factor for Parkinson's disease: A historical cohort study in Olmsted County, Minnesota. Mayo Clin Proc 73:724, 1998 [PMID: 9703296]

Cunningham-Owens D: *A Guide to the Extrapyramidal Side-effects of Antipsychotic Drugs*. Cambridge, Cambridge University Press, 1999

Gratz SS et al: Neuroleptic malignant syndrome. Diagnosis, epidemiology and treatment. CNS Drugs 2:429, 1994

Jimenez-Jimenez FJ et al: Drug-induced movement disorders. Drug Safety 16:180, 1997 [PMID: 9098656]

Lang AE, Weiner WJ (eds): *Drug-induced Movement Disorders*. Mount Kisco, NY, Futura Publishing, 1992

Sotaniemi K: Chorea-acanthocytosis. Acta Neurol Scand 68:53, 1983 [PMID: 6613527]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente

Los síntomas y signos de la ataxia son alteración de la marcha, habla poco clara (disartria silabeante), visión borrosa secundaria a nistagmo, incoordinación manual y temblor que aparece con el movimiento (cap. 21). Estos síntomas se deben a la afección del cerebelo y de sus vías aferentes y eferentes, incluidas las espinocerebelosas, y de las vías frontopontocerebelosas que se originan en la parte anterior del lóbulo frontal. Hay que distinguir la ataxia cerebelosa verdadera de la ataxia debida a una enfermedad del nervio vestibular o del laberinto, pues esta última provoca un trastorno de la marcha que se asocia a mareo, sensación de obnubilación leve o vértigo de cierta intensidad (cap. 20). La ataxia cerebelosa verdadera no se acompaña de estos síntomas vertiginosos y se manifiesta claramente por una marcha inestable secundaria al desequilibrio. En ocasiones, las perturbaciones sensitivas remedan el desequilibrio propio de enfermedades del cerebelo; con la ataxia sensitiva, el desequilibrio empeora de modo impresionante cuando se eliminan los estímulos visuales (signo de Romberg). En raras ocasiones, la debilidad de los músculos en la porción proximal del miembro pélvico remeda la enfermedad del cerebelo. En el paciente con ataxia, la velocidad de aparición y las características de estos síntomas cerebelosos son importantes para determinar los posibles diagnósticos diferenciales (cuadro 352-1). Un aumento progresivo, regular y lento de los síntomas, con afección bilateral y simétrica, sugiere que la causa de éstos puede ser de índole bioquímica, metabólica, inmunitaria o tóxica. Por el contrario, una sintomatología unilateral y focal, con cefalea y alteración del nivel de conciencia, probablemente acompañada de parálisis de los pares craneales ipsolaterales y de pérdida de fuerza contralateral, apunta a la existencia de una lesión cerebelosa ocupante de espacio.

Cuadro 352-1. Causas de la ataxia cerebelosa

Signos simétricos y progresivos			Signos cerebelosos focales e ipsolaterales		
Aguda (horas a días)	**Subaguda (días a semanas)**	**Crónica (meses a años)**	**Aguda (horas a días)**	**Subaguda (días a semanas)**	**Crónica (meses a años)**
Intoxicación: alcohol, litio, difenilhidantoína, barbitúricos (antecedentes y estudio toxicológico positivos)	Intoxicación: mercurio, solventes, gasolina, pegamentos; quimioterápicos citotóxicos	Síndrome paraneoplásico	Vasculares: infartos o hemorragia cerebelosos o hematoma subdural	Neoplásicas: glioma cerebeloso o tumor metastásico (signos positivos de la neoplasia en MRI/CT)	Gliosis estable consecuencia de lesión vascular o placa desmielinizante (lesión estable detectada en MRI/CT que tiene más de algunos meses)
Cerebelitis vírica aguda (los datos de LCR apoyan la presencia de infección vírica aguda)	Alcohólica-nutricional (deficiencia de vitaminas B_1 y B_{12})	Síndrome de anticuerpos contra gliadina	Infecciosas: absceso cerebeloso (presencia de una masa patológica en MRI/CT; antecedentes positivos en pro de la lesión)	Cuadros desmielinizantes: esclerosis múltiple (los datos de la anamnesis, de LCR y MRI concuerdan)	Lesión congénita: malformaciones de Chiari o Dandy-Walker (la malformación se identificó en MRI/CT)
Síndrome posinfeccioso	Enfermedad de Lyme	Hipotiroidismo		Leucoencefalopatía multifocal vinculada con el SIDA (positividad de VIH y del recuento de células CD4+ respecto a SIDA)	
		Enfermedades hereditarias			
		Tabes dorsal (sífilis terciaria)			
		Reacciones tóxicas por fenilhidantoína			

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía computadorizada; MRI, imágenes por resonancia magnética.

Ataxia simétrica

Una ataxia simétrica y progresiva puede clasificarse también, según su comienzo, en aguda (comienzo durante horas o días), subaguda (semanas o meses) o crónica (meses o años). Las formas reversibles y agudas de ataxia son las producidas por la intoxicación con alcohol, fenitoína (fenilhidantoína), barbitúricos y otros agentes. Son también causas de ataxia aguda o subaguda la intoxicación producida por la exposición al tolueno, la inhalación de gasolina, de pegamento, de pinturas en aerosol, la exposición al metilmercurio o al bismuto, o el tratamiento con quimioterápicos citotóxicos, como el fluorouracilo y el paclitaxel. Los pacientes que sufren un síndrome posinfeccioso (sobre todo después de la varicela) pueden presentar ataxia de la marcha y leve disartria, ambas reversibles (cap. 359). Otras causas infecciosas poco frecuentes de ataxia adquirida son los poliovirus, los virus coxsackie, los virus ECHO, el virus de Epstein-Barr, la toxoplasmosis, *Legionella* y la enfermedad de Lyme.

Una ataxia de la marcha subaguda que se presenta durante semanas o meses (degeneración cerebelosa aguda del vermis) puede ser consecuencia directa de la combinación de alcoholismo y desnutrición, sobre todo por la carencia de vitaminas B_1 y B_{12}. También se ha vinculado con ataxia la hiponatriemia. La ataxia cerebelosa paraneoplásica acompaña a diversos tumores (y autoanticuerpos) como los cánceres de mama y ovario (anti-Yo), el cáncer microcítico pulmonar (anticonducto de calcio regulado por voltaje, de tipo PQ) y enfermedad de Hodgkin (anti-Tr) (cap. 87). Otro síndrome paraneoplásico que se acompaña de mioclono y opsoclono se observa en los cánceres de mama (anti-Ri) y pulmón, y el neuroblastoma. En lo que toca a todas estas ataxias paraneoplásicas, el síndrome neurológico puede ser el cuadro inicial con el que se manifiesta el cáncer. Otra ataxia progresiva mediada por mecanismos inmunitarios es la que aparece junto con anticuerpos contra gliadina (y contra endomisio) y el haplotipo del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) DQB1*0201; en algunas personas afectadas, en la biopsia de intestino delgado se observa atrofia de vellosidades, compatible con la enteropatía sensible a gluten (cap. 275). Por último, la ataxia progresiva subaguda puede ser causada por una prionopatía, en particular si hay una causa infecciosa, como la que se transmite por la hormona del crecimiento humano contaminada (cap. 362).

La ataxia locomotora simétrica crónica sugiere un trastorno hereditario (que se expone más adelante en este capítulo), un trastorno metabólico o una infección crónica. Siempre hay que pensar en el hipotiroidismo como una forma de ataxia locomotora reversible y de tratamiento fácil. Las enfermedades infecciosas que se manifiestan originalmente por ataxia son la sífilis meningovascular y la tabes dorsal, por degeneración de las columnas posteriores y las vías espinocerebelosas en la médula espinal.

Ataxia focal

La ataxia focal aguda suele ser consecuencia de una enfermedad cerebrovascular, por lo general un infarto isquémico, o una hemorragia cerebelosa. Estas lesiones producen de manera característica síntomas cerebelosos ipsolaterales al cerebelo lesionado, y pueden acompañarse de alteración del nivel de conciencia debido a la compresión del tallo encefálico o a hipertensión intracraneal; pueden

producirse signos de afección de la protuberancia ipsolateral, como la parálisis de los pares craneales VI y VII. La presencia de signos focales de ataxia aguda que empeoran de manera progresiva debe hacer sospechar cuanto antes la existencia de un hematoma subdural de la fosa posterior, un absceso bacteriano o un tumor cerebeloso primario o metastásico. La tomografía computadorizada (CT) o las imágenes por resonancia magnética (MRI) revelarán la presencia de cualquier proceso de este tipo. Muchas de estas lesiones representan verdaderas urgencias neurológicas, como una herniación repentina, sea en sentido rostral a través de la tienda del cerebelo o caudal, con herniación de las amígdalas cerebelosas a través del agujero occipital, que suele tener consecuencias devastadoras. A veces se necesita la descompresión quirúrgica inmediata (cap. 258). El cuadro inicial de un linfoma o de una leucoencefalopatía multifocal progresiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) en una persona con SIDA puede incluir un síndrome cerebeloso focal agudo o subagudo. Entre las causas crónicas de la ataxia progresiva están la esclerosis múltiple (cap. 359) y lesiones congénitas como la malformación de Chiari (cap. 356) o un quiste congénito de la fosa posterior (síndrome de Dandy-Walker).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Ataxias hereditarias

Pueden tener mecanismos de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo o materno (mitocondrial). La clasificación genómica (cuadro 352-2) ha sustituido en gran medida a las anteriores basadas en la sola expresión clínica.

Cuadro 352-2. Clasificación de las ataxias espinocerebelosas en el genotipo

Nombre	Locus	Fenotipo
SCA1 (autosómica dominante tipo 1)	6p22-p23 con repeticiones CAG (exónicas) Ataxina-1	Ataxia con oftalmoparesias, signos piramidales y extrapiramidales
SCA2 (autosómica dominante tipo 2)	12q23-q24.1 con repeticiones CAG (exónicas) Ataxina-2	Ataxia con sacudidas oculares lentas y signos piramidales y extrapiramidales mínimos
Enfermedad de Machado-Joseph/SCA3 (autosómica dominante tipo 3)	14q24.3-q32 con repeticiones CAG (exónicas) MJD-ataxina-3	Ataxia con oftalmoparesias y signos piramidales, extrapiramidales y amiotróficos variables
SCA4 (autosómica dominante tipo 4)	16q24-ter	Ataxia con movimientos normales de los ojos; neuropatía axónica sensitiva y signos piramidales
SCA5 (autosómica dominante tipo 5)	Región centromérica del cromosoma II	Ataxia y disartria
SCA6 (autosómica dominante tipo 6)	19p13.2 con repeticiones CAG en el gen del canal de calcio que depende de voltaje α_{1A} (exónica)	Ataxia y disartria, nistagmo, pérdida sensitiva propioceptiva leve
SCA7 (autosómica dominante tipo 7)	3p14.1-p21.1 con repeticiones CAG (exónicas)	Oftalmoparesia, pérdida visual, ataxia, disartria, respuesta plantar extensora, degeneración pigmentaria de la retina

	Ataxina-7	
SCA8 (autosómica dominante tipo 8)	13q21 con repeticiones CTG; sin codificación	Ataxia locomotora, disartria, nistagmo, espasticidad de extremidades pélvicas y disminución de la sensación vibrátil
SCA10 (autosómica dominante tipo 10)	22q; repetición ATTCT; sin codificación	Ataxia locomotora, disartria, nistagmo; convulsiones motoras generalizadas y complejas parciales; polineuropatía
SCA11 (autosómica dominante tipo 11)	15q14-q21.3 por ligamiento	Ataxia lentamente progresiva de la marcha y de extremidades, disartria, nistagmo vertical, hiperreflexia
SCA12 (autosómica dominante tipo 12)	5q31-q33 por ligamiento; repetición CAG; fosfatasa 2A de proteína	Temblor, disminución de movimientos, hiperreflexia, distonía, ataxia, disautonomía, demencia, disartria
SCA13 (autosómica dominante tipo 13)	19q13.3-q14.4	Mutación desconocida
SCA14 (autosómica dominante tipo 14)	19q-13.4	Mutación desconocida
SCA15 (autosómica dominante tipo 15)	Se desconoce la mutación en una familia; se descartaron otros loci conocidos	Ataxia locomotora y de extremidades, disartria
SCA16 (autosómica dominante tipo 16)	8q22.1-24.1	Mutación desconocida; ataxia cerebelosa pura y temblor de la cabeza, ataxia locomotora y disartria; nistagmos provocados-mirada horizontal
SCA17 (autosómica dominante tipo 17)	6q27; expansión CAG en el gen de la proteína de unión a TATA (*TBP*)	Ataxia locomotora, demencia, parkinsonismo, distonía, corea, convulsiones; en MRI se observa atrofia cerebral y cerebelosa
SCA18 (autosómica dominante tipo 18)	7q22-q32	Neuropatía con ataxia motora/sensitiva
SCA19 (autosómica dominante tipo 19)	1p21-q21	Ataxia, temblor, deficiencia cognitiva, mioclono

SCA20 (asignada pero no publicada)	—	—
SCA21 (autosómica dominante tipo 21)	7p21.3-p15.1	Ataxia, signos extrapiramidales de acinesia, rigidez, temblor, defecto en la esfera cognitiva
SCA22 (asignada pero no publicada)	—	—
Atrofia dentatorrubopalidoluisiana (autosómica dominante)	12p12-ter con repeticiones CAG (exónicas)	Ataxia, coreoatetosis, distonía, convulsiones, mioclono y demencia
	Atrofina	
Ataxia de Friedreich (autosómica recesiva)	9q13-q21.1 con repeticiones GAA intrónicas	Ataxia, arreflexia, respuestas plantares extensoras, déficit de sentido de la posición, miocardiopatía, diabetes mellitus, escoliosis, deformidades de pies; transporte deficiente de hierro desde la mitocondria
	Frataxina	
Ataxia de Friedreich (autosómica recesiva)	8q13.1-q13.3 (deficiencia de α-TTP)	Igual que el fenotipo que se sitúa en 9q, pero se vincula con deficiencia de vitamina E
Ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay	Cromosoma 13; gen SACS; pérdida de la actividad del péptido de sacsina	La ataxia, la espasticidad, la disartria, la consunción muscular distal, las deformidades de pies, estrías de retina y prolapso de válvula mitral comienzan en la niñez
Síndrome de Kearns-Sayre (esporádico)	Deleción de mtDNA y mutaciones de duplicación	Ptosis, oftalmoplejía, degeneración retiniana pigmentaria, cardiomiopatía, diabetes mellitus, sordera, bloqueo cardíaco, incremento de proteína en LCR, ataxia
Epilepsia mioclónica y síndrome de fibra roja rasgada (herencia materna)	Mutación en mtDNA del $tRNA^{lis}$ en 8344; también hay mutación en 8356	Epilepsia mioclónica, miopatía de fibras rojas rasgadas, ataxia
Síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidente cerebrovascular (herencia materna)	Mutación de $tRNA^{leu}$ en 3243; también en 3271 y 3252	Cefalea, accidente cerebrovascular, acidosis láctica, ataxia

Enfermedad de Leigh; encefalopatía necrosante subaguda (herencia materna o autosómica recesiva)	Defecto del complejo V de mtDNA (gen de ATPasa en 8993) o defecto en la síntesis de proteína mitocondrial (ambas heredadas de la madre); o defecto en el complejo IV (autosómico recesivo)	Hiporreflexia, hipotonía, defectos de pares craneales, insuficiencia respiratoria, señales hiperintensas en MRI con tiempo de relajación T2 en ganglios basales, cerebelo o tallo encefálico, ataxia
Ataxia episódica tipo 1 (EA-1) (autosómica dominante)	12p; gen del canal de potasio *KCNA1*	Ataxia episódica durante minutos desencadenada por el despertar o el ejercicio; con miocimia facial y de manos; los signos cerebelosos no son progresivos; el cuadro mejora con fenilhidantoína
Ataxia episódica tipo 2 (EA-2) (autosómica dominante)	19p-13(*CACNA1A*) (alélico con SCA6) (subunidad del conducto de potasio que depende de voltaje α_{1A})	Ataxia episódica durante días; desencadenada por estrés, fatiga; se acompaña de nistagmo en la mirada descendente; surge atrofia cerebelosa; hay signos cerebelosos progresivos; mejora con acetazolamida
Ataxia-telangiectasia (autosómica recesiva)	11q22-23; gen *ATM* para regular el ciclo celular; transducción de señales mitógenas y recombinación meiótica	Telangiectasia, ataxia, disartria, infecciones pulmonares, neoplasias del sistema linfático; deficiencias de IgA e IgG; diabetes mellitus, cáncer de mama
Ataxia espinocerebelosa de Nikali et al., de comienzo en la infancia (autosómica recesiva)	10q23.3-q24.1	Ataxia infantil, neuropatía sensitiva; atetosis, hipoacusia, oftalmoplejía, atrofia óptica; hipogonadismo primario en mujeres
Hipoceruloplasminemia con ataxia y disartria (autosómica recesiva)	Gen de ceruloplasmina; 3q23-q25 (trp 858 ter)	Ataxia locomotora y disartria, hiperreflexia; atrofia cerebelosa detectada en MRI; depósito de hierro en el cerebelo, ganglios basales, tálamo e hígado; el cuadro comienza en el cuarto decenio de la vida

Ataxia espinocerebelosa con neuropatía (autosómica recesiva)	Triosil-DNA fosfodiesterasa-1 (TDP-1) 14q31-q32	Comienzo en el segundo decenio; ataxia locomotora, disartria, convulsiones, atrofia del vermis cerebeloso detectado en MRI, dismetría

Abreviaturas: MRI, imágenes por resonancia magnética; LCR, líquido cefalorraquídeo; TDP-1, triosil-DNA fosfodiesterasa-1 (*tryosyl-DNA phosphodiesterase-1*); ATPasa, trifosfatasa de adenosina.

Aunque las manifestaciones clínicas y los hallazgos neurohistopatológicos de la enfermedad cerebelosa dominan el cuadro clínico, puede haber también cambios característicos en los ganglios basales, el tallo encefálico, la médula espinal, los nervios ópticos, la retina y los nervios periféricos. En grandes familias con ataxia de herencia dominante, hay muchos grados de afección, desde las manifestaciones exclusivamente cerebelosas hasta los trastornos mixtos cerebelosos y del tallo encefálico, o síndromes cerebelosos y de los ganglios basales, o enfermedad conjunta de la médula espinal y de los nervios periféricos. Rara vez, puede haber también demencia. En una misma familia con ataxia de herencia dominante, el cuadro clínico suele ser constante, aunque en ocasiones la mayoría de los miembros de la familia afectados muestra un síndrome característico, en tanto que otros pocos tienen un fenotipo completamente diferente.

Ataxias autosómicas dominantes

Las ataxias espinocerebelosas (*spinocerebellar ataxias*, SCA) autosómicas incluyen desde SCA de tipo 1 hasta SCA22, la atrofia dentatorrubropalidoluisiana (*dentatorubropallidoluysian atrophy*, DRPLA) y la ataxia episódica (*episodic ataxia*, EA) de tipos 1 y 2 (cuadro 352-2). Surgen SCA1, SCA2, SCA3 [enfermedad de Machado-Joseph (*Machado-Joseph disease*, MJD)], SCA6, SCA7 y SCA17 por expansiones de repetición del tripleto CAG en genes diferentes. SCA8 surge como una expansión de repetición de CTG no "traducida", SCA12 está vinculada a una repetición de CAG "no traducida" y SCA10 es causada por una repetición de pentanucleótido no traducida. Hay superposición de los fenotipos clínicos de tales ataxias espinocerebelosas autosómicas. El genotipo se ha convertido en el parámetro para el diagnóstico y la clasificación de las SCA. El tripleto CAG codifica la glutamina, y las expansiones de los tripletos CAG determinan la formación de proteínas con poliglutamina expandida, conocidas como *ataxinas*, que producen una ganancia de función tóxica que se hereda con carácter autosómico dominante. Aunque el fenotipo que determina cada gen de la enfermedad es variable, se produce un patrón de pérdida neuronal con gliosis que es relativamente característico de cada tipo de ataxia. Los estudios inmunohistoquímicos y bioquímicos han demostrado la existencia de un cúmulo de la poliglutamina mutante específica, que contiene las proteínas de la ataxina, de localización citoplásmica (SCA2), neuronal (SCA1, MJD, SCA7) o nucleolar (SCA7). Las ataxinas con poliglutamina expandida que contienen más de casi 40 glutaminas resultan potencialmente tóxicas para las neuronas por diversos motivos, entre ellos los siguientes: la presencia en las neuronas afectadas de niveles altos de expresión del gen de la ataxina con poliglutamina mutante; un cambio conformacional de la proteína agregada a una estructura con plegamiento beta; un transporte anormal de la ataxina al interior del núcleo (SCA1,

MJD, SCA7); la unión a otras proteínas con poliglutamina, entre ellas la proteína de la transcripción que fija TATA y la proteína que fija la unión al elemento de respuesta del monofosfato de adenosina (AMP) cíclico (*cyclic AMP response element binding*, CREB), alterando sus funciones; modificando la eficiencia del sistema de la ubicuina (*ubiquitin*)-proteosoma del metabolismo de las proteínas, e induciendo apoptosis neuronal. La existencia de una edad de comienzo cada vez más temprana (anticipación) y de una enfermedad cada vez más agresiva en las generaciones siguientes se deben a la posterior expansión de la repetición del tripleto CAG y una mayor cantidad de poliglutamina en la ataxina mutante. A continuación se comentan las principales características de los trastornos más frecuentes.

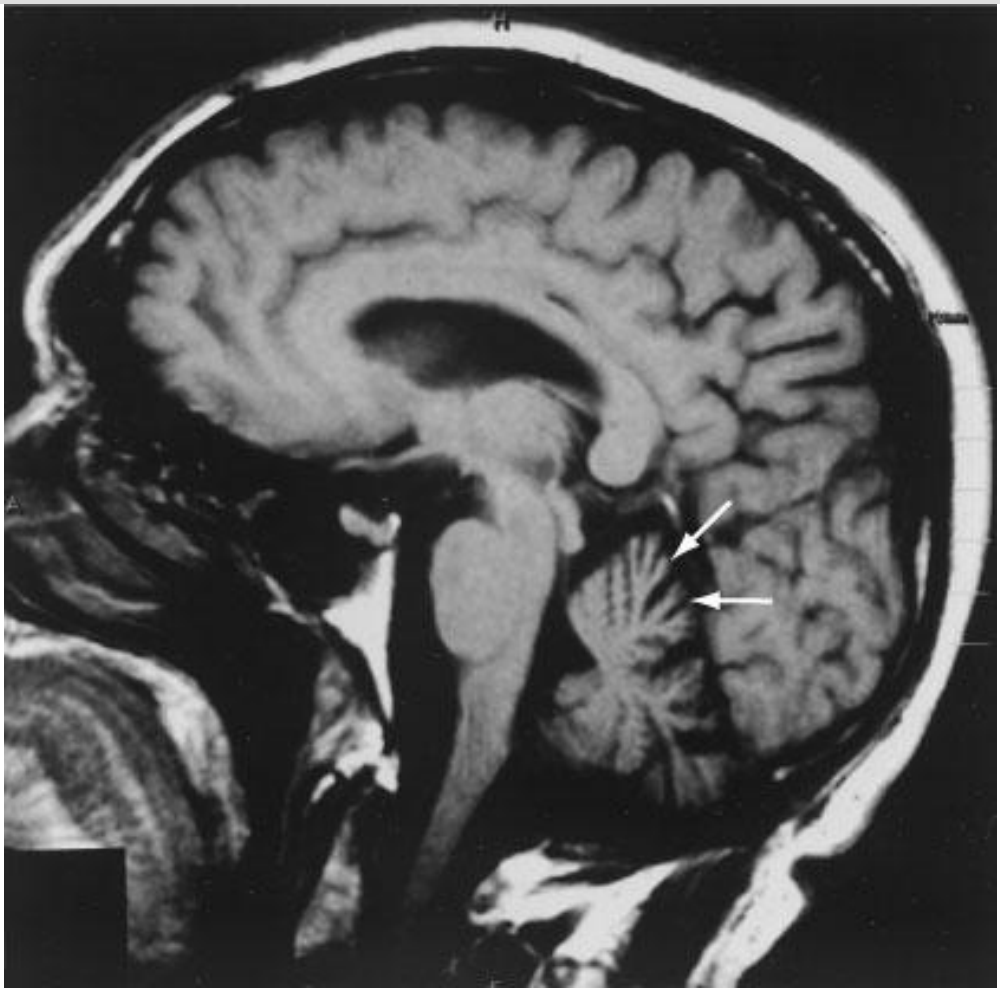
SCA1

Anteriormente se le denominaba *atrofia olivopontocerebelosa*, pero los datos genómicos han demostrado que esta entidad comprendía varios genotipos diferentes cuyas manifestaciones clínicas se solapan.

Síntomas y signos

La SCA1 se manifiesta al comienzo o mediada la edad adulta y se caracteriza por la presencia de ataxia cerebelosa progresiva del tronco y las extremidades, alteración del equilibrio y de la marcha, lentitud de los movimientos voluntarios, disartria silabeante, movimientos oculares nistagmoides y temblor oscilatorio de la cabeza y del tronco. También puede cursar con disartria, disfagia y parálisis oculomotora y facial. Los síntomas extrapiramidales comprenden rigidez, facies inexpresiva y temblor parkinsoniano. Los reflejos suelen ser normales, pero los rotulianos y los aquíleos pueden estar abolidos y pueden aparecer respuestas plantares extensoras. Algunas veces también se asocia demencia, pero suele ser leve. Es frecuente la alteración de la función esfinteriana, con incontinencia urinaria y, a veces, fecal. En la MRI resulta evidente la atrofia del cerebelo y del tronco encefálico (fig. 352-1).

FIGURA 352-1.



Plano sagital de resonancia magnética cerebral de un varón de 60 años de edad con ataxia de la marcha y disartria debidas a una SCA1, que muestra atrofia cerebelosa (*flechas*).

En el examen macroscópico post mortem del cerebro, resulta muy evidente la atrofia de la mitad anterior de la protuberancia, la desaparición de la eminencia olivar sobre la superficie anterior del bulbo raquídeo y la atrofia cerebelosa. En el examen histológico se aprecia una pérdida variable de células de Purkinje, disminución del número de células en las capas molecular y granulosa, desmielinización del pedúnculo cerebeloso medio y de los hemisferios cerebelosos, y una intensa pérdida de células en los núcleos de la protuberancia y en las olivas. En los casos que presentan signos extrapiramidales pueden encontrarse cambios degenerativos en el cuerpo estriado, en especial en el putamen, y pérdida de las células pigmentadas de la sustancia negra. Es frecuente encontrar una degeneración más extensa del sistema nervioso central (SNC), con afección de los cordones posteriores y de las fibras espinocerebelosas.

Consideraciones genéticas

SCA1 codifica un producto génico llamado ataxina-1, nueva proteína de función desconocida. El alelo mutante posee 40 repeticiones CAG dentro de la región de codificación, en tanto que los alelos de personas no afectadas tienen 36 repeticiones o menos. Se han descrito los casos de algunos pacientes con 38 a 40 repeticiones de CAG. Se advierte una correlación directa entre un número mayor de repeticiones y la edad de comienzo más temprana de SCA1. Los pacientes juveniles tienen cifras mucho mayores de repeticiones y cabe prever que seguirán apareciendo en nuevas

generaciones. Los ratones transgénicos que portaban SCA1 terminaron por mostrar ataxia y alteraciones de las células de Purkinje. Para la muerte celular desencadenada por una proteína mutante, al parecer se necesita la localización nuclear, pero no la agregación de ataxina-1.

SCA2

Síntomas y signos

Otro fenotipo clínico, la SCA2, ha sido descrito en cubanos. Los pacientes probablemente descienden de un ancestro común y esta población puede ser el grupo homogéneo más grande de pacientes atáxicos que se haya descrito. La edad de comienzo varía desde los dos a los 65 años y existe una considerable variabilidad clínica dentro de las distintas familias. Los signos neuropatológicos y clínicos son compatibles con el diagnóstico de SCA1, que incluyen movimientos oculares lentos, ataxia, disartria, rigidez parkinsoniana, palidez del disco óptico, espasticidad leve y degeneración retiniana, pero SCA2 es una forma peculiar de enfermedad degenerativa del cerebelo.

Consideraciones genéticas

El gen en las familias con SCA2 también contiene expansiones de repeticiones CAG que codifican una proteína que contiene poliglutamina, la ataxina-2. Los alelos normales contienen 15 a 32 repeticiones y los mutantes, 35 a 77 de ellas.

Enfermedad de Machado-Joseph / SCA3

La enfermedad de Machado-Joseph (MJD) fue descrita por primera vez en Nueva Inglaterra y en California entre portugueses y sus descendientes. Luego, se ha encontrado en familias procedentes de Portugal, Australia, Brasil, Canadá, China, Inglaterra, Francia, India, Israel, Italia, Japón, España, Taiwán y Estados Unidos. En la mayoría de las poblaciones, es la ataxia hereditaria autosómica dominante más frecuente.

Síntomas y signos

La MJD se ha dividido en tres tipos clínicos. En la MJD tipo 1 (tipo esclerosis lateral amiotrófica-parkinsonismo-distonía), los déficit neurológicos aparecen en los dos primeros decenios de la vida y se manifiestan por debilidad y espasticidad de las extremidades, sobre todo de las inferiores, generalmente con distonía de la cara, el cuello, el tronco y las extremidades. Son frecuentes los clonos rotuliano y aquíleo, y las respuestas plantares extensoras. La marcha es lenta y rígida, con un ligero aumento de la base de sustentación y tambaleo de un lado a otro; esta marcha está producida por la espasticidad y no por una verdadera ataxia. No hay titubeo del tronco. La debilidad y la espasticidad de la faringe producen dificultades para deglutir y hablar. Son destacables la presencia de nistagmo horizontal y vertical, de sacudidas oculares hipométricas o hipermétricas, la ausencia de movimientos oculares rápidos, y la alteración de la mirada vertical superior. Son frecuentes como manifestaciones tempranas las fasciculaciones y miocimias faciales, las fasciculaciones linguales sin atrofia, la oftalmoparesia y cierto exoftalmos.

En la MJD tipo II (tipo atáxico), aparecen verdaderos déficit cerebelosos, como disartria y ataxia de

la marcha y de las extremidades, que aparecen entre el segundo y el cuarto decenios de la vida, junto con signos corticoespinales y extrapiramidales de espasticidad, rigidez y distonía. El tipo II es la forma más frecuente de esta enfermedad. También cursa con oftalmoparesia, déficit de la mirada vertical superior y fasciculaciones faciales y linguales. La MJD tipo II debe distinguirse de la SCA1 y de la SCA2, que comparten con ella algunas manifestaciones.

La MJD tipo III (tipo atáxica-amiotrófica) se manifiesta en el quinto o séptimo decenio de la vida por un trastorno pancerebeloso que comprende disartria y ataxia de la marcha y de las extremidades. Es muy evidente la presencia de un déficit sensitivo distal, que afecta a las sensibilidades dolorosa, táctil, vibratoria y posicional, y de atrofia distal, que indica la presencia de una neuropatía periférica. Los reflejos de estiramiento muscular están disminuidos o abolidos y no aparecen signos de afección corticoespinal ni extrapiramidal.

En la MJD, la edad media de comienzo de los síntomas es de 25 años. Los déficit progresan inexorablemente, hasta conducir a la muerte por debilitamiento en un plazo de 15 años a partir de su comienzo, sobre todo en los pacientes que sufren los tipos I y II de la enfermedad. Los pacientes conservan, en general, su función intelectual completa.

Los principales hallazgos anatomopatológicos consisten en una pérdida variable de neuronas y la sustitución de las células de la glia en el cuerpo estriado, así como una pérdida intensa de neuronas en la parte compacta de la sustancia negra. Se produce una pérdida moderada de neuronas en el núcleo dentado del cerebelo y en el núcleo rojo. En la corteza cerebelosa, se aprecia una pérdida de células de Purkinje y de células granulosas. También se produce una pérdida neuronal en el núcleo dentado y en los núcleos motores de los pares craneales. En la MJD no se afecta la porción inferior de las olivas, hecho que la distingue de otras ataxias hereditarias dominantes.

Consideraciones genéticas

El gen de MJD se localiza en 14q24.3-q32. En el gen MJD aparecen expansiones de repeticiones de CAG inestables, y él codifica una proteína que contiene poliglutamina, llamada ataxina-3 o ataxina de MJD. La edad más temprana de comienzo se acompaña de un número mayor de repeticiones. Los alelos de sujetos normales han tenido entre 12 y 37 repeticiones de CAG y los alelos de MJD, 60 a 84 repeticiones de CAG. Se han descrito en núcleos de neuronas en fase de degeneración, agregados que contienen poliglutamina de ataxina-3 (MJD-ataxina).

SCA6

El estudio genómico para detectar repeticiones CAG en otras familias con ataxia autosómica dominante y déficit de las sensibilidades vibratoria y propioceptiva ha conseguido encontrar otro locus. Resulta interesante que mutaciones diferentes en el mismo gen de la subunidad α_{1A} del canal del calcio dependiente del voltaje (conocido también como gen CACNLIAA), localizado en 19p13, produzcan trastornos clínicos distintos. Las expansiones de repeticiones CAG (21 a 27 en los pacientes; cuatro a 16 tripletos en las personas normales) originan una ataxia progresiva de comienzo tardío con degeneración cerebelosa. Las mutaciones de sentido equivocado en este

mismo gen son la causa de la jaqueca hemipléjica familiar. Las mutaciones sin sentido, que determinan la terminación de la síntesis de proteínas del producto del gen, dan lugar a la ataxia cerebelosa paroxística hereditaria o ataxia episódica. Algunos pacientes con jaqueca hemipléjica familiar presentan ataxia progresiva y tienen atrofia cerebelosa.

SCA7

El cuadro en cuestión se diferencia de todas las demás SCA por la presencia de degeneración pigmentaria de la retina. Las anormalidades en la visión asumen en primer lugar la forma de ceguera a los colores azul-amarillo hasta llegar a la pérdida visual total con degeneración macular. En casi todos los demás aspectos, SCA7 se asemeja a otras SCA, en que la ataxia se acompaña de diversos signos no cerebelosos, que incluyen oftalmoparesias o respuestas plantares extensoras. El defecto genético incluye una repetición de CAG expandida, de tamaño muy variable, en el gen SCA7. Como dato compatible con la situación anterior, la intensidad de los signos clínicos varía desde un cuadro esencialmente asintomático, pasando por un cuadro leve de comienzo tardío, hasta la enfermedad grave y "agresiva" en niños, con evolución rápida. Se ha registrado "anticipación" notable en particular con la transmisión materna. La proteína "patológica" ataxina-7 forma agregados en el núcleo de neuronas afectadas, situación que también se ha descrito en el caso de SCA1 y SCA3/enfermedad de Machado-Joseph.

SCA8

Esta forma de ataxia es causada por expansión de repeticiones CTG en una región no traducida de un gen en el cromosoma 13q21. Se advierte en la transmisión un "error por sesgo" de la madre, lo cual tal vez refleja contracciones de la repetición durante la espermatogénesis. La mutación no es totalmente penetrante. Los síntomas incluyen disartria y ataxia locomotora, ambas de evolución lenta, y comienzan alrededor de los 40 años, con límites entre los 20 y los 65 años. Otros signos son nistagmo, espasticidad de miembros pélvicos y disminución en la sensibilidad vibratoria. Las personas afectadas gravemente no caminan, si llegan al cuarto, quinto y sexto decenios de la vida. En MRI se advierte atrofia cerebelosa. El mecanismo patológico puede incluir un efecto "tóxico" dominante que aparece a nivel de RNA, como se observa en la distrofia miotónica.

Atrofia dentatorrubropalidoluisiana (DRPLA)

Es un cuadro inicial variable que puede incluir ataxia progresiva, coreoatetosis, distonía, convulsiones, mioclono y demencia. Nace de repeticiones del tripleto CAG inestables en un "marco" de lectura abierto del gen llamado *atrofina* situado en el cromosoma 12p12-ter. En individuos con comienzo más temprano se identifican expansiones más grandes. El número de repeticiones es de 49 en personas con DRPLA y de ≤26 en sujetos normales. Surge anticipación en generaciones sucesivas; la enfermedad comienza más temprano, y se vincula con un número de repeticiones de CAG cada vez mayor en niños que heredan la enfermedad de su padre. Una familia perfectamente estudiada en Carolina del Norte tuvo una variante fenotípica conocida como *síndrome de Haw River*, que proviene de una mutación de DRPLA, hasta donde se sabe.

Ataxia episódica

Los tipos 1 y 2 de ataxia episódica son dos trastornos hereditarios dominantes poco frecuentes que han sido cartografiados en los cromosomas 12p (un gen del canal del potasio) para el tipo 1 y 19p para el tipo 2. Los pacientes con EA-1 sufren crisis breves de ataxia con miocimias y nistagmo de tan sólo varios minutos de duración. Un sobresalto, un cambio repentino de postura o el ejercicio pueden desencadenar un ataque. Puede haber respuesta al tratamiento con acetazolamida o anticonvulsivos. Los pacientes con EA-2 sufren crisis de ataxia con nistagmo que pueden durar horas o días. El estrés, el ejercicio o el cansancio excesivo pueden actuar como desencadenantes. La acetazolamida puede ser un tratamiento eficaz e invertir la relativa alcalosis intracelular que se detecta mediante espectroscopia por resonancia magnética. Se han encontrado codones de parada, mutaciones sin sentido, que producen la EA-2 en el gen *CACNA1A*, que codifica la subunidad α_{1A} del canal de calcio dependiente del voltaje (véase antes "SCA6", en este capítulo).

Ataxias autosómicas recesivas

Ataxia de Friedreich

Ésta es la forma más frecuente de ataxia hereditaria y representa la mitad de todas las ataxias hereditarias. Puede presentarse en su forma clásica o acompañada de un síndrome de carencia de vitamina E determinado genéticamente; las dos formas son clínicamente indistinguibles.

Síntomas y signos

La ataxia de Friedreich se manifiesta antes de los 25 años de edad con una marcha tambaleante, caídas frecuentes y titubeos que empeoran de manera progresiva. Las extremidades inferiores se afectan con mayor frecuencia que las superiores. La disartria puede ser algunas veces el síntoma de comienzo y rara vez los primeros signos son la escoliosis progresiva, la deformidad de los pies, el nistagmo o la cardiopatía.

La exploración neurológica pone de manifiesto la presencia de nistagmo, pérdida de las sacudidas oculares rápidas, titubeo del tronco, disartria, dismetría y ataxia de las extremidades y de los movimientos del tronco. Suelen encontrarse respuestas plantares extensoras (con un tono normal en el tronco y en las extremidades), arreflexia y pérdida de fuerza (más distal que proximal). También hay una pérdida de las sensibilidades vibratoria y propioceptiva. La mediana de la edad en el momento de la muerte es de 35 años. Las mujeres tienen un pronóstico ligeramente mejor que los varones.

El 90% de pacientes con ataxia de Friedreich sufre cardiopatía. Se han descrito cardiomegalia, hipertrofia simétrica, soplos y defectos de la conducción. Un pequeño porcentaje de pacientes presenta retraso mental moderado o síndromes psiquiátricos. Se ha encontrado una incidencia anormalmente alta de diabetes mellitus (20%) que se relaciona con resistencia a la insulina y disfunción de las células beta pancreáticas. Son frecuentes las deformidades musculoesqueléticas, que comprenden el pie cavo, el pie equinovaro y la escoliosis. En las personas afectadas la

resonancia magnética de la columna vertebral muestra la existencia de una considerable atrofia medular (fig. 352-2).

FIGURA 352-2.



Plano sagital de resonancia magnética cerebral y medular de un paciente con ataxia de Friedreich, que muestra atrofia de la médula espinal.

Las principales lesiones anatomopatológicas se localizan en la médula espinal, las células de los ganglios de las raíces dorsales y los nervios periféricos. Puede haber una ligera atrofia del cerebelo y de las circunvoluciones cerebrales. Los signos de esclerosis y de degeneración predominan en las vías espinocerebelosas, en las vías corticoespinales laterales y en los cordones posteriores. Se ha descrito la degeneración de los núcleos de los nervios glosofaríngeo, vago e hipogloso, así como de los núcleos cerebelosos profundos. La corteza cerebral es histológicamente normal, excepto por la pérdida de células de Betz en la circunvolución precentral. Los nervios periféricos se ven muy afectados, con pérdida de las grandes fibras mielínicas. La anatomía patológica del corazón muestra la presencia de hipertrofia miocítica y fibrosis, displasia fibromuscular vascular focal, con depósitos en la capa media o debajo de la íntima de material del ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff*, PAS) positivo, miocitopatía con núcleos pleomórficos, y degeneración focal de los nervios mielínicos y amielínicos y de los ganglios cardíacos.

Consideraciones genéticas

La forma clásica de la ataxia de Friedreich se ha cartografiado en 9q13-q21.1, y el gen mutante, *frataxina*, contiene expansiones de la repetición del tripleto GAA en su primer intrón. Más de 95% de los pacientes tiene un carácter homocigoto para la expansión de repeticiones GAA. Las personas normales tienen siete a 22 repeticiones GAA, en tanto que los enfermos tienen 200 a 900. Se ha descrito un síndrome clínico más variado en heterocigotos compuestos que tienen una copia de la expansión GAA y la otra con una mutación puntual en el gen de *frataxina*. Cuando dicha mutación está en la región del gen que codifica la mitad de la terminación amino de la frataxina, el fenotipo es menos intenso y suele comprender marcha espástica, conservación de reflejos o hiperreflexia, ningún signo de disartria y ataxia leve o ausente.

Los pacientes con ataxia de Friedreich tienen niveles indetectables o extremadamente bajos del mRNA de la *frataxina*, en comparación con los portadores e individuos normales, de lo que se deduce que la enfermedad está originada por una pérdida de función de la proteína frataxina. La frataxina es una proteína mitocondrial que interviene en la homeostasia del hierro. El cúmulo mitocondrial de hierro, debido a la pérdida del transportador de hierro codificado por el gen de la *frataxina* mutante, provoca la oxidación del hierro intramitocondrial. El exceso de hierro oxidado determina a su vez la oxidación de los componentes celulares y un daño celular irreversible.

Se han definido dos formas de ataxia hereditaria que se acompañan de anormalidades en las interacciones de la vitamina E (tocoferol alfa) con la lipoproteína de muy baja densidad (*very low density lipoprotein*, VLDL). Comprenden la abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig) y la ataxia con deficiencia de vitamina E (*ataxia with vitamin E deficiency*, AVED). La abetalipoproteinemia es causada por mutaciones en el gen que codifica la subunidad de mayor tamaño de la proteína de transferencia de triglicéridos en microsomas (*microsomal triglyceride transfer protein*, MTP). Los defectos en dicha proteína hacen que la formación y secreción de VLDL por el hígado sea deficiente; el defecto origina deficiencia en cuanto al aporte de la vitamina E a los tejidos que abarcan el sistema nervioso central y periférico dado que VLDL constituye la molécula de transporte de la vitamina E, y otros sustitutivos liposolubles. La AVED proviene de mutaciones en el gen de la proteína de transferencia de tocoferol alfa (*alpha-tocopherol transfer protein*, α-TTP). Los pacientes tienen una menor capacidad de ligar vitamina E al VLDL secretado por el hígado, de lo cual surge deficiencia de vitamina E en los tejidos periféricos. Por ello, la ausencia de VLDL (abetalipoproteinemia) o la menor unión de vitamina E a VLDL (AVED) produce un síndrome atáxico. Una vez más, se ha comprobado que la clasificación por genotipo es esencial para diferenciar las formas de síndrome de enfermedad de Friedreich que pueden ser clínicamente idénticas.

Ataxia-telangiectasia

Síntomas y signos

Estos pacientes presentan en el primer decenio de la vida lesiones telangiectásicas progresivas junto con déficit de la función cerebelosa y nistagmo. Las manifestaciones neurológicas son las

mismas que las de la enfermedad de Friedreich y esta enfermedad debe incluirse en el diagnóstico diferencial. Puede cursar con ataxia del tronco y de las extremidades, disartria, respuestas plantares extensoras, sacudidas mioclónicas, arreflexia y déficit sensitivo distal. En los pacientes con ataxia-telangiectasia (AT), hay una incidencia alta de infecciones pulmonares recurrentes y de neoplasias de los sistemas linfático y reticuloendotelial. Se ha descrito la presencia de hipoplasia tímica con inmunodeficiencia celular y humoral (IgA e IgG2), envejecimiento prematuro y trastornos endocrinos como la diabetes mellitus tipo 1 ya descrita. Hay una mayor incidencia de linfomas, enfermedad de Hodgkin, leucemias agudas del tipo de células T y cáncer mamario.

Las alteraciones neurohistopatológicas más llamativas son la pérdida en la corteza cerebelosa de células de Purkinje, granulosas y en cesta, así como de neuronas en los núcleos cerebelosos profundos. La porción inferior de las olivas del bulbo raquídeo puede presentar también pérdida de neuronas. Existe asimismo una pérdida de neuronas del asta anterior de la médula espinal y de células de los ganglios de las raíces dorsales, junto con desmielinización de los cordones posteriores de la médula. El defecto del sistema linfático más frecuente es la falta de desarrollo o la ausencia del timo.

Consideraciones genéticas

El gen de AT (gen *ATM*) codifica una proteína similar a algunas fosfatidilinositol-3'-cinasas de levaduras y mamíferos, que intervienen en la transducción de señales mitógenas, recombinación meiótica y control del ciclo celular. Se ha demostrado una reparación defectuosa del DNA en fibroblastos de AT expuestos a la luz ultravioleta. El descubrimiento del *ATM* hará posible la identificación de los heterocigotos que corren riesgo de presentar cáncer (p. ej., cáncer de mama) y permitirá realizar un diagnóstico precoz.

Ataxias mitocondriales

En algunos síndromes espinocerebelosos se han identificado mutaciones del DNA mitocondrial (mtDNA). Se conocen 30 mutaciones puntuales patógenas del mtDNA y 60 tipos diferentes de pérdidas del mtDNA, y algunas de estas mutaciones producen o se asocian con ataxia (cap. 368).

Tratamiento

El objetivo más importante en el tratamiento de sujetos con ataxia es identificar identidades patológicas tratables. Es importante identificar de manera rápida y tratar de modo apropiado a todas las masas patológicas. Los trastornos paraneoplásicos se identifican a menudo por sus perfiles clínicos de la enfermedad que producen, la medición de autoanticuerpos específicos y la detección del cáncer primario; los trastornos suelen ser resistentes al tratamiento, pero algunos pacientes mejoran después de la extirpación del tumor o de inmunoterapia (cap. 87). La ataxia con anticuerpos contra gliadina y la enteropatía sensible al gluten pueden mejorar con una dieta sin dicho carbohidrato. Los síndromes de malabsorción que culminan en deficiencia de vitamina E pueden ocasionar ataxia. Hay que pensar en la forma por hipovitaminosis E de la ataxia de Friedreich y medir los niveles de la vitamina en cuestión en el suero. La administración de dicha

vitamina está indicada en estos pacientes ocasionales. También hay que medir los niveles séricos de vitaminas B_1 y B_{12} y administrarlas si se advierte deficiencia en sus niveles. El hipotiroidismo se trata con facilidad. Es importante estudiar el líquido cefalorraquídeo en busca de una infección sifilítica en individuos con ataxia progresiva y otras manifestaciones de la tabes dorsal. De manera semejante, también hay que medir los títulos de anticuerpos contra enfermedad de Lyme y *Legionella* y emprender antibioticoterapia apropiada en sujetos que tienen los anticuerpos mencionados. Las aminoacidopatías, las leucodistrofias, las anormalidades en el ciclo de la urea y las encefalomiopatías mitocondriales pueden originar ataxia, y contra dichos trastornos se cuenta con algunos tratamientos a base de dietas o de tipo metabólico. Es un hecho conocido el efecto nocivo que tienen la difenilhidantoína y el alcohol en el cerebelo y es mejor impedir la exposición a ellos en individuos con ataxia de cualquier causa.

No se cuenta con terapia probada contra ninguna de las ataxias autosómicas dominantes (SCA1 a 22). Han surgido datos preliminares de que la idebenona, un fagocitador de radicales libres mejora la hipertrofia del miocardio en individuos con la clásica ataxia de Friedreich; sin embargo, ningún dato actual indica que mejore la función neurológica. Los quelantes de hierro y los antioxidantes pueden ser dañinos para los pacientes de Friedreich, porque pueden agravar el daño al miocardio. La acetazolamida aminora la duración de los síntomas de la ataxia episódica. En la actualidad, la identificación del genotipo de la persona en peligro, junto con la consulta familiar y genética apropiada, pueden aminorar la incidencia de estos síndromes cerebelosos, en generaciones futuras (cap. 58).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bradley JL et al: Clinical, biochemical and molecular genetic correlations in Friedreich's ataxia. Hum Mol Genetics 9:275, 2000 [PMID: 10607838]

Burk K et al: Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. Brain 124:1013, 2001 [PMID: 11335703]

Cossee M et al: Friedreich's ataxia: Point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes. Ann Neurol 45:200, 1999 [PMID: 9989622]

Hadjivassiliou M et al: Gluten ataxia in perspective: Epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. Brain 136:685, 2003

Holmes SE et al: A novel CAG trinucleotide repeat expansion adjacent to a gene encoding a subunit of protein phosphatase 2A is associated with a progressive neurological disorder. Soc Neurosci 25:1096, 1999

Lynch DR et al: Friedrich ataxia: Effects of genetic understanding on clinical evaluation and therapy. Arch Neurol 59:743, 2002 [PMID: 12020255]

Matsuura T et al: Mapping of the gene for a novel spinocerebellar ataxia with pure cerebellar signs and epilepsy. Ann Neurol 45:407, 1999 [PMID: 10072060]

Pandolfo M, Montermini L: Molecular genetics of the hereditary ataxias. Adv Genet 38:31, 1998 [PMID: 9677705]

Paulson HL: Human genetics '99: Trinucleotide repeats: Protein fate in neurodegenerative proteinopathies: Polyglutamine diseases join the (Mis)fold. Am J Hum Genet 64:339, 1999 [PMID: 9973270]

Rosenberg RN: Autosomal dominant cerebellar phenotypes: The genotype has settled the issue. Neurology 45:1, 1995 [PMID: 7824096]

Rosenberg RN, Paulson HL: The inherited ataxias, in *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease*, 3rd ed, RN Rosenberg et al (eds). Philadelphia, Elsevier Science, and Boston, Butterworth-Heinemann, 2003

Zoghbi HY, Orr HT: Glutamine repeats and neurodegeneration. Annu Rev Neurosci 23:217, 2000 [PMID: 10845064]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) es la forma más frecuente de enfermedad progresiva de la neurona motora. Puede considerarse el prototipo de enfermedad neuronal y es, probablemente, el más devastador de todos los trastornos neurodegenerativos.

Anatomía patológica

En la anatomía patológica de los trastornos degenerativos de las neuronas motoras, el rasgo distintivo es la muerte de neuronas motoras inferiores (células del asta anterior de la médula espinal y sus homólogas del tallo encefálico que inervan la musculatura bulbar) y las neuronas motoras superiores o corticoespinales (cuyo cuerpo se encuentra en la quinta capa de la corteza motora y cuyas prolongaciones descienden a través de la vía piramidal para establecer sinapsis con las neuronas motoras inferiores, sea de manera directa o indirecta a través de interneuronas) (cap. 21). Aunque inicialmente la ALS puede suponer la pérdida de función selectiva sólo de las neuronas motoras superiores o sólo de las inferiores, con el transcurso del tiempo produce la pérdida progresiva de ambas clases de neuronas motoras. De hecho, si no hay una clara afección de ambos tipos de neuronas motoras, el diagnóstico de ALS puede ser cuestionable.

Otras enfermedades de la neurona motora afectan a subgrupos específicos de neuronas motoras (cuadros 353-1 y 353-2). Así, en la parálisis bulbar y en la atrofia muscular espinal (o atrofia muscular progresiva [*spinal muscular atrophy*, SMA]), se afectan sobre todo las neuronas motoras inferiores del tallo encefálico y de la médula espinal, respectivamente, en tanto que en la parálisis seudobulbar, en la esclerosis lateral primaria (*primary lateral sclerosis*, PLS) y en la paraplejía espástica familiar (*familial spastic paraplegia*, FSP) se afectan sólo las neuronas motoras superiores que inervan el tallo encefálico y la médula espinal.

Cuadro 353-1. Origen y pruebas diagnósticas de los trastornos de la neurona motora

Categorías diagnósticas	Pruebas diagnósticas
Lesiones estructurales	MRI craneal (incluyendo al agujero occipital), columna cervical[a]
Tumores parasagitales o del agujero occipital	
Espondilosis cervical	
Malformación de Chiari o siringomielia	
Malformación arteriovenosa de la médula espinal	
Infecciones	Análisis y cultivo del LCR[a]
Bacterianas: tétanos, Lyme	Título de anticuerpos para la enfermedad de Lyme[a]
Víricos: poliomielitis, herpes zoster	Título de anticuerpos antivíricos
Mielopatía por retrovirus	Título frente al HTLV-1
Intoxicaciones, agentes físicos	
Toxinas: plomo, aluminio, otros metales	Metales pesados en orina de 24 h[a]
Fármacos: estricnina, fenilhidantoína	Suero para cuantificación de plomo[a]
Choque eléctrico: radiación por rayos X	
Mecanismos inmunitarios	Biometría hemática completa[a]
Discrasias de células plasmáticas	Velocidad de sedimentación[a]
Polirradiculoneuropatía autoinmunitaria	Inmunoelectroforesis de proteínas[a]
Neuropatía motora con bloqueo de conducción	Anticuerpos anti-GM1[a]
Paraneoplásicas	Anticuerpo anti-Hu
Paracarcinomatosa/linfoma	MRI, biopsia de médula ósea
Metabólicas	
Hipoglucemia	Glucemia en ayunas, bioquímica sistemática que incluya calcio[a]
Hiperparatiroidismo	Hormona paratiroidea, calcio y fósforo
Hipertiroidismo	Prueba de función tiroidea[a]

Déficit de folato, de vitaminas B_{12} y E	Niveles de vitamina B_{12}, vitamina E y folato[a]
Malabsorción	Grasa en heces de 24 h, carotenos, tiempo de protrombina
Disfunción mitocondrial	En ayunas: lactato, piruvato, amonio
	Considerar análisis del DNA mitocondrial
Trastornos bioquímicos hereditarios	
Mutación de la dismutasa de superóxido 1	Análisis del DNA leucocítico
Defecto del receptor de andrógenos (enfermedad de Kennedy)	Inserción anormal de CAG en el gen del receptor de andrógenos
Déficit de hexosaminidasa	Detección de enzimas lisosómicas
Infantil (déficit de glucosidasa alfa) (enfermedad de Pompe)	
Hiperlipidemia	Electroforesis de los lípidos
Hiperglicinuria	Aminoácidos en suero y orina
Metilcrotonilglicinuria	Aminoácidos en LCR

[a] Pruebas que deben realizarse en todos los casos.

Nota: LCR, líquido cefalorraquídeo; HTLV, virus linfotrópico de la leucemia de células T humano; MRI, imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*).

Cuadro 353-2. Enfermedades esporádicas de la neurona motora

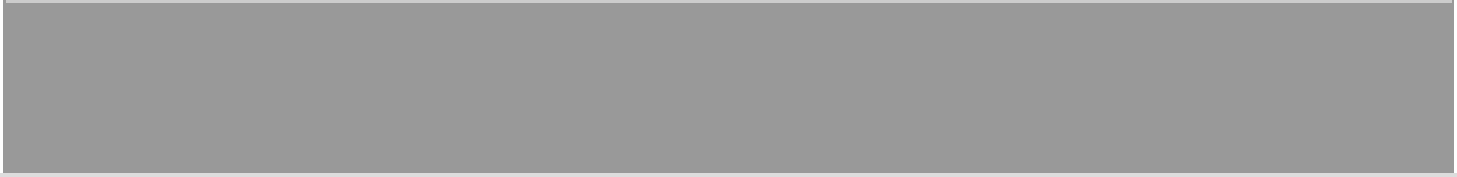
CRÓNICAS
De las neuronas motoras superior e inferior
Esclerosis lateral amiotrófica
Predominantemente de las neuronas motoras superiores
Esclerosis lateral primaria
Predominantemente de las neuronas motoras inferiores
Neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción
Neuropatía motora con paraproteinemia o cáncer
Neuropatías periféricas predominantemente motoras
Otras
Relacionadas con otros trastornos degenerativos
Trastornos secundarios de la neurona motora (cuadro 353-1)
AGUDAS
Poliomielitis
Herpes zoster

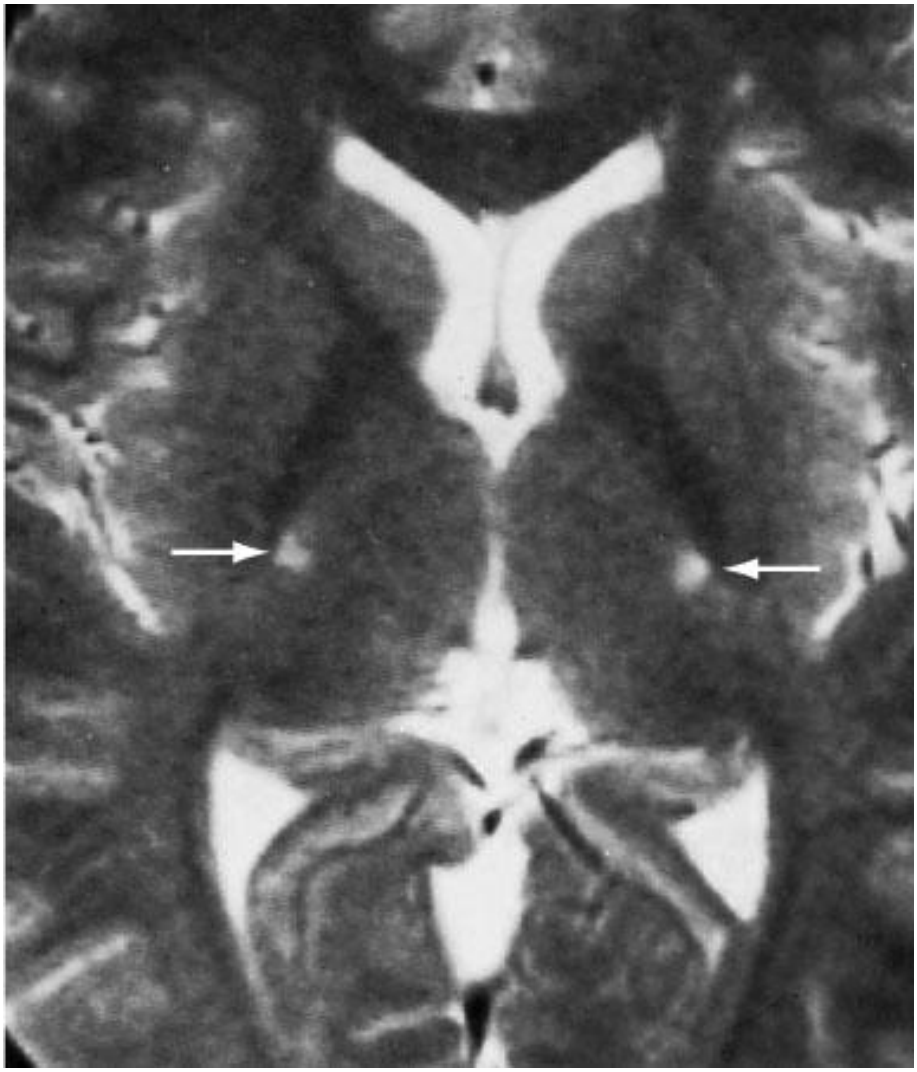
Virus coxsackie

En todas estas enfermedades, las neuronas motoras afectadas sufren una retracción, por lo general acumulando una excesiva cantidad de un lípido pigmentado, la lipofucsina, que normalmente aparece en ellas con el envejecimiento. En la ALS, tiene lugar una afección precoz del citoesqueleto de las neuronas motoras. Es frecuente la presencia de engrosamientos focales en la porción proximal de los axones motores; a nivel ultraestructural, estos "esferoides" están formados por cúmulos de neurofilamentos. También se observa en la proliferación de la astroglia y la microglia, acompañamiento inevitable de todos los cuadros degenerativos en el sistema nervioso central (SNC).

La muerte de las neuronas motoras periféricas del tallo encefálico y de la médula espinal provoca la desnervación y la consiguiente atrofia de las fibras musculares correspondientes. Los estudios histoquímicos y electrofisiológicos indican que, en las primeras fases de la enfermedad, el músculo desnervado puede reinervarse gracias a la arborización de las terminaciones distales más próximas de los nervios motores, aunque la reinervación es siempre menos marcada en este trastorno que en la mayoría de las enfermedades que afectan a las neuronas motoras (p. ej., la poliomielitis y la neuropatía periférica). A medida que progresa la desnervación se hace evidente la atrofia muscular, tanto en la biopsia muscular como en la exploración clínica. Este es el motivo por el que el término *amiotrofia* aparece en el nombre de la enfermedad. La pérdida de las neuronas motoras corticales provoca un adelgazamiento de los fascículos corticoespinales que descienden a través de la cápsula interna (fig. 353-1) y del tallo encefálico hasta los cordones laterales de la sustancia blanca de la médula espinal. La pérdida de fibras de los cordones laterales y la gliosis fibrilar secundaria proporcionan a la médula una mayor consistencia (*esclerosis lateral*). Una característica notable de la enfermedad es que el proceso de muerte neuronal afecta de manera muy selectiva a determinado tipo de células. Con el microscopio óptico, todos los sistemas sensitivos, los mecanismos de control y coordinación del movimiento y los componentes del cerebro implicados en los procesos cognitivos aparecen intactos. Sin embargo, las técnicas de inmunohistoquímica indican que en los sistemas no motores también se encuentran neuronas portadoras de ubicuina (*ubiquitin*), un marcador de degeneración. Además, los estudios del metabolismo de la glucosa realizados en fases tempranas de la enfermedad indican también la presencia de disfunción neuronal fuera del sistema motor. Dentro del sistema motor también se produce una afección selectiva: las neuronas motoras necesarias para la movilidad ocular no se afectan, como tampoco lo hacen las neuronas parasimpáticas de la médula espinal sacra (núcleo de Onufrowicz o de Onuf) que inervan los esfínteres del recto y la vejiga.

FIGURA 353-1.





Esclerosis lateral amiotrófica. La resonancia magnética axil con tiempo de relajación T2 a través de los ventrículos laterales del cerebro revela una hiperdensidad de señal anómala en los fascículos corticoespinales (*flechas*). Esto representa un aumento del contenido de agua en las vías mielinizadas que están sufriendo una degeneración walleriana secundaria a la pérdida de neuronas corticales motoras. Este dato suele estar presente en la ALS, pero también puede observarse en la encefalopatía relacionada con el SIDA, el infarto y otros procesos que producen pérdida neuronal corticoespinal de forma simétrica.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la ALS pueden variar, según sean las neuronas corticoespinales o las neuronas motoras inferiores del tallo encefálico y de la médula espinal las que más se afecten. De manera característica, cuando se produce una disfunción de las neuronas motoras inferiores con desnervación temprana, el primer signo de la enfermedad es una pérdida de fuerza asimétrica de desarrollo gradual, que suele comenzar en la zona distal de una de las extremidades. A menudo, una anamnesis clínica detallada revela la reciente aparición de calambres al hacer movimientos voluntarios, sobre todo durante las primeras horas de la mañana (p. ej., al estirarse en la cama). La pérdida de fuerza secundaria a la desnervación se acompaña de una atrofia progresiva de los músculos y, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad, a contracciones espontáneas de las unidades motoras o fasciculaciones. En las manos, es muy frecuente que la pérdida de fuerza sea mayor para la extensión que para la flexión. Cuando la desnervación inicial afecta más a la musculatura bulbar que a la de las extremidades, los primeros síntomas consisten en dificultad para

deglutir, masticar y hacer movimientos con la cara y la lengua. La afección precoz de la musculatura respiratoria puede provocar la muerte antes que la enfermedad haya podido progresar en otras zonas del cuerpo. Cuando predomina la afección corticoespinal, hay hiperreflexia y, a menudo, aparece una resistencia espástica a la movilidad pasiva de las extremidades afectadas. Los pacientes con hiperreflexia se quejan de rigidez muscular que no suele ser proporcional a la pérdida de fuerza. La degeneración de las proyecciones corticobulbares que inervan el tallo encefálico ocasiona disartria y una exageración de la expresión motora de la emoción. Esta última provoca la aparición involuntaria de llanto o risas exagerados (afección seudobulbar).

Cualquier grupo muscular puede ser el primero en mostrar los signos de la enfermedad pero, con el tiempo, cada vez se afectan más y más músculos hasta que el trastorno adopta una distribución simétrica en todas las regiones. En la ALS, es característico que, independientemente de que al principio se hayan afectado primero las neuronas motoras superiores o las inferiores, acaban afectándose ambos tipos. Las funciones sensitiva, intestinal, vesical y cognitiva se conservan incluso en las fases más avanzadas del proceso. De igual modo, incluso en casos de afección grave del tallo encefálico, la movilidad ocular está preservada hasta las últimas fases de la enfermedad. La demencia no suele formar parte de la forma esporádica de la ALS. En algunas familias, la ALS se hereda al mismo tiempo que la demencia frontotemporal, que se caracteriza por la aparición precoz de anomalías de la conducta con manifestaciones del comportamiento indicativas de una disfunción del lóbulo frontal.

Un comité de la World Federation of Neurology ha fijado unas guías diagnósticas para la ALS. Resulta imprescindible para el diagnóstico la presencia simultánea de afección de las neuronas motoras superiores e inferiores, con la pérdida de fuerza progresiva resultante, siendo necesario descartar otros diagnósticos alternativos. La enfermedad se clasifica como ALS "definitiva" cuando hay afección de las neuronas motoras en tres de las siguientes cuatro estructuras: bulbo raquídeo, médula cervical, dorsal y lumbosacra. Cuando están afectadas dos estructuras, el diagnóstico es de "probable", y cuando sólo lo está una el diagnóstico es "posible". Una excepción viene dada por aquellos pacientes que tienen signos motores progresivos de neurona motora superior e inferior en una sola localización y una mutación en el gen que codifica la dismutasa de superóxido ([*superoxide dismutase*, SOD1]; véase más adelante en este capítulo).

Aspectos epidemiológicos

La enfermedad es inexorablemente progresiva y conduce a la muerte por parálisis respiratoria, siendo la supervivencia media de tres a cinco años. Se han publicado algunos casos raros de estabilización o incluso de regresión de una ALS. En la mayoría de las sociedades hay una incidencia de uno a tres casos nuevos por 100 000 habitantes y una prevalencia de tres a cinco por 100 000 habitantes. Se han descrito focos endémicos de mayor prevalencia en el Pacífico occidental (p. ej., en determinadas regiones de Guam y Papúa Nueva Guinea). En Estados Unidos y Europa, los varones se afectan con una frecuencia algo mayor que las mujeres. Aunque la ALS es mayoritariamente un trastorno esporádico, alrededor de un 5 a 10% de los casos se heredan con

carácter autosómico dominante.

ALS familiar

Existen varias formas hereditarias de enfermedad selectiva de la neurona motora (cuadro 353-3). Dos de ellas afectan tanto a las neuronas motoras corticoespinales como a las neuronas motoras inferiores. La más frecuente es la ALS familiar (*familial ALS*, FALS), que se hereda de forma autosómica dominante y es clínicamente indistinguible de la ALS esporádica. Los estudios genéticos han identificado la presencia de mutaciones en el gen que codifica la enzima citosólica dismutasa de superóxido (SOD1) fijadora de cobre y cinc, y que serían la causa de una forma de FALS. Sin embargo, tal mecanismo comprende sólo 20% de los casos hereditarios de ALS. También se ha dicho que en trastornos similares a ALS intervienen mutaciones raras en otros genes. Por tanto, se ha atribuido la enfermedad de neurona motora predominantemente inferior con predominio bulbar al gen que codifica la proteína dinactina de neuronas motoras. Otro trastorno de tipo familiar que comienza en la vida adulta y que pudiera remedar aspectos de ALS es el síndrome de Kennedy; como se describe surge por mutaciones características en el receptor de andrógeno. Los análisis genéticos comienzan a esclarecer la patogenia de algunas enfermedades de neuronas motoras que comienzan en la infancia. Por ejemplo, una enfermedad de neurona motora predominantemente superior, degenerativa y lentamente discapacitante que comienza en el primer decenio de la vida es causada por mutaciones en un gen que expresa una nueva molécula de señales con propiedades del factor de intercambio de guanina, llamada *alsina*. En otros casos, se han identificado sitios cromosómicos de enfermedades de neurona motora, pero no los propios genes causales. FALS típica ha sido cartografiada genéticamente y localizada en los cromosomas 16 y 20 de varias familias, y también se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 9 una forma dominantemente hereditaria de ALS de comienzo juvenil.

Cuadro 353-3. Enfermedades genéticas de neuronas motoras

Enfermedad	Locus	Gen
I. Neuronas motoras superior e inferior (ALS familiar)		
A. Autosómica dominante	2p	Dinactina
	21q	Dismutasa de superóxido
	22q	Subunidad pesada de neurofilamentos
	9q	Se desconoce
	16q	Se desconoce
	20p	Se desconoce
	X_{cent}	Se desconoce
B. Autosómica rececesiva (juvenil)	2q	Alsina

	15q	Se desconoce
C. Mitocondrial	mtDNA	Citocromo C oxidasa
II. Neuronas motoras inferiores		
A. Atrofias musculares espinales	5q	Proteína para la supervivencia de neuronas motoras
B. Atrofia muscular espinobulbar ligada al X	Xq	Receptor de andrógeno
C. Gangliosidosis G_{M2}		
1. Enfermedad de Tay-Sach del adulto	15q	Hexosaminidasa A
2. Enfermedad de Sandhoff	5q	Hexosaminidasa B
3. Variante AB	5q	Proteína activadora de G_{M2}
III. Neuronas motoras superiores/ FSP escogidos		
A. Autosómica dominante	2p	Espastina
	2q	Proteína mitocondrial de choque térmico
	12q	Cinesina de cadena pesada KIF5A
	14q	Se desconoce
B. Autosómica recesiva	16q	Paraplegina
C. Ligada a X	Xq21	Proteína de proteolípidos
	Xq28	L1 CAM
D. Adrenomieloneuropatía	Xq21	Proteína de la adrenoleucodistrofia
IV. Síndromes con ALS agregado		
A. ALS con demencia frontotemporal	9q	Se desconoce
B. Amiotrofia con trastorno conductual y signos parkinsonianos	17q	Proteína tau

Nota: ALS, esclerosis lateral amiotrófica; FSP, paraplejía espástica familiar.

Diagnóstico diferencial

Puesto que en la actualidad la ALS carece de tratamiento, es imprescindible descartar todos los casos de disfunción de la neurona motora potencialmente tratables (cuadro 353-1). Esto es importante sobre todo en aquellos casos que son atípicos por presentar: 1) limitación de la enfermedad a la neurona motora superior o a la inferior, 2) afección de neuronas distintas de las neuronas motoras y 3) signos de bloqueo de la conducción nerviosa motora en el estudio electrofisiológico. La compresión de la médula espinal cervical o de la unión cervicobulbar por tumores de la región cervical o del agujero occipital, o por espondilosis cervical con osteofitos que protruyen hacia el conducto vertebral, pueden producir pérdida de fuerza, atrofia y fasciculaciones de las extremidades superiores y espasticidad en las inferiores, originando un cuadro muy parecido

a la ALS. La ausencia de afección de los pares craneales facilita el diagnóstico diferencial, aunque algunas lesiones del agujero occipital pueden comprimir el XII par craneal (nervio hipogloso), con la consiguiente parálisis de la lengua. A favor del diagnóstico de ALS se encuentran: la ausencia de dolor y de alteraciones sensitivas, la función normal de los esfínteres anal y vesical, los resultados normales de los estudios radiográficos de la columna y la ausencia de alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En caso de duda, debe realizarse una resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) para ver la médula espinal cervical.

Otra entidad importante por incluir en el diagnóstico diferencial de ALS es la *neuropatía motora multifocalcon bloqueo de conducción* (*multifocal motor neuropathy with conduction block*, MMCB), que se expone más adelante. La neuropatía difusa de axones de neuronas motoras inferiores que remedan ALS a veces surge y evoluciona junto con trastornos hematopoyéticos como linfoma. En este marco clínico, la presencia de un componente M en el suero debe obligar a pensar en la necesidad de obtener médula ósea para biopsia. La enfermedad de Lyme (cap. 157) también puede originar una neuropatía de neurona motora inferior de tipo axónico.

Otros trastornos tratables que en ocasiones pueden parecerse a una ALS son la intoxicación crónica por plomo y la tirotoxicosis. Ambos pueden deducirse de los antecedentes sociales o laborales del paciente o por la presencia de signos clínicos no habituales. Cuando los antecedentes familiares son positivos, también deben descartarse trastornos enzimáticos como los déficit de SOD1, hexosaminidasa A o glucosidasa alfa (cap. 340). Todos ellos son fácilmente identificables mediante las oportunas pruebas de laboratorio. Las fasciculaciones benignas son a veces motivo de preocupación, porque en la inspección recuerdan las contracciones fasciculares que acompañan a la degeneración de las neuronas motoras. La ausencia de pérdida de fuerza, atrofia o desnervación en la exploración clínica y electrofisiológica permite descartar por lo general la ALS y otros trastornos neurológicos graves. Los pacientes que se han recuperado de una poliomielitis pueden presentar un deterioro tardío de las neuronas motoras que se manifiesta por pérdida de fuerza progresiva, atrofia y fasciculaciones. Su causa se desconoce, pero se cree que refleja una lesión previa, que no llega a ser subletal, de las neuronas motoras por el poliovirus (cap. 175).

Raras veces se observan en la ALS otras manifestaciones concurrentes que hagan suponer que la degeneración neuronal es más amplia. Así, algunos pacientes con una ALS, que por lo demás es típica, presentan trastornos del movimiento de tipo parkinsoniano y demencia. No se ha aclarado si ello es un reflejo de la poco probable ocurrencia simultánea de dos enfermedades o si se trata de un defecto primario que desencadena dos formas de degeneración neuronal. La observación de que hay enfermedades neurodegenerativas multidiseminadas hereditarias apoya esta última posibilidad. Por ejemplo, en los pacientes que sufren un trastorno del movimiento sugerente de parkinsonismo y alteración de la conducta se ha descrito la presencia de una amiotrofia notoria que se hereda con carácter dominante; hoy en día, muchos de estos casos se explican por mutaciones que alteran la expresión de isoformas de la proteína tau en el cerebro (cap. 350). En otros casos, la ALS se acompaña de una llamativa demencia frontotemporal. Estos trastornos pueden coheredarse con

carácter dominante; en algunas familias, este rasgo aparece ligado a un locus del cromosoma 9q, aunque aún no se conoce el defecto genético subyacente.

Patogenia

No se ha identificado la causa de ALS esporádica. En ratones y ratas en quienes se ha inducido una enfermedad en neurona motora por medio de transgenes SOD1 con mutaciones vinculadas con ALS, se han identificado algunos mecanismos que menoscaban la viabilidad de las neuronas motoras. Se advierte que los neurotransmisores excitotóxicos como el glutamato participan en la muerte de las neuronas motoras en ALS; ello pudiera ser consecuencia de una menor captación del glutamato en la sinapsis por parte del transportador astroglial del glutamato, EAAT2. Es un dato notable que una defensa celular contra dicha excitotoxicidad sea la enzima SOD1, que destoxica el anión superóxido, que es un radical libre (cap. 345). SOD1 muestra mutaciones en algunos casos de ALS de tipo familiar, y por ello pudiera ser que la excitotoxicidad del glutamato y ALS resultaran de acumulaciones de radicales libres en las neuronas motoras. No se ha definido con exactitud por qué las mutaciones de SOD1 son tóxicas para los nervios motores, si bien se advierte que tal efecto no entraña simplemente la pérdida de la capacidad de "fagocitar" normalmente el anión superóxido. La proteína mutante es inestable en su conformación y con facilidad presenta reacciones catalíticas aberrantes. A su vez, tales características culminan en la agregación de la proteína de la SOD1, deficiencia de su transporte axónico, menor producción de trifosfato de adenosina (ATP) y otras perturbaciones de la función mitocondrial, activación de la ciclooxigenasa de la médula espinal en ALS y al final inducción de muerte neuronal por vías que dependen cuando menos en parte, de las caspasas. Estudios recientes han permitido plantear la hipótesis de que las variantes genéticas en el gen del factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) que disminuyen la expresión de VEGF, incrementan el peligro de que surja ALS; no se ha decidido si todo lo anterior es consecuencia de hipoxia de la médula espinal o disminución de la influencia neurotrófica del factor de crecimiento endotelial vascular.

Tratamiento

Ningún tratamiento detiene la evolución del cuadro patológico primario en ALS. En Estados Unidos, se ha aprobado el uso de riluzol (100 mg/día) contra dicha forma de esclerosis, porque prolonga moderadamente la supervivencia. En una investigación, el índice de supervivencia a los 18 meses con dicho fármaco fue semejante al del placebo a los 15 meses. No se conoce con certeza el mecanismo de tal efecto; el riluzol puede aplacar la excitotoxicidad al disminuir la liberación de glutamato. El fármaco suele ser tolerado de manera satisfactoria; en ocasiones surgen náuseas, mareos, pérdida ponderal e incremento de los niveles de enzimas hepáticas. Entre los agentes que no han sido eficaces en estudios de ALS en seres humanos están el factor neurotrófico derivado de encéfalo, el factor similar derivado de glia, el compuesto antiglutamato topiramato y la creatina. El uso de esta última produjo alguna sorpresa, porque resultó que generó beneficios en ratones transgénicos con ALS, quizás al aumentar las reservas de ATP intracelular. El factor del crecimiento insuliniforme 1 (*insulin-like growth factor*, IGF-1) originó resultados inconstantes en sujetos con

ALS y está en fase de experimentación en seres humanos. El dato de que la actividad de ciclooxigenasa se intensifica en la médula espinal de ratones con ALS permitió emprender un estudio preclínico de celecoxib, inhibidor de ciclooxigenasa 2 (COX-2) que prolongó de modo considerable la vida de los animales en ese modelo. Como consecuencia, está en fase de investigación el celecoxib en seres humanos con ALS. De manera análoga, dado que la minociclina produjo un beneficio pequeño en ratones con ALS, tal vez al inhibir las etapas tardías de la cascada apoptótica, en la actualidad se le ha sometido a un estudio multicéntrico en enfermos de esclerosis amiotrófica lateral.

Al no contar con una terapia primaria contra ALS, los pacientes pueden beneficiarse en grado importante de diversos dispositivos de rehabilitación. Las ortesis que se usan en el pie péndulo facilitan la ambulación al ahorrar el enfermo la flexión excesiva de la cadera y evitar que el pie laxo se mueva anormalmente. Las férulas para extensión digital pueden potenciar el acto de la prensión. Las medidas de apoyo respiratorio pueden conservar la vida. En el caso de personas que rechazan la traqueostomía para ventilación por largo tiempo, la ventilación a presión positiva por la boca o las vías nasales brinda alivio transitorio (semanas), de la hipercapnia y la hipoxia. El aparato respirador (In-exsufflator o Cough Assist Device) que produce tos artificial también es muy beneficioso en algunos enfermos; es muy eficaz para limpiar las vías respiratorias y evitar la neumonía por broncoaspiración. Si el ataque del bulbo raquídeo impide la masticación y la deglución normales, siempre será útil la gastrostomía para restaurar la nutrición y la hidratación normales. Por fortuna, en la actualidad se dispone de diversos sintetizadores de palabras habladas para intensificar la emisión fónica en la fase avanzada de la parálisis bulbar. Ellos facilitan la comunicación oral y pueden ser eficaces para el uso del teléfono.

A diferencia de la ALS, algunos trastornos (cuadros 353-1 y 353-3) que guardan cierta similitud clínica con la ALS son tratables; por este motivo, es obligatorio descartar adecuadamente tales formas de enfermedad de la neurona motora secundarias.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos particulares de neurona motora inferior

En estas enfermedades de neurona motora, las de tipo periférico son afectadas sin que haya signos de ataque del sistema motor corticoespinal (cuadros 353-1, 353-2, and 353-3).

Atrofia muscular bulboespinal ligada al cromosoma X (enfermedad de Kennedy)

La enfermedad de Kennedy es un trastorno de la neurona motora inferior ligado al cromosoma X, que se manifiesta por un cuadro de pérdida de fuerza y atrofia progresivas de los músculos de las extremidades y de los dependientes del bulbo raquídeo. Afecta a los adultos de mediana edad y cursa con insensibilidad a los andrógenos, que se manifiesta por la aparición de ginecomastia y disminución de la fecundidad (cap. 325). Además de la ginecomastia, que puede ser de grado leve, dos características que permiten distinguir esta enfermedad de la ALS son la ausencia de signos de afección piramidal (espasticidad) y la presencia, en algunos pacientes, de una neuropatía sensitiva leve. El defecto molecular subyacente es una expansión de la repetición de un trinucleótido (CAG) del primer exón del gen del receptor de andrógenos, que se encuentra en el cromosoma X. Se dispone de ensayos de DNA. Parece haber una correlación inversa entre el número de repeticiones CAG y la edad de aparición de la enfermedad.

Enfermedad de Tay-Sachs del adulto

Se han descrito algunos casos de enfermedad con afección predominante de las neuronas motoras inferiores, que se manifiestan en el adulto y están producidas por un déficit de la enzima hexosaminidasa beta (hex A). Se diferencian de la ALS en que su curso tiene una progresión muy lenta y pueden cursar con disartria y atrofia cerebelosa evidente radiográficamente, muy manifiestas. En raros casos, también puede haber espasticidad, aunque lo habitual es que no esté presente (cap. 340).

Atrofia muscular espinal (SMA)

Las SMA constituyen una familia de enfermedades de neurona motora inferior selectivas de comienzo temprano en la vida. A pesar de que hay moderada variabilidad fenotípica (predominante en la edad de comienzo), el defecto en la mayor parte de las familias con SMA se sitúa en un locus del cromosoma 5 que codifica una supuesta proteína de supervivencia de neuronas motoras (SMN, para dicha función) que es importante en la formación y "desplazamiento" de los complejos de RNA

a través de la membrana nuclear. Desde el punto de vista neuropatológico, los trastornos referidos se caracterizan por la pérdida extensa de grandes neuronas motoras; en las biopsias de músculo se observan signos de atrofia por desnervación. Existen varias formas clínicas.

La *SMA infantil* (SMA I, enfermedad de Werdnig Hoffmann) es la forma de presentación más precoz y la que sigue un curso más rápidamente fatal. En algunos casos es ya evidente incluso antes del nacimiento, como indica la disminución de los movimientos fetales al final del tercer trimestre del embarazo. Los lactantes afectados, aunque se mantienen conscientes, son débiles y flácidos (hipotónicos) y no tienen reflejos de estiramiento muscular. La muerte suele producirse en el primer año de vida. La *SMA infantilcrónica* (SMA II) se manifiesta más tarde en la infancia y su curso progresa con mucha más lentitud. La *SMA juvenil* (SMA III, enfermedad de Kugelberg Welander) se manifiesta al final de la infancia y sigue un curso lento, indolente. A diferencia de la mayoría de las enfermedades que producen desnervación, en este trastorno crónico la pérdida de fuerza es mayor en los músculos proximales; de hecho, el patrón de la pérdida de fuerza puede sugerir una miopatía primaria del tipo de la distrofia de cinturas. La electrofisiología y la biopsia muscular revelan la presencia de desnervación, hecho que permite distinguir la SMA III de los síndromes miopáticos.

Neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción

En este trastorno se produce una alteración crónica y localizada de la función de las neuronas motoras inferiores, debido a la presencia de bloqueos focales de la conducción nerviosa. Muchos pacientes presentan también elevación de los títulos séricos de anticuerpos monoclonales y policlonales contra el ganglióside GM1; se ha dicho que estos anticuerpos podrían producir una desmielinización selectiva paranodal local de las neuronas motoras. La MMCB no suele cursar con signos de afección corticoespinal. Al contrario que la ALS, en la MMCB puede haber una respuesta espectacular a tratamientos como la administración intravenosa de inmunoglobulinas o la quimioterapia; por tanto, es imprescindible descartar esta enfermedad cuando se esté considerando el diagnóstico de una esclerosis amiotrófica lateral.

Otras formas de enfermedad de la neurona motora inferior

En algunas familias, se han descrito otros síndromes caracterizados por alteraciones selectivas de la neurona motora inferior con un patrón similar al de las SMA. En estos raros trastornos similares a la SMA, se han encontrado formas ligadas al cromosoma X y autosómicas dominantes. También se ha descrito una variante de ALS de aparición juvenil, el síndrome de Fazio-Londe, que afecta sobre todo a la musculatura inervada por el tallo encefálico. En algunos pacientes con trastornos degenerativos multidiseminados, como la enfermedad de Machado Joseph y las degeneraciones olivopontocerebelosas, existe también un componente de alteración funcional de la neurona motora inferior (cap. 352).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades seleccionadas de la neurona motora superior

Esclerosis lateral primaria (PLS)

Esta enfermedad extraordinariamente rara aparece de manera esporádica en adultos de edad media o avanzada. Se caracteriza por pérdida de fuerza y espasticidad progresivas de las extremidades, precedidas o seguidas de disartria y disfagia espásticas, lo que indica la existencia de una afección combinada de los fascículos corticoespinales y corticobulbares. No hay fasciculaciones, amiotrofia ni alteraciones sensitivas, ni signos de desnervación en la electromiografía ni en la biopsia muscular. En el estudio neuropatológico, se observa una pérdida selectiva de las grandes células piramidales de la circunvolución precentral y degeneración de las proyecciones corticoespinales y corticobulbares. Las neuronas motoras periféricas y otros sistemas neuronales no se ven afectados. La evolución de la PLS es variable y, aunque se han descrito casos de supervivencia prolongada, puede ser tan agresiva como la ALS, con una supervivencia de unos tres años entre el comienzo de la enfermedad y la muerte. En las primeras fases de la enfermedad, la PLS plantea el diagnóstico diferencial con la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, como la adrenoleucodistrofia (cap. 359). En raras ocasiones puede encontrarse una mielopatía parecida a la PLS en casos de infecciones por el retrovirus denominado virus linfotrópico de la leucemia de células T humano (*human T cell lymphotropic virus*, HTLV 1) (cap. 356). La evolución clínica y las pruebas complementarias permiten diferenciar estas dos enfermedades.

Paraplejía espástica familiar (FSP)

En su forma pura, esta enfermedad se transmite en la mayoría de las familias con carácter autosómico dominante; una gran parte de los casos de comienzo en el adulto tiene una herencia dominante. Los primeros síntomas aparecen en el tercero o cuarto decenio de la vida y se caracteriza por debilidad y espasticidad progresivas de inicio en las zonas distales de las extremidades inferiores. La supervivencia de estos pacientes suele ser larga, seguramente porque no afecta a la función respiratoria. En fases más avanzadas, suelen aparecer incontinencia y micción imperiosa, a veces acompañadas de incontinencia fecal, aunque la función sexual suele estar conservada. En las formas puras de FSP, la ataxia, la pérdida sensitiva de la columna posterior y la amiotrofia no existen o son mínimas; sin embargo, en algunos pacientes pueden observarse pequeñas alteraciones de la sensibilidad (alteración de la sensibilidad vibratoria y

posicional) en los estadios avanzados. Algunos miembros de la familia pueden presentar espasticidad sin tener sintomatología clínica. Desde el punto de vista neuropatológico, la FSP se caracteriza por degeneración de los fascículos corticoespinales, que aparecen casi normales en el tallo encefálico, pero que muestran mayor atrofia cuanto más bajo sea el nivel de la médula espinal. Hoy en día se sabe que varios defectos situados en loci diferentes subyacen a las formas hereditarias de la FSP, tanto de la forma dominante como de la recesiva (cuadro 353-3). Una forma recesiva de la FSP de comienzo infantil y ligada al cromosoma X se origina por mutaciones del gen de la proteína proteolípida (cap. 345). Este es un ejemplo de una variación alélica sorprendente, ya que la mayoría del resto de las mutaciones del mismo gen no provoca una FSP sino la enfermedad de Pelizaeus Merzbacher, un trastorno de la mielina del sistema nervioso central (SNC). En fecha reciente, se han asociado con esta enfermedad defectos en dos genes que codifican las proteínas denominadas "espastina" y "paparaplejina", que se heredan con carácter dominante y recesivo, respectivamente. Este último gen resulta en especial interesante, pues tiene cierta homología con las metaloproteasas que desempeñan un papel importante en la función mitocondrial en las levaduras. Los defectos en el gen de *espartina*, proteína que muestra homología con la espastina, se acompañan de espasticidad heredada por mecanismos recesivos y por debilidad distal, y comienza en fase temprana de la niñez. La cinesina, una proteína de cadena pesada que según algunos autores interviene en la función motora de microtúbulos, muestra deficiencia en la familia con FSP heredada por mecanismos dominantes con una edad de comienzo variable.

En raras ocasiones, los enfermos con FSP muestran una afección simultánea de otras regiones del sistema nervioso. De este modo, se ha descrito relacionada con amiotrofia, retraso mental aislado o retraso mental con engrosamiento cutáneo, atrofia óptica y neuropatía sensitiva. En algunos casos, se encuentra pérdida de fibras de los cordones posteriores y de las vías espinocerebelosas, hallazgos que recuerdan a la ataxia de Friedreich (cap. 352). Estas formas complicadas de FSP vienen a hacer más patente la necesidad de una clasificación de los trastornos neurodegenerativos; puede haber un considerable solapamiento de los fenotipos clínicos en enfermedades que por clasificación son distintas. Por fortuna, es muy probable que el hecho de que dispongamos cada vez de un mayor número de pruebas genéticas permita resolver estas dificultades nosológicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Sitios de Internet

Varios sitios de Internet dan información útil sobre ALS e incluyen la Muscular Dystrophy Association (www.mdausa.org), la Amyotrophic Lateral Sclerosis Association (www.alsa.org), y la World Federation of Neurology and the Neuromuscular Unit at Washington University in St. Louis (www.neuro.wustl.edu/neuromuscular).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Brown RH et al: *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. London, Martin Dunitz, 1999

Cleveland DW, Rothstein JD: From Charcot to Lou Gehrig: Deciphering selective motor neuron death in ALS. Nat Rev Neurosci 2:806, 2001 [PMID: 11715057]

Hadano S et al: A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis. Nat Genet 29:166, 2001 [PMID: 11586298]

La Spada AR et al: Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal muscular atrophy. Nature 352:77, 1991

Lambrechts D et al: VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. Nat Genet 34(4):384, 2003

Puls I et al: Mutant dynactin in motor neuron disease. Nat Genet 33:455, 2003 [PMID: 12627231]

Rosen DR et al: Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature 362:59, 1993 [PMID: 8446170]

Yang Y et al: The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis. Nat Genet 29:160, 2001 [PMID: 11586297]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos del sistema nervioso autónomo: introducción

El sistema nervioso autónomo (SNA) se distribuye en todo el neuroeje y llega a todos los órganos y sistemas. Regula la presión arterial (*blood pressure*, BP), la frecuencia cardíaca, el sueño y las funciones de vejiga e intestino. Opera "silenciosamente", de modo que sólo se advierte su importancia absoluta cuando aparece alguna alteración de su función, que culmina en las llamadas disautonomías. → ***Los trastornos hipotalámicos que perturban la homeostasia se exponen en los capítulos 16 y 318.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

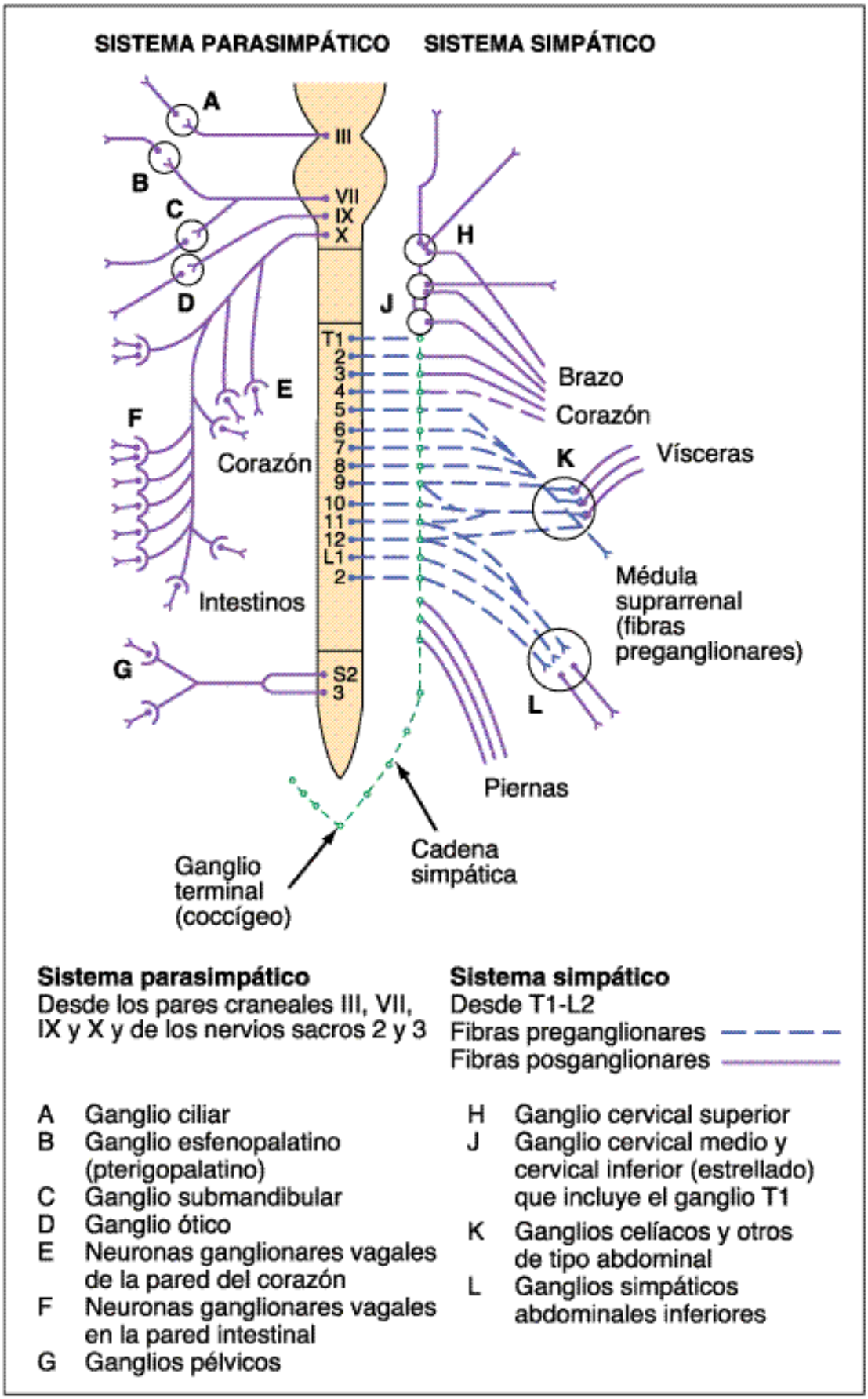
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Organización anatómica

La actividad del sistema nervioso autónomo es regulada por neuronas del encéfalo y otras zonas que reaccionan a diversos estímulos aferentes. Después que en las estructuras centrales es integrada la información de ese tipo, se ajustan los impulsos eferentes ("centrífugos") del sistema autónomo para permitir la función de los grandes órganos y sistemas, con arreglo a las necesidades del organismo en su totalidad. Las conexiones entre la corteza cerebral y los centros del sistema autónomo en el tallo encefálico coordinan la salida de impulsos de dicho sistema y las funciones psíquicas superiores.

Las neuronas preganglionares del sistema parasimpático salen del sistema nervioso central (SNC) a través del III, VII, IX y X pares craneales y también a través del segundo y tercero nervios sacros, en tanto que las neuronas preganglionares del sistema simpático salen de la médula espinal entre el primer segmento torácico y el segundo lumbar (fig. 354-1). Las neuronas posganglionares situadas en ganglios fuera del SNC dan origen a los nervios posganglionares del sistema autónomo, que se distribuyen en órganos y tejidos de todo el cuerpo. Las respuestas a los estímulos simpáticos y parasimpáticos suelen ser antagónicas (cuadro 354-1) y reflejan interacciones finamente coordinadas dentro de SNC; los cambios resultantes en la actividad de los dos sistemas permiten el control más exacto de las respuestas de tipo autónomo, en comparación con lo que podría lograrse por la regulación de un sistema aislado.

FIGURA 354-1.



Esquema del sistema nervioso autónomo. (Con autorización de *M Moskowitz: Clin Endocrinol Metab 6:77, 1977.*)

Cuadro 354-1. Consecuencias funcionales de la activación normal del sistema nervioso autónomo

	Sistema simpático	Sistema parasimpático
Frecuencia cardíaca	Aceleración	Lentificación
Presión arterial	Incremento	Disminución leve
Actividad vesical	Mayor tono esfinteriano	Micción (menor tono)
Motilidad intestinal	Hipomotilidad	Intensificación
Pulmones	Broncodilatación	Broncoconstricción
Glándulas sudoríparas	Sudación	—
Pupilas	Dilatación (midriasis)	Constricción (miosis)
Glándulas suprarrenales	Liberación de catecolaminas	—
Función sexual	Eyaculación, orgasmo	Erección
Glándulas lagrimales	—	Lagrimeo
Glándulas parótidas	—	Salivación

La acetilcolina (*acetylcholine*, ACh) es el neurotransmisor preganglionar de las dos divisiones del SNC y también es el neurotransmisor posganglionar de las neuronas parasimpáticas. La noradrenalina (*norepinephrine*, NE) es el neurotransmisor de las neuronas simpáticas posganglionares, excepto las de tipo colinérgico que envían sus filetes a las glándulas sudoríparas ecrinas y quizás algunos vasos sanguíneos que llevan sangre a músculos de fibra estriada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evaluación clínica

Clasificación

Los trastornos del SNA pueden ser consecuencia de alteraciones del SNC o del sistema nervioso periférico (SNP) (cuadro 354-2). Pueden surgir signos y síntomas con la interrupción del componente aferente, los centros de "regulación" en el SNC o el componente eferente de los arcos reflejos que controlan las respuestas de tipo autónomo. Por ejemplo, una lesión del bulbo producida por una neoplasia en la fosa posterior del cráneo puede alterar las reacciones de la presión arterial a cambios posturales y ocasionar hipotensión ortostática (*orthostatic hypotension*, OH). Esta última también puede ser causada por lesiones de la médula espinal o fibras de nervios vasomotores periféricos (como en el caso de la neuropatía diabética del sistema autónomo). El sitio de interrupción del reflejo por lo común se identifica gracias al contexto clínico en que surge la disautonomía, en combinación con el uso juicioso de métodos propios de SNA y estudios de neuroimagen. Entre los elementos importantes del contexto clínico están la presencia o ausencia de signos del SNC (hay diferencias en su fisiopatología y pronóstico); vínculo con alguna polineuropatía sensitiva o motora, antecedentes familiares y cuadro patológico. Algunos síndromes no concuerdan fácilmente con los esquemas de clasificación.

Cuadro 354-2. Clasificación de los trastornos clínicos del sistema autónomo

I. Trastornos del sistema autónomo con afección del encéfalo
A. Acompañados de degeneración de múltiples órganos y sistemas
1. Degeneración de múltiples órganos y sistemas: es notable el cuadro clínico de la insuficiencia del sistema autónomo
a. Atrofia múltiple de órganos y sistemas (MSA)
b. Enfermedad de Parkinson con insuficiencia del sistema autónomo
c. Enfermedad difusa de cuerpos de Lewy
2. Degeneración de múltiples órganos y sistemas: por lo común no es notable clínicamente la insuficiencia del sistema autónomo
a. Enfermedad de Parkinson
b. Otros trastornos extrapiramidales (atrofias espinocerebelosas hereditarias, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Machado-Joseph)

B. No acompañados de degeneración de múltiples órganos
1. Trastornos causados más bien por ataque de la corteza cerebral
a. Lesiones de la corteza frontal que originan incontinencia urinaria y de la defecación
b. Convulsiones complejas parciales
2. Trastornos de los circuitos límbico y paralímbico
a. Síndrome de Shapiro (agenesia del cuerpo calloso, hiperhidrosis, hipotermia)
b. Convulsiones del sistema autónomo
3. Trastorno del hipotálamo
a. Síndrome de Wernicke-Korsakoff
b. Síndrome diencefálico
c. Síndrome neuroléptico maligno
d. Síndrome serotonínico
e. Insomnio familiar letal
f. Síndromes de hormona antidiurética (ADH) (diabetes insípida, ADH inapropiada)
g. Alteraciones de la regulación térmica (hipertermia, hipotermia)
h. Perturbaciones de la función sexual
i. Alteraciones del apetito
j. Perturbaciones de BP/HR y función gástrica
k. Síndrome de Horner
4. Trastornos del tallo encefálico y el cerebelo
a. Tumores de la fosa posterior
b. Siringobulbia y malformación de Arnold-Chiari
c. Trastornos en el control de la presión arterial (hipertensión, hipotensión)
d. Arritmias cardíacas
e. Apnea durante el sueño central
f. Insuficiencia de barorreflejos
g. Síndrome de Horner
II. Trastornos del sistema autónomo con afección de la médula espinal
A. Tetraplejía traumática
B. Siringomielia
C. Degeneración combinada subaguda
D. Esclerosis múltiple
E. Esclerosis lateral amiotrófica
F. Tétanos

G. Síndrome del hombre rígido
H. Tumores de médula espinal
III. Neuropatías del sistema autónomo
A. Neuropatías agudas (subagudas)
1. Neuropatía autoinmunitaria subaguda del sistema autónomo (neuropatía panautónoma, pandisautonomía)
a. Neuropatía paraneoplásica subaguda del sistema autónomo
b. Síndrome de Guillain-Barré
c. Botulismo
d. Porfiria
e. Neuropatías farmacoinducidas del sistema autónomo
f. Neuropatías tóxicas del sistema autónomo
B. Neuropatías periféricas crónicas del sistema autónomo
1. Neuropatía de fibras finas distales
2. Combinación de insuficiencia simpática y parasimpática
a. Amiloide
b. Neuropatía diabética del sistema autónomo
c. Neuropatía autoinmunitaria del sistema autónomo (paraneoplásica e idiopática)
d. Neuropatía sensitiva con insuficiencia del sistema autónomo
e. Disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day)

Nota: BP, presión arterial; HR, frecuencia cardíaca (*heart rate*); ADH, hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*).

Síntomas de disfunción del sistema autónomo

Algunas manifestaciones clínicas surgen como consecuencia de pérdida de la función (como la disminución de los barorreflejos, que culmina en OH); la hiperreactividad (es decir, hiperhidrosis, hipertensión o taquicardia) o la pérdida de la regulación (como el caso de las "tormentas" o la disreflexia del sistema autónomo) de los circuitos del sistema mencionado. La distribución del trastorno puede ser muy extensa o regional. El interrogatorio en relación con el sistema autónomo se centra en las funciones de orden general (presión arterial, frecuencia cardíaca, sueño, termorregulación) y sistemas de órganos individuales (pupila, defecación y micción, función sexual). Es posible una evaluación más formal por medio de un instrumento estandarizado como el perfil de síntomas del sistema autónomo. También es relevante reconocer los efectos "reguladores" de la edad y del género (sexo). Por ejemplo, la hipotensión ortostática muy a menudo origina obnubilación pasajera en los jóvenes, en tanto que en el anciano es mucho más importante la lentificación cognitiva. Los síntomas específicos de la intolerancia ortostática son muy heterogéneos (cuadro 354-3). Las manifestaciones del sistema autónomo pueden variar de manera impresionante

y reflejan la naturaleza dinámica del control que él tiene en la función homeostática. Por ejemplo, la persona puede tener hipotensión ortostática sólo en las primeras horas de la mañana, después de una comida o con el ejercicio, según el lecho vascular regional afectado por la disautonomía.

Cuadro 354-3. Síntomas de intolerancia ortostática

Obnubilación leve (mareo)	88%
Debilidad o cansancio	72%
Dificultad en la esfera cognitiva (ideación/concentración)	47%
Visión borrosa	47%
Estado trémulo	38%
Vértigo	37%
Palidez	31%
Ansiedad	29%
Palpitaciones	26%
Piel fría y sudorosa	19%
Náuseas	18%

Fuente: Con autorización de Low y colaboradores.

Los síntomas incipientes pueden pasar inadvertidos. La impotencia, aunque no es un signo específico de insuficiencia del sistema autónomo, suele anticiparla en los varones y surgir años antes que lo hagan otros síntomas (cap. 43). La disminución en la frecuencia de erecciones espontáneas en las primeras horas de la mañana puede surgir meses antes que se pierda la tumescencia nocturna peniana y aparezca la impotencia total. La disfunción de la vejiga puede aparecer temprano en varones y mujeres, en particular los que tienen alguna afección del sistema nervioso central (SNC). Las enfermedades de encéfalo y médula espinal por arriba de la columna lumbar en primer lugar originan polaquiuria y expulsión de pequeños volúmenes de orina, y al final surgirá incontinencia (motoneurona superior o vejiga espástica). El ataque de las fibras de nervios de tipo autónomo en el sistema periférico que van a la vejiga y que salen de ella hace que este órgano acomode gran volumen de orina, muestre polaquiuria e incontinencia por rebosamiento (vejiga por motoneurona inferior o de tipo flácido). La medición del volumen vesical (volumen residual después de la micción) es un método útil directo para diferenciar entre la disfunción de las motoneuronas superior e inferior en las etapas incipientes de la disautonomía. De manera característica, la disfunción de vías gastrointestinales de origen autónomo tiene como cuadro inicial estreñimiento intenso. A veces aparece diarrea (como en la diabetes mellitus) por el tránsito rápido del contenido intestinal o incoordinación de la actividad motora del yeyunoíleon, o tiene origen osmótico por la proliferación bacteriana excesiva que acompaña a la estasis del intestino delgado. La menor secreción glandular puede dificultar la ingestión de alimentos a causa de la hiposialorrea, o por irritación ocular al disminuir el volumen de lágrimas. En ocasiones, el incremento térmico y la

vasodilatación son consecuencia de anhidrosis, porque el sudor constituye un elemento importante para la disipación de calor (cap. 16).

La hipotensión ortostática (OH) (llamada también "postural") quizá constituya la manifestación más discapacitante de la disfunción del sistema autónomo. La prevalencia de OH es relativamente grande, en particular si se incluye la vinculada con el envejecimiento (cuadro 354-4). La OH puede originar síntomas muy diversos que incluyen disminución o pérdida de la visión, obnubilación leve, diaforesis, hipoacusia, palidez y debilidad. La persona muestra síncope cuando la disminución de la BP altera el riego cerebral. Otras manifestaciones de merma en los barorreflejos son la hipertensión con el sujeto en decúbito, frecuencia cardíaca fija, sea cual sea la postura del individuo, hipotensión posprandial y presión arterial nocturna excesivamente alta. Muchos sujetos con OH tienen desde tiempo atrás hipertensión arterial, la que refleja la enorme importancia de los barorreflejos para conservar la normotensión postural y en decúbito. Las causas más comunes de OH no provienen del sistema nervioso y es relevante diferenciarla de las causas neurógenas. → ***Los síncopes neurocardiógeno y cardíaco se exponen en el capítulo 20.***

Cuadro 354-4. Prevalencia de hipotensión ortostática en diferentes trastornos

Trastorno	Prevalencia
Envejecimiento	14-20%
Neuropatía diabética	10%
Otras neuropatías del sistema autónomo	10-50 por 100 000
Atrofia de múltiples órganos y sistemas	5-15 por 100 000
Insuficiencia pura del sistema autónomo	10-30 por 100 000

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente

La primera fase en la evaluación de la hipotensión ortostática sintomática es descartar las causas corregibles. En la anamnesis se incluirá el señalamiento de los fármacos que pueden ocasionar la hipotensión (como diuréticos, antihipertensivos, antidepresivos, fenotiazinas, etanol, narcóticos, insulina, barbitúricos y agentes que bloquean los canales de calcio). Sin embargo, el hecho de que la hipotensión sea desencadenada por fármacos, puede ser el primer signo de algún trastorno oculto del sistema autónomo. Gracias al interrogatorio se puede identificar la causa fundamental de los síntomas (como diabetes, enfermedad de Parkinson) o algunos mecanismos básicos específicos (como la insuficiencia impelente del corazón o "falla de bomba", y el menor volumen intravascular). También hay que identificar si hay relación de los síntomas con los alimentos ("acumulación" de sangre en vísceras); ponerse de pie al despertar a la mañana (depleción del volumen intravascular), calentamiento ambiente (vasodilatación) o ejercicio (vasodilatación de arteriolas de músculos).

La exploración física incluirá la medición del pulso y la presión arterial con el sujeto en decúbito y también de pie. La OH se define como el descenso sostenido de la presión sistólica (≥20 mmHg) o diastólica (≥10 mmHg) en término de 3 min de haberse puesto de pie la persona. Entre las causas no neurógenas de OH (como la hipovolemia), el descenso tensional se acompaña de una aceleración compensatoria de la frecuencia cardíaca, mayor de 15 latidos por minuto (lpm). Un signo clínico importante de que la persona tiene OH neurógena es la intensificación o el desencadenamiento de OH por elementos de estrés del sistema autónomo (como consumir una comida, bañarse con agua tibia en tina o regadera, y hacer ejercicio). La evaluación neurológica incluirá una exploración del estado mental (psíquico) (para descartar trastornos neurodegenerativos), el examen de pares craneales (se identifica torpeza de la mirada hacia abajo en caso de parálisis supranuclear progresiva); anormalidades de las pupilas (pupilas de Horner o de Adie), exploración motora (enfermedad de Parkinson y síndromes parkinsonianos) y exploración sensitiva (polineuropatías). En individuos sin un diagnóstico inicial neto, por medio del estudio neurológico de vigilancia y la repetición de evaluaciones de laboratorio en uno o dos años, se podrá identificar la evolución de hallazgos que permitirán hacer el diagnóstico específico.

Es importante considerar la presencia de trastornos de la función del sistema autónomo en individuos con síntomas como alteración de la sudación (hiperhidrosis o hipohidrosis), gastroparesias (distensión del vientre, náuseas, vómitos de alimento viejo), estreñimiento,

impotencia o disfunción vesical (polaquiuria, dificultad para la emisión del chorro o incontinencia).

Métodos para estudiar el sistema autónomo

Los métodos que se hacen con tal finalidad (cuadro 354-5) son útiles cuando no se llega a resultados concluyentes con base en los datos de la anamnesis y la exploración física, cuando la detección de la afección subclínica es importante para evaluar la extensión y la intensidad de las anormalidades, o para vigilar la evolución de un trastorno del sistema autónomo o su reacción al tratamiento.

Cuadro 354-5. Vías nerviosas cuya función se estudia en algunas investigaciones estandarizadas del sistema autónomo

Método de evaluación	Procedimiento	Función del sistema autónomo
HRBD	6 respiraciones profundas/min	Función cardiovagal
Razón de Valsalva	Presión espiratoria, 40 mmHg durante 10 a 15 s	Función cardiovagal
QSART	Prueba de reflejos axónicos en sitios de las cuatro extremidades	Función sudomotora posganglionar
BP_{BB} a VM	Respuesta de BP_{BB} a VM	Función adrenérgica: control adrenérgico de barorreflejos, de las funciones vagal y vasomotora
HUT	Respuesta de BP_{BB} y frecuencia cardíaca a HUT	Respuestas adrenérgica y cardiovagal a HUT

Nota: HRDB, respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda (*heart rate response to deep breathing*); BP_{BB}, presión arterial latido a latido (*beat-to-beat blood pressure*); QSART, prueba de reflejo axónico sudomotor cuantitativa; VM, maniobra de Valsalva (*Valsalva maneuver*); HUT, prueba de flexión de la mitad del cuerpo para obtener la posición erecta ("basculación") (*head-up tilt*).

Variación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda

Es una prueba que valora la influencia parasimpática en la función cardiovascular. En los resultados intervienen la postura del individuo, la frecuencia y profundidad de la respiración [seis respiraciones por minuto (rpm) y una capacidad vital forzada (*forced vital capacity*, FVC) >1.5 L son óptimas], edad, medicamentos e hipocapnia. La interpretación de los resultados obliga a comparar los datos obtenidos en la prueba con los resultados de personas normales, conseguidos en las mismas circunstancias del estudio. Por ejemplo, el límite inferior de la variación normal de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda en personas menores de 20 años es mayor de 15 a 20 lpm, pero para las personas mayores de 60 años es de 5 a 8 lpm. La variación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda (arritmia sinusal respiratoria) es anulada por la administración de atropina.

Respuesta de valsalva

Por medio de tal respuesta (cuadro 354-5) se valora la integridad del control de la frecuencia cardíaca por barorreflejos (parasimpática) y la presión arterial (adrenérgica). La respuesta se mide con la persona en decúbito dorsal. Se conserva durante 15 s una presión espiratoria constante de 40 mmHg, en tanto se miden los cambios en la frecuencia cardíaca y la presión arterial latido a latido. Se conocen cuatro fases de la BP y de la respuesta de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva. Las fases I y III son mecánicas y dependen de cambios en la presión intratorácica e intraabdominal. En los comienzos de la fase II, la disminución del retorno venoso hace que aminore el volumen sistólico y la presión arterial, antagonizadas por la combinación de taquicardia refleja y de una mayor resistencia periférica total; esta última variable frena el descenso de BP 5 a 8 s después de haber comenzado la maniobra. La fase II tardía comienza con un incremento progresivo de BP hasta la cifra inicial o por arriba de la misma. El retorno venoso y el gasto cardíaco se normalizan en la fase IV. La vasoconstricción arteriolar periférica persistente y la hipertonía adrenérgica cardíaca originan temporalmente un "rebote" de la presión arterial, y bradicardia de fase IV (mediados por un reflejo barorreceptor).

La función del sistema autónomo durante la maniobra de Valsalva se mide por medio de los cambios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, latido a latido. La razón de Valsalva se define como la taquicardia máxima en fase II, dividida entre la mínima en fase IV. Tal razón refleja la función cardiovagal.

Función sudomotora

La sudación es inducida por la liberación de acetilcolina desde las fibras posganglionares simpáticas. La prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor (*quantitative sudomotor axon reflex test*, QSART) es un índice de la función regional del sistema autónomo mediada por la sudación inducida por ACh. La respuesta menor o ausente denota lesión del axón sudomotor posganglionar. Por ejemplo, puede disminuir la sudación en los miembros pélvicos como consecuencia de neuropatía periférica (como en la diabetes), antes que se manifiesten otros signos de disfunción del sistema autónomo. La prueba de sudación termorreguladora (*thermoregulatory sweat test*, TST) es un índice cualitativo de la producción regional de sudor en respuesta al incremento de la temperatura corporal. El polvo indicador aplicado a la cara anterior del cuerpo cambia su color a medida que se produce sudor al aumentar la temperatura. El perfil de los cambios colorimétricos permite valorar la secreción regional de sudor. La combinación de los resultados de las dos pruebas (TST y QSART) permitirá identificar el sitio de la lesión. Se advierte una lesión posganglionar si en los dos estudios no hay producción de sudor. En la lesión preganglionar está intacta la respuesta en QSART, pero en TST se observa anhidrosis. La medición de las respuestas cutáneas galvánicas en las extremidades después de aplicar un potencial eléctrico inducido es otro método cualitativo para detectar la presencia o ausencia de sudación.

Registros de presión arterial ortostáticos

Las mediciones de la presión arterial latido a latido hechas con el sujeto en decúbito dorsal en posiciones de 70 de flexión corporal y de flexión/extensión son útiles para cuantificar la incapacidad ortostática de control de la presión arterial. Es importante que la persona repose en decúbito durante 20 min antes de valorar los cambios en la presión arterial durante las maniobras de flexión y extensión. El cambio de BP, en combinación con la medición de la frecuencia cardíaca, se puede utilizar para valorar a individuos en quienes se sospecha hipotensión ortostática, un síncope no explicado o para detectar el síncope mediado por mecanismos vagales.

Pruebas farmacológicas

Las evaluaciones farmacológicas pueden ser útiles para localizar algún defecto del sistema autónomo en SNC o el sistema nervioso periférico. Un método útil para valorar la respuesta adrenérgica generalizada es la medición de la noradrenalina plasmática, primero con la persona en decúbito dorsal y después de pie durante 5 min, como mínimo. Las cifras en el decúbito disminuyen en los trastornos posganglionares (como la neuropatía o la insuficiencia pura del sistema autónomo), y quizá no aumenten en los trastornos preganglionares o posganglionares (como en la atrofia de múltiples órganos y sistemas).

La administración de tiramina (libera noradrenalina de terminaciones posganglionares) y de fenilefrina (supersensibilidad de desnervación agonista α_1 de acción directa) suele utilizarse para evaluar la función adrenérgica posganglionar. En una lesión posganglionar disminuye la respuesta a la tiramina y se advierte una reacción excesiva a dosis subumbrales de fenilefrina. Otras estrategias incluyen el bloqueo ganglionar con trimetafán (hay una disminución todavía mayor en la presión arterial, en lesiones preganglionares) o administración de vasopresina de arginina (para evaluar las vías centrales aferentes).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndromes específicos de disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA)

Atrofia de múltiples órganos y sistemas

La atrofia de múltiples órganos y sistemas (*multiple system atrophy*, MSA) es poco común e incluye insuficiencia del sistema autónomo (para el diagnóstico se necesita la presencia de hipotensión ortostática, vejiga neurógena o ambas entidades) en combinación con una degeneración estriatonigral (síndrome de Shy-Drager) o atrofia olivopontocerebelosa esporádica (cap. 351). El parkinsonismo por lo común no se acompaña de temblor en el reposo y no mejora con levodopa. También pocas veces se observa discinesia inducida por levodopa. Por medio de las pruebas de función del sistema autónomo se diferencian la MSA de la enfermedad de Parkinson, en cuanto a que en la primera entidad es más intensa y generalizada la insuficiencia del sistema autónomo. Se observa deterioro extraordinario en la inervación adrenérgica posganglionar del corazón medida por la captación de metayodobencilguanidina (*metaiodobenzylguanidine*, MIBG) en la tomografía computadorizada por emisión de fotón único o con fluorodopamina en la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) en la disautonomía de la enfermedad de Parkinson, pero tales variables son normales en la atrofia de múltiples órganos y sistemas.

La MSA por lo común evoluciona implacablemente hasta causar la muerte siete a 10 años después de comenzar el cuadro. Las alteraciones neuropatológicas incluyen degeneración neuronal primaria con pérdida de neuronas y gliosis en muchas regiones del SNC, incluidos el tallo encefálico, el cerebelo, el núcleo estriado y la columna intermediolateral de neuronas en la médula toracolumbar.

Médula espinal

Las lesiones de la médula espinal de cualquier causa pueden originar déficit focales o hiperreflexia del sistema autónomo. La sección o la hemisección medular puede acompañarse de hiperreflexia del sistema autónomo, que afecta las funciones de defecación y micción (intestinos y vejiga), sexual, regulación térmica o cardiovascular. Los incrementos o decrementos peligrosos en la temperatura corporal a veces son consecuencia de que el sujeto no capta el acompañamiento sensitivo de la exposición al calor o al frío por debajo del nivel de la lesión. Los sujetos cuadriparésicos presentan hipertensión en decúbito dorsal e hipotensión ortostática después de asumir la posición erecta y quedar sentados, después de estar en decúbito dorsal. Se puede desencadenar la descarga notablemente mayor del sistema autónomo al comprimir la vejiga o por estimulación de la piel o los

músculos; entre los elementos desencadenantes frecuentes y evitables están la palpación suprapúbica de la vejiga, la distensión de dicha víscera, la introducción de una sonda, la obstrucción de la misma, o la infección de vías urinarias. El fenómeno mencionado, llamado *disreflexia de tipo autónomo*, afecta a 85% de individuos con una lesión postraumática de médula espinal por arriba del nivel de C6. En personas con hipertensión en decúbito dorsal, es posible disminuir la presión arterial al elevar la cabeza hacia arriba. Cabe utilizar los vasodilatadores para combatir los incrementos notables e inmediatos de la presión arterial. La clonidina se utiliza con fin profiláctico para aplacar la hipertensión que es consecuencia de estimulación de la vejiga. Los incrementos repentinos y extraordinarios de la BP pueden culminar en hemorragia intracraneal y muerte.

Trastornos de nervios periféricos y de la unión neuromuscular

Las neuropatías periféricas (cap. 363) son las causas más frecuentes de insuficiencia crónica del sistema autónomo. Las que afectan fibras mielínicas y amielínicas finas de nervios simpáticos y parasimpáticos surgen en la diabetes mellitus, la amiloidosis, el alcoholismo crónico, la porfiria y el síndrome de Guillain-Barré. Los trastornos de la unión neuromuscular abarcan el botulismo y el síndrome de Lambert-Eaton.

Diabetes mellitus

De manera típica, la neuropatía del sistema autónomo comienza alrededor de 10 años de haber empezado el cuadro de diabetes (cap. 323) y evoluciona con lentitud. Las anormalidades más tempranas de tipo autónomo, que de modo característico no generan síntomas, consisten en perturbaciones vagales que a veces se detectan en la forma de una menor variación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda, y pérdida de la función sudomotora distal detectada por QSART. Un dato característico es la pérdida de las fibras mielínicas y amielínicas finas en la distribución visceral, el seno carotídeo y los nervios neumogástricos. En la etapa avanzada de la enfermedad, la neuropatía entérica más amplia origina alteraciones profundas en la motilidad intestinal (*gastroparesia*), náuseas y vómitos, desnutrición, aclorhidria e incontinencia intestinal. Otros síntomas son a veces impotencia, incontinencia urinaria, anormalidades pupilares e hipotensión ortostática. A veces no se detectan los síntomas y signos típicos de la hipoglucemia, porque el daño a la inervación simpática de la glándula suprarrenal puede hacer que desaparezca la liberación de adrenalina. La insulina incrementa el flujo por los cortocircuitos arteriovenosos y también agrava a veces la OH. La disfunción del sistema autónomo puede hacer que se prolongue el intervalo QT y se agrave el peligro de muerte súbita por alguna arritmia. Se advierte desnervación cardíaca posganglionar y algunos segmentos más proximales presentan una mayor captación de hidroxiefedrina marcada, lo cual denota inervación hiperadrenérgica en el estudio PET. El dato anterior es interesante, porque las áreas en cuestión pudieran ser arritmógenas. La hiperglucemia al parecer constituye un factor directo de riesgo de que en la diabetes haya afección del sistema autónomo. Los estudios bioquímicos y farmacológicos en la neuropatía diabética son compatibles con la insuficiencia del sistema autónomo localizada en el sistema nervioso periférico. Pueden disminuir los niveles plasmáticos de noradrenalina con el sujeto en decúbito, y un corto

número de pacientes muestra una fase de función hiperadrenérgica del sistema autónomo caracterizada por una gran intensidad de la reactividad presora ortostática.

Amiloidosis

La neuropatía del sistema autónomo se observa en las formas esporádica y familiar de la amiloidosis (cap. 310). El tipo AL (cadena ligera de inmunoglobulina) se vincula con la amiloidosis primaria, o con la que es consecuencia del mieloma múltiple. El tipo ATTR, en que se aprecia que el componente proteínico primario es la transtiretina, ocasiona la forma más frecuente de amiloidosis hereditaria. El cuadro inicial suele ser el de una neuropatía distal dolorosa acompañada de insensibilidad, pero la insuficiencia del sistema autónomo puede aparecer antes que lo haga la neuropatía, o surgir de manera aislada. La persona muere más bien por deficiencia de la función cardíaca o renal. Los estudios de necropsia indican depósito de amiloide en muchos órganos, incluidos dos sitios que contribuyen a la insuficiencia del sistema autónomo: vasos intraneurales y ganglios del sistema autónomo. El estudio histopatológico revela pérdida de fibras amielínicas y mielínicas.

Neuropatía de origen alcohólico

Las anormalidades en la función vagal parasimpática y simpática eferente por lo común son de poca monta en individuos con neuropatía alcohólica. Se identifican cambios patológicos en las fibras parasimpáticas (neumogástrico) y simpáticas y en los ganglios. La hipotensión ortostática en general depende del ataque del tallo encefálico. La impotencia es un problema grave, pero las anormalidades coexistentes en las hormonas gonadales pueden disimular el componente parasimpático. Surgen síntomas clínicos de insuficiencia de tipo autónomo por lo común cuando la polineuropatía es grave y coexiste a menudo con encefalopatía de Wernicke (cap. 258). El ataque del sistema autónomo puede contribuir a los índices altos de mortalidad propios del alcoholismo (cap. 372).

Porfiria

Cada una de las porfirias puede ocasionar disfunción del sistema autónomo, pero tal problema ha sido corroborado ampliamente en la porfiria de tipo intermitente agudo (cap. 337). Los síntomas nacidos del sistema autónomo incluyen taquicardia, sudación, retención urinaria e hipertensión y, con menor frecuencia, hipotensión. Otros síntomas notables son ansiedad, dolor abdominal, náuseas y vómitos. La función anormal del sistema autónomo se observa a veces durante los ataques agudos y durante las remisiones. El incremento de los niveles de catecolaminas en los ataques agudos guarda relación con la magnitud de la taquicardia y la hipertensión que estén presentes.

Síndrome de Guillain-Barré

Las fluctuaciones de la presión arterial y las arritmias pueden ser intensas (cap. 365). Se ha calculado que 2 a 10% de individuos con un ataque grave por síndrome de Guillain-Barré sufrirán

colapso cardiovascular letal. Es frecuente que haya ataque del sistema autónomo de vías gastrointestinales. Se observan también sudación anormal, perturbaciones de esfínteres y disfunción pupilar. Se ha descrito desmielinización en el neumogástrico y el glosofaríngeo, la cadena simpática y ramos blancos comunicantes. La presencia de ataque del sistema autónomo no guarda relación precisa con la intensidad de la afección de los sistemas motor o sensitivo.

Neuropatía autoinmunitaria del sistema autónomo

La creación de métodos serológicos para detectar autoanticuerpos contra el receptor acetilcolínico ganglionar (A_3 AChR), que es un efector supuesto que interviene en la disautonomía inmunitaria, ha permitido definir la entidad de neuropatía autoinmunitaria del sistema autónomo (*autoimmune autonomic neuropathy*, AAN). El cuadro inicial incluye la aparición subaguda de insuficiencia del sistema autónomo, con OH, neuropatía intestinal (gastroparesia, íleo, estreñimiento/diarrea) e insuficiencia colinérgica; esta última comprende anhidrosis (pérdida de sudor), complejo seco y pupila tónica. En términos generales, los títulos de anticuerpos guardan relación con la intensidad de la insuficiencia del sistema autónomo. Los síntomas de insuficiencia colinérgica también permiten anticipar que el título de anticuerpos será alto. El comienzo de la neuropatía se observa después de una infección vírica, en la mitad de los casos, en promedio. Algunos individuos al parecer reaccionan a la inmunoterapia. El espectro de AAN es más amplio de lo que se pensaba originalmente, y algunos casos con positividad a anticuerpos han tenido un comienzo insidioso y evolución lenta con insuficiencia pura del sistema autónomo (véase más adelante en este capítulo). En fecha reciente, la inmunización de conejos con el receptor mencionado ha originado una neuropatía experimental del sistema autónomo.

La neuropatía autoinmunitaria del sistema autónomo puede tener una base paraneoplásica (cap. 87). Los signos clínicos de la neuropatía autónoma pueden ser idénticos a los de la forma no paraneoplásica, o puede coexistir un síndrome paraneoplásico, como el de afección cerebelosa o la demencia (cuadros 87-2 y 87-3). La neoplasia puede estar verdaderamente oculta, quizá suprimida por los autoanticuerpos.

Botulismo

La toxina botulínica se liga en etapa presináptica a las terminaciones de nervios colinérgicos, y después de ser captada en el citosol, bloquea la liberación de acetilcolina. Sus manifestaciones comprenden parálisis graves y perturbaciones del sistema autónomo, que incluyen visión borrosa, xerostomía, náuseas, pupilas no reactivas o que reaccionan lentamente, estreñimiento y retención de orina (cap. 125).

Insuficiencia pura del sistema autónomo

El síndrome esporádico mencionado comprende hipotensión postural, impotencia, disfunción vesical y deficiencias en la sudación. El trastorno comienza en los decenios intermedios de la vida y afecta a mujeres con mayor frecuencia que a varones. Los síntomas pueden ser incapacitantes, pero la enfermedad no acorta la esperanza de vida. Las características clínicas y farmacológicas sugieren

ataque primario de las neuronas simpáticas posganglionares. Se advierte una disminución intensa en el número de neuronas en los ganglios simpáticos, de lo cual resulta niveles bajos de noradrenalina plasmática con el sujeto en decúbito dorsal, e hipersensibilidad noradrenérgica. Estudios recientes han cuestionado la especificidad de la insuficiencia pura del sistema autónomo (*pure autonomic failure*, PAF) como una entidad clínica propia. Algunos casos muestran la presencia de anticuerpos ganglionares y por ello representan un tipo de AAN. De 10 a 15% de los pacientes muestran una evolución que culmina en la atrofia de múltiples órganos y sistemas.

Síndrome de taquicardia ortostática postural

El síndrome de taquicardia ortostática postural (*postural orthostatic tachycardia syndrome*, POTS) se caracteriza por la intolerancia ortostática sintomática (no hipotensión ortostática), y por aceleración de la frecuencia cardíaca a más de 120 lpm o incremento de 30 lpm al ponerse de pie el sujeto, signo que cede al sentarse o acostarse. La frecuencia de ataque es cinco veces mayor en mujeres que en varones, y muchas de las personas presentan el síndrome por primera vez entre los 15 y 50 años de vida. Casi la mitad de los individuos afectados señala como antecedente una infección vírica. Es frecuente que surjan síntomas sincopales (obnubilación leve, debilidad, visión borrosa) en combinación con los de la hiperactividad del sistema autónomo (palpitaciones, estado trémulo, náuseas). Se observan también crisis recurrentes e inexplicadas de disautonomía y fatiga. En muchos casos no se ha identificado la patogenia; pudieran intervenir hipovolemia, acumulación de sangre venosa, deficiente regulación del tallo encefálico o supersensibilidad del receptor beta. En un sujeto afectado, el cuadro provino de la mutación del transportador de noradrenalina, que disminuyó la eliminación de dicho neurotransmisor, desde la sinapsis. Algunos casos dependen de una neuropatía de tipo autónomo limitada y subyacente. A pesar de que mejoran alrededor de 80% de los pacientes, sólo 25% termina por reanudar sus actividades diarias usuales (que incluyen ejercicios y deportes). Entre las estrategias iniciales de tratamiento están la expansión del volumen de líquidos y la rehabilitación postural (véase "Tratamiento" más adelante en este capítulo). Si las estrategias mencionadas no son adecuadas, se han utilizado midodrina, fludrocortisona, fenobarbital, betabloqueadores y clonidina, con buenos resultados (moderados).

Trastornos hereditarios

Se conocen cinco neuropatías hereditarias sensitivas y de tipo autónomo ([*hereditary sensory and autonomic neuropathies*, HSAN] I-V). Las más importantes son HSAN I y HSAN III (síndrome de Riley-Day; disautonomía familiar). La HSAN I tiene un mecanismo dominante de herencia y el cuadro inicial suele ser el de una neuropatía distal de fibras finas (síndrome de pies ardorosos). El gen que origina el trastorno, que está en el cromosoma 9q, ha recibido el nombre de *SPTLC1.* El producto génico SPTLC es una enzima importante en la regulación de la ceramida. Las células de individuos con HSAN I afectados por mutación de *SPTLC1* producen niveles de glucosilceramida mayores de lo normal, y con ello quizás estimulan la apoptosis.

HSAN III, un cuadro autosómico recesivo de lactantes y niños hijos de judíos asquenazíes, es

mucho menos prevalente que HSAN I. Puede observarse deficiencia en la lagrimación, hiperhidrosis, menor sensibilidad al dolor, arreflexia, ausencia de papilas fungiformes de la lengua y labilidad de la presión arterial. Frecuentemente surgen crisis abdominales episódicas y fiebre. El estudio histopatológico de los nervios indica pérdida de las fibras mielínicas y amielínicas finas. El gen defectuoso, que ha recibido el nombre de *IKBKAP*, también está en el brazo largo del cromosoma 9. Las mutaciones patógenas pueden impedir la transcripción normal de moléculas importantes en el desarrollo del sistema nervioso.

Hiperhidrosis primaria

El cuadro inicial de este síndrome incluye hiperhidrosis (exceso de sudor) de las palmas y las plantas. El trastorno afecta a 0.6 a 1.0% de la población; no se sabe su origen, pero pudiera tener un componente genético. El trastorno, a pesar de no ser peligroso, puede ser incómodo socialmente (como al saludar de mano) o incapacitante (imposibilidad de escribir a mano sin manchar el papel). Los síntomas por lo común comienzan en la adolescencia y el problema tiende a mejorar con la edad. A veces son útiles los antisudorantes tópicos. Son más útiles los anticolinérgicos potentes como el glucopirrolato, a razón de 1 a 2 mg tres veces al día. En más de 90% de individuos con hiperhidrosis palmar se obtienen buenos resultados con la gangliectomía o la simpatectomía a nivel de T2. El advenimiento de la simpatectomía T2 transaxilar endoscópica ha disminuido el índice de complicaciones de tal método. La complicación más común después de realizado es la hiperhidrosis compensatoria, que mejora de manera espontánea con el transcurso de meses; otras complicaciones potenciales abarcan la hiperhidrosis recurrente (16%), el síndrome de Horner (menos de 2%), la sudación gustativa, la infección de heridas, el hemotórax y la neuralgia intercostal. Se ha utilizado la inyección local de toxina botulínica para bloquear fibras simpáticas posganglionares colinérgicas que van a las glándulas sudoríparas en individuos con hiperhidrosis palmar. La técnica anterior tiene como inconveniente la necesidad de inyecciones repetidas (el efecto suele durar cuatro meses antes de desaparecer), el dolor con la inyección, el coste alto de la toxina mencionada y la posibilidad de que de modo temporal surja debilidad de músculos intrínsecos de la mano. En algunos pacientes ha sido satisfactoria la iontoforesis con agua corriente.

Cuadros diversos

Otros cuadros que se acompañan de insuficiencia del sistema autónomo son infecciones, intoxicación (organofosforados), cánceres y envejecimiento. Las alteraciones del hipotálamo pueden afectar la función del sistema autónomo y originar anormalidades en el control de la temperatura, la saciedad, la función sexual y los ritmos circadianos (cap. 318).

Distrofia simpática refleja y causalgia

El hecho de no poder identificar la participación primaria del sistema nervioso autónomo en la patogenia de tales trastornos ha originado cambios en la nomenclatura. En vez de los términos distrofia simpática refleja (*reflex sympathetic dystrophy*, RSD) y causalgia, respectivamente, se utiliza la denominación de síndrome de dolor regional complejo (*complex regional pain syndrome*,

CRPS) de tipos I y II.

El CRPS de tipo I es un síndrome de dolor regional que suele surgir después de traumatismo hístico (tisular). Ejemplos de situaciones traumáticas son el infarto de miocardio, la lesión leve de hombro o extremidad y el accidente cerebrovascular. Se observan *alodinia* (percepción de un estímulo no doloroso, como doloroso); *hiperpatía* (respuesta demasiado intensa de dolor a un estímulo doloroso), y dolor espontáneo. Los síntomas no guardan relación con la intensidad del traumatismo inicial y no se circunscriben a la distribución de un solo nervio periférico. El CRPS de tipo II es un síndrome de dolor regional que aparece después de lesión de un nervio periférico, por lo común un tronco nervioso mayor. El dolor espontáneo en el comienzo surge dentro del territorio del nervio afectado, pero al final puede propagarse por fuera de dicha distribución.

El dolor es el signo clínico primario de CRPS. Pueden surgir solos o en combinación la disfunción vasomotora, las anormalidades sudomotoras o el edema focal, pero deben estar presentes para plantear el diagnóstico. Los síndromes dolorosos de extremidades que no cubren dichos criterios se clasifican mejor como "dolor de extremidad" por lo demás no especificado. En el CRPS, la sudación localizada (una mayor producción de sudor en el reposo) y los cambios en la corriente sanguínea pueden originar diferencias térmicas entre las extremidades afectadas y las indemnes.

De manera clásica, el CRPS de tipo I (RSD) se ha dividido en tres fases clínicas, aunque ahora se le concede mayor variabilidad. La fase I incluye dolor e hinchazón en la porción distal de la extremidad que aparecen en término de semanas a tres meses de haber actuado el hecho desencadenante. El dolor es difuso, espontáneo, ardoroso, pulsátil o sordo. La extremidad afectada está caliente y edematosa y las articulaciones son dolorosas al tacto. Aparece mayor sudación y proliferación capilar. En la fase II (tres a seis meses después del comienzo), surge piel fina, brillosa y fina. Después de tres a seis meses más (fase III), la atrofia de la piel y del tejido subcutáneo y además las contracturas en flexión completan el cuadro clínico.

El curso natural de CRPS típico puede ser más benigno de lo que se señala en las publicaciones sobre el tema. Se han creado diversos tratamientos quirúrgicos y médicos y hay señalamientos antagónicos de eficacia. Las investigaciones en seres humanos sugieren que la movilización temprana junto con fisioterapia o un ciclo breve a base de glucocorticoides pueden ser útiles en CRPS de tipo I. Otros tratamientos médicos comprenden el uso de bloqueadores adrenérgicos, antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), bloqueadores de canales (conductos) de calcio, fenilhidantoína, opioides y calcitonina. Una técnica terapéutica cruenta muy usada es el bloqueo del ganglio estrellado con la que se obtiene a veces alivio temporal del dolor, pero no se sabe cuál es la eficacia de bloqueos repetitivos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

En la insuficiencia del sistema autónomo, el tratamiento específico se orienta hacia la causa y el alivio de los síntomas. De importancia particular es eliminar fármacos, o buscar la mejoría de cuadros primarios que originan o agravan los síntomas del sistema comentado. Por ejemplo, la hipotensión ortostática puede ser causada o agravada por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de canales de calcio, los antidepresivos tricíclicos, la levodopa, el alcohol o la insulina.

Enseñanza del enfermo

La hipotensión ortostática puede ser asintomática o sintomática. La forma neurógena obliga a emprender tratamiento, pero sólo una minoría de enfermos necesita fármacos. Habrá que orientar al paciente sobre los mecanismos de la normotensión postural (estado volumétrico, lechos de resistencia y capacitancia, autorregulación) y la naturaleza de los estresores ortostáticos (hora del día y la influencia de comidas, calor, bipedismo y ejercicio). Es importante que la persona aprenda a reconocer los síntomas de ortostatismo desde el comienzo de su evolución (en particular los síntomas cognitivos sutiles, debilidad y fatiga) y al modificar actividades que desencadenan los episodios. Otras medidas útiles pueden incluir llevar un registro diario de las mediciones de presión arterial, enseñanza respecto a alimentos (cloruro de sodio/líquidos), medición seriada del volumen de orina y de la excreción de sodio, o conocer los medicamentos y situaciones que debe evitar. Otras de las medidas útiles son aprender "contramaniobras" físicas que disminuyen OH al ponerse de pie la persona; practicar rehabilitación postural y de resistencia y aprender a corregir el empeoramiento de la hipotensión en situaciones específicas.

Tratamiento sintomático

Las estrategias no farmacológicas se incluyen en el cuadro 354-6. Es esencial el ingreso adecuado de sodio y líquidos para producir un volumen de orina entre 1.5 a 2.5 L (que contendrá más de 170 meq de sodio) cada 24 h. Dormir con la cabecera elevada llevará al mínimo los efectos de la hipertensión nocturna en decúbito dorsal. Es importante evitar, en la medida de lo posible, dicha posición duradera. Se recomienda al paciente que se siente de modo que sus extremidades inferiores cuelguen del borde de la cama, algunos minutos, antes de intentar ponerse de pie por la mañana; es importante abordar de modo gradual otros elementos de estrés postural. Las contramaniobras físicas que aminoran la OH incluyen cruzar las piernas con contracción sostenida

de los músculos de esa zona durante 30 s. Las maniobras referidas comprimen las venas de las extremidades pélvicas y mejoran la resistencia generalizada. Pueden ser útiles los dispositivos compresivos como las medias compresivas y las fajas abdominales; para algunos pacientes son incómodas. Es importante corregir la anemia si es necesario, con la administración subcutánea de eritropoyetina en dosis de 25 a 75 U/kg tres veces por semana. El valor hematócrito aumenta después de dos a seis semanas. Por lo regular se necesita una dosis de sostén semanal. El mayor volumen intravascular que acompaña al incremento del valor hematócrito exacerba a veces la hipertensión en decúbito dorsal.

Cuadro 354-6. Tratamiento inicial de la hipertensión ortostática (OH)

Enseñanza del enfermo: mecanismos y elementos estresores de OH
Dieta hipersódica (10-20 g/día)
Ingreso de abundantes líquidos (2 L/día)
Elevar la cabecera del lecho 10 cm
Conservar los estímulos posturales
Aprender contramaniobras físicas
Dispositivos personales de compresión
Corregir la anemia

Si no bastan las medidas mencionadas, quizá sea necesaria la farmacoterapia. La midodrina es eficaz, pero a veces agrava la hipertensión en decúbito dorsal, si se usa en dosis altas. Actúa directamente en agonistas α_1 y no cruza la barrera hematoencefálica. Su acción dura 2 a 4 h. La dosis usual es de 5 a 10 mg ingeridos tres veces al día, pero algunos pacientes mejoran con dosis decrecientes (como 15 mg al despertar, 10 mg al medio día y 5 mg en la tarde). Es importante no consumir dicho fármaco después de las 18:00 horas. Entre sus efectos adversos están prurito, piloerección incómoda e hipertensión en decúbito dorsal. La piridostigmina al parecer mejora la hipotensión ortostática sin agravar la hipertensión en decúbito dorsal, al intensificar la transmisión ganglionar (es máxima en el ortostatismo y mínima con el decúbito dorsal). La fludrocortisona aplacará la OH, pero agravará la hipertensión en decúbito dorsal. En dosis de 0.1 mg/día y 0.3 mg ingeridas dos veces al día, intensifica la conservación de sodio por riñones y también la sensibilidad de las arteriolas a la noradrenalina. Las personas susceptibles a veces presentan sobrecarga hídrica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión en el decúbito dorsal o hipopotasiemia. A menudo se necesitan complementos de potasio si se administra la fludrocortisona por largo tiempo. Es mejor impedir los aumentos sostenidos de la presión arterial mayores de 180/110 mmHg con la persona en decúbito dorsal.

La OH posprandial puede reaccionar a diversas medidas. Las raciones pequeñas y frecuentes de alimentos con pocos carbohidratos pueden disminuir la "derivación" esplácnica de sangre después de las comidas y aplacar la OH posprandial. A veces son útiles los inhibidores de prostaglandinas

(ibuprofén o indometacina) ingeridos con los alimentos, o la midodrina (10 mg con cada alimento). El octreótido, análogo de somatostatina, puede ser útil en el tratamiento del síncope posprandial, al inhibir la liberación de péptidos gastrointestinales que poseen efectos vasodilatadores e hipotensores. Las dosis subcutáneas varían de 25 µg dos veces al día, a 100 a 200 µg tres veces al día.

Es importante enseñar al paciente a autotratar el empeoramiento transitorio de OH. Beber dos vasos de 250 ml de agua (8 onzas) incrementa la presión arterial en el bipedismo 20 a 30 mmHg durante 2 h, y tal efecto comienza aproximadamente 20 min después de la carga hídrica. La persona puede incrementar su ingestión de sodio y líquidos (tratamiento del "caldo" o consomé). Incrementar el uso de contramaniobras físicas, recurrir de modo temporal a un "leotardo" que le cubra todo el cuerpo (presión de compresión de 30 a 40 mmHg) o incrementar la dosis de midodrina. La hipertensión en decúbito dorsal (más de 180/110 mmHg) puede ser autotratada si la persona evita la posición de decúbito dorsal y disminuye la dosis de fludrocortisona. Si el paciente lo solicita, puede ingerir todos los días una copa de vino de mesa poco antes de acostarse. Si no bastan las medidas sencillas mencionadas, entre los fármacos por considerar están la hidralazina ingerida (25 mg a la hora de acostarse) y procardia oral (10 mg a la hora de acostarse) o un parche de nitroglicerina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Agradecimiento

En la edición anterior, Lewis Landsberg y James B. Young contribuyeron a elaborar el capítulo de organización anatómica del sistema nervioso autónomo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Burns TM et al: Adynamic ileus in severe Guillain-Barré syndrome. Muscle Nerve 24:963, 2001 [PMID: 11410925]

Gilman S et al: Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy J Neurol Sci 163:94, 1999 [PMID: 10223419]

Gordon VM et al: Hemodynamic and symptomatic effects of acute interventions on tilt in patients with postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res 10:29, 2000 [PMID: 10750641]

Klein CM et al: The spectrum of autoimmune autonomic neuropathies. Ann Neurol 53:752, 2003 [PMID: 12783421]

Low PA et al: Prospective evaluation of clinical characteristics of orthostatic hypotension. Mayo Clin Proc 70:617, 1995 [PMID: 7791382]

Low PA (ed): *Clinical Autonomic Disorders*, 2d ed. New York, Lippincott-Raven, 1997

Low PA: Autonomic neuropathies. Curr Opin Neurol 11:531–537, 1998

Low PA et al: Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. JAMA 277:1046, 1997 [PMID: 9091692]

Low PA et al: Postural tachycardia syndrome (POTS). Neurology 45:S19, 1995

Low PA et al: Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. Muscle Nerve 27:646, 2003 [PMID: 12766975]

Mathias CJ: Orthostatic hypotension: Causes, mechanisms, and influencing factors. Neurology 45: S6, 1995

McLeod JG: Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. Invited review. Muscle Nerve 15:3, 1992 [PMID: 1310158]

Shannon JR et al: Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. N Engl J Med 342:541, 2000 [PMID: 10684912]

Singer W et al: Acetylcholinesterase inhibition—a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74:1294, 2003 [PMID: 12933939]

Smit AA et al: Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. J Physiol (Lond) 519:1, 1999 [PMID: 10432334]

Stevens MJ et al: Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: Implications for enhanced cardiovascular risk. Circulation 98:961, 1998 [PMID: 9737515]

Suarez GA et al: The Autonomic Symptom Profile: A new instrument to assess autonomic symptoms. Neurology 52:523, 1999 [PMID: 10025781]

Vernino S et al: Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. N Engl J Med 343:847, 2000 [PMID: 10995864]

Wright RA et al: A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. Neurology 51:120, 1998 [PMID: 9674789]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de los pares craneales: introducción

Los síntomas y signos de afección de los pares craneales son frecuentes en la medicina interna. Suelen aparecer con mayor frecuencia en el contexto de una enfermedad neurológica más extensa, pudiendo constituir la afección de los pares craneales la primera manifestación de la enfermedad. En otros trastornos, sólo se ven afectados uno o varios pares craneales; éstos son los que se revisan en este capítulo. Los trastornos de los movimientos oculares se exponen en el capítulo 25, los trastornos del olfato, el gusto y la audición en el capítulo 26, y el vértigo y los trastornos de la función vestibular en el capítulo 20.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

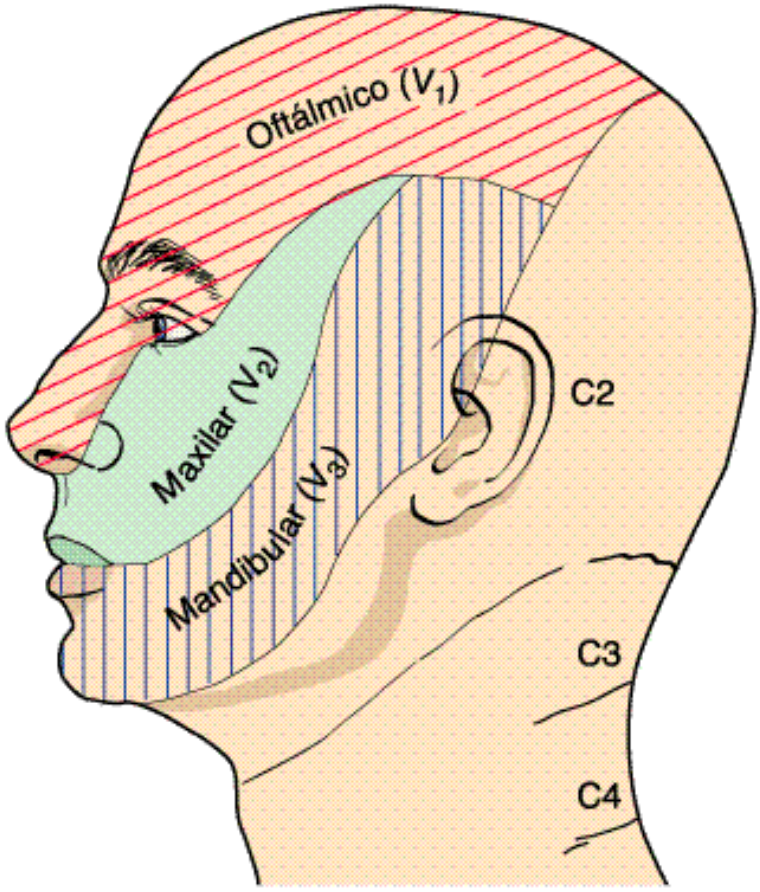
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Dolor o insensibilidad de la cara

Consideraciones anatómicas

El nervio del trigémino (V par) es el encargado de transmitir la sensación a la piel de cara y la mitad anterior de la cabeza (fig. 355-1), a centros superiores. Su componente motor inerva el masetero y el pterigoideo, músculos de la masticación.

FIGURA 355-1.



Las tres divisiones sensitivas principales del nervio trigémino son los nervios oftálmico, maxilar y mandibular.

Neuralgia del trigémino (tic doloroso)

Manifestaciones clínicas

La neuralgia del trigémino se caracteriza por paroxismos de dolor intensísimo de los labios, las

encías, los carrillos y el mentón y en raras ocasiones, por afección de la división oftálmica del V par. El dolor rara vez dura más de unos segundos o un minuto o dos, pero puede ser tan intenso que el individuo gesticule, razón por la cual se le ha llamado *tic*. Los paroxismos, en la forma de crisis aisladas o en grupos, tienden a reaparecer a menudo noche y día, varias veces por semana. En ocasiones surgen de manera espontánea o con movimientos de las áreas afectadas desencadenados por el habla, la masticación o la sonrisa. Otro signo característico es la presencia de zonas "desencadenantes" o gatillo, típicamente en la cara, los labios o la lengua, que originan los ataques; los pacientes pueden indicar que los estímulos táctiles, como lavarse la cara, cepillarse los dientes o quedar expuestos a una corriente de aire, generan dolor intensísimo. *Un signo esencial de la neuralgia del trigémino es que en la exploración no se identifican signos objetivos de pérdida sensitiva.*

La neuralgia mencionada es relativamente frecuente y se ha calculado que en Estados Unidos su incidencia anual es de 4.5 casos por 100 000 personas. Afecta sobre todo a sujetos en etapa media de la vida y ancianos, y alrededor de 60% de los casos se observa en mujeres. El comienzo de manera típica es repentino y las crisis tienden a persistir semanas o meses antes de mostrar remisión espontánea. Las remisiones pueden durar largo tiempo, pero en muchos pacientes el trastorno reaparece al final.

Fisiopatología

Los síntomas son consecuencia de la generación ectópica de potenciales de acción en fibras aferentes sensibles al dolor, de la raíz del V par craneal, antes que penetren en la cara lateral de la protuberancia. La compresión o cualquiera otra alteración del nervio origina desmielinización de gruesas fibras mielínicas que por sí mismas transportan la sensación de dolor, pero se tornan hiperexcitables empíricamente acopladas con fibras más finas amielínicas o oligomielínicas, del dolor muy cercanas; ello puede explicar por qué los estímulos táctiles, transportados por gruesas fibras mielínicas, estimulan paroxismos de dolor. La compresión de la raíz del nervio trigémino por un vaso sanguíneo, muy a menudo la arteria cerebelosa superior o a veces una vena flexuosa, es el origen de la neuralgia del trigémino en una proporción importante de pacientes. En casos de compresión vascular, el combamiento encefálico por el envejecimiento y el mayor espesor de la pared de vasos y su flexuosidad pueden explicar la prevalencia de neuralgia del trigémino en etapas ulteriores de la vida.

Diagnóstico diferencial

La neuralgia del trigémino debe diferenciarse de otras causas de dolor en cara y cabeza (cap. 14), y del dolor que surge de enfermedades del maxilar inferior, dientes o senos paranasales. El dolor por jaqueca o cefalea en "brotes" tiende a ser profundo y constante, a diferencia de la neuralgia del trigémino, que genera una sensación transfictiva y superficial; en raras ocasiones, la cefalea en brotes acompaña a la neuralgia del trigémino, síndrome conocido como *agrupamiento*. En la arteritis temporal aparece dolor superficial de la cara, pero no es similar al choque típicamente, y la persona suele quejarse de mialgias y otros síntomas generalizados, y también suele haber

incremento de la velocidad de eritrosedimentación (ESR) (cap. 306). Si la neuralgia del trigémino aparece en un adulto joven o es bilateral, una de las entidades que hay que considerar de manera decidida es la esclerosis múltiple, y en tales casos proviene de una placa desmielinizante en la zona de penetración de la raíz del V par en la protuberancia; a menudo se identifica en la exploración cuidadosa algún signo de pérdida sensitiva en la cara. Los casos que son consecuencia de masas patológicas, como aneurismas, neurofibromas o meningiomas, por lo común producen signos objetivos de pérdida sensitiva en la distribución del trigémino (neuropatía trigeminal, véase más adelante en este capítulo).

Evaluación por estudios de laboratorio

Conviene medir la eritrosedimentación si se sospecha arteritis temporal. En los casos típicos de neuralgia del trigémino no son necesarios los estudios de neuroimagen.

Tratamiento

El tratamiento con carbamazepina resulta eficaz en casi 50 a 75% de los pacientes. Debe iniciarse con una sola dosis de 100 mg con la comida, aumentándose de manera progresiva en 100 mg/día cada uno o dos días, hasta que se consiga una mejoría notable (>50%) del dolor. La mayoría de los pacientes precisa una dosis de sostén de 200 mg cuatro veces al día. Las dosis superiores a 1 200 mg/día no resultan más eficaces. Los efectos adversos más importantes de la carbamazepina son mareo, inestabilidad, sedación y, en raras ocasiones, agranulocitosis. Si el tratamiento resulta eficaz, suele mantenerse durante casi un mes, para retirarlo a continuación de modo escalonado según la respuesta del paciente. Si la carbamazepina no se tolera bien, o no es eficaz, puede sustituirse por fenilhidantoína (fenitoína), 300 a 400 mg/día. También puede utilizarse el baclofén, solo o junto con la carbamazepina o la fenilhidantoína. La dosis inicial es de 5 a 10 mg tres veces al día que se incrementa según sea necesario hasta llegar a 20 mg cuatro veces al día.

Cuando falla el tratamiento farmacológico, se debe ofrecer el tratamiento quirúrgico. El procedimiento más utilizado provoca una lesión por calor en el ganglio de Gasser o en el propio nervio trigémino, una técnica denominada *rizotomía térmica por radiofrecuencia*. La inyección de glicerol en la cavidad de Meckel es el método preferido por algunos cirujanos. Ambos procedimientos consiguen mejorías en más de 95% de los pacientes; sin embargo, los estudios de seguimiento a largo plazo revelan que el dolor reaparece en un porcentaje considerable de pacientes tratados. Las complicaciones son escasas en manos experimentadas. Cuando se usan en los casos poco frecuentes de neuralgia de la primera rama del trigémino, estas técnicas producen un acorchamiento parcial de la cara y conllevan el riesgo de una desnervación corneal con queratitis secundaria.

Un tercer tratamiento, la descompresión microvascular, obliga a practicar una craneotomía suboccipital. El índice de eficacia de tal técnica es mayor de 70% y hay una cifra pequeña de reaparición del dolor en quienes reaccionan a dicha técnica; en un pequeño número de casos se observa lesión perioperatoria del VIII o VII par. Por medio de la angiografía por resonancia

magnética de alta resolución, en el preoperatorio se pueden visualizar las relaciones entre las raíces del V par craneal y los vasos cercanos.

Neuropatía del trigémino

Hay varios trastornos, además de la neuralgia del trigémino, que pueden afectar al nervio trigémino (cuadro 355-1). La mayor parte de ellos provoca pérdida de sensibilidad en la cara o debilidad en los músculos mandibulares. La desviación de la mandíbula al abrir la boca indica debilidad de los músculos pterigoideos del mismo lado hacia el cual se desvía la mandíbula. Algunos casos provienen del síndrome de Sjögren o de alguna conjuntivopatía como el lupus eritematoso generalizado, la esclerodermia o la enfermedad mixta de tejido conectivo. Entre las causas infecciosas hay que pensar en herpes zoster y lepra. Los tumores de la fosa craneal media (meningiomas), del nervio trigémino (schwannomas) o de la base del cráneo (metástasis) pueden producir una combinación de signos motores y sensitivos. Las lesiones del seno cavernoso pueden afectar a la primera y segunda ramas del nervio trigémino, y las lesiones de la hendidura esfenoidal pueden afectar a la primera rama (oftálmica). La anestesia corneal que se produce incrementa el riesgo de ulceración de la córnea (neuroqueratitis).

Cuadro 355-1. Trastornos del nervio trigémino

Lesiones nucleares (de tallo encefálico)
Esclerosis múltiple
Accidente cerebrovascular
Siringobulbia
Glioma
Linfoma
Lesiones preganglionares
Neurinoma del acústico
Meningioma
Metástasis
Meningitis crónica
Aneurisma carotídeo cavernoso
Lesiones del ganglio de Gasser
Neurinoma del trigémino
Herpes zoster
Infección (extensión de una otitis media o de una mastoiditis)
Lesiones del nervio periférico
Carcinoma nasofaríngeo
Traumatismo

Síndrome de Guillain-Barré
Síndrome de Sjögren
Colagenosis vasculares
Sarcoidosis
Lepra
Fármacos (estilbamidina, tricloroetileno)
Neuropatía trigeminal idiopática

Una pérdida de sensibilidad sobre la barbilla (neuropatía mentoniana) puede ser la única manifestación de un cáncer diseminado. En raras ocasiones se observa una forma idiopática de neuropatía trigeminal, que cursa con sensación de acorchamiento, parestesias (a veces bilaterales), y pérdida de sensibilidad en el territorio del nervio trigémino, pero sin debilidad de la mandíbula. La norma es la recuperación gradual. Un síntoma del tétanos (cap. 124) es el espasmo tónico de los músculos de la masticación, conocido como *trismo* o puede aparecer en individuos que reciben fenotiazinas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

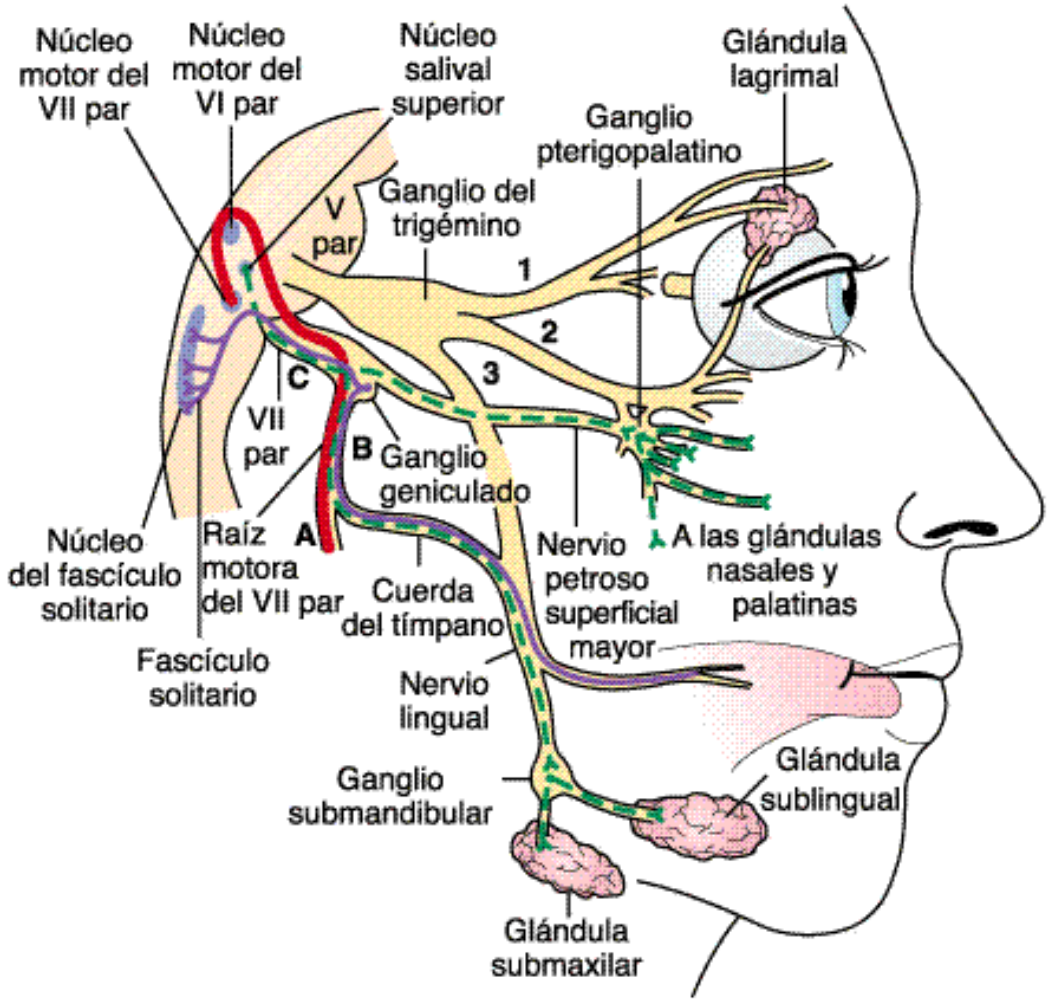
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Debilidad del nervio facial

Consideraciones anatómicas

(fig. 355-2) El VII par craneal inerva todos los músculos implicados en la expresión facial. Su componente sensitivo es pequeño (nervio intermediario); transporta la sensación gustativa de los dos tercios anteriores de la lengua y, probablemente, los impulsos cutáneos de la pared anterior del conducto auditivo externo. El núcleo motor del VII par craneal está situado por delante y lateralmente respecto al núcleo del motor ocular externo. Tras abandonar la protuberancia, el VII par se introduce en el conducto auditivo interno junto con el nervio acústico. El nervio continúa su trayecto en su propio conducto óseo, el conducto del facial, y sale del cráneo a través del agujero estilomastoideo. Luego, pasa a través de la parótida y se subdivide para inervar a los músculos faciales.

FIGURA 355-2.



Nervio facial. *A, B* y *C* señalan lesiones del nervio en el orificio estilomastoideo, en sentido distal y proximal al ganglio geniculado, respectivamente. Las líneas verdes señalan las fibras parasimpáticas, las rojas indican las fibras motoras y las violeta señalan fibras aferentes viscerales (gusto). (Adaptado de *Carpenter, 1978.*)

La interrupción completa del nervio facial en el agujero estilomastoideo paraliza todos los músculos de la expresión facial. La comisura bucal queda flácida, se borran los pliegues y los surcos cutáneos, la frente pierde sus arrugas y el paciente no puede cerrar el ojo. Al intentar cerrar los párpados, el ojo del lado paralizado se ve desplazado hacia arriba (*fenómeno de Bell*). El párpado inferior pierde su tono y se aleja de la conjuntiva, de suerte que las lágrimas caen sobre la mejilla. La comida se acumula entre los dientes y los labios, y la saliva puede escaparse por la comisura bucal. El paciente presenta una sensación de pesadez o entumecimiento en la cara, aunque no suele poder demostrarse déficit sensitivo alguno, y el sentido del gusto permanece intacto.

Cuando la lesión ocurre en el trayecto que atraviesa el oído medio, se pierde el sentido del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua del mismo lado. Si se interrumpe la rama que inerva al músculo del estribo, se produce hiperacusia (sensibilidad dolorosa para los sonidos fuertes). Las lesiones en el segmento que discurre por el conducto auditivo interno también pueden afectar a los nervios auditivo y vestibular adyacentes, produciendo sordera, acúfenos o mareo. Las lesiones protuberanciales que causan parálisis de la cara suelen afectar al núcleo del motor ocular externo y con frecuencia a las vías corticoespinales y sensitivas.

Si la parálisis facial periférica ha persistido durante algún tiempo y la recuperación de la función motora es incompleta, se puede producir una especie de contractura difusa continua de los músculos faciales. La hendidura palpebral se estrecha y los pliegues nasolabiales aparecen hundidos. Los intentos para mover un grupo de músculos faciales provocan la contracción de todos ellos (movimientos asociados o *sincinesias*). Pueden aparecer espasmos faciales, iniciados por movimientos faciales (*espasmo hemifacial*). La regeneración anómala de las fibras del VII par puede ocasionar otros trastornos molestos. Si las fibras que originalmente conectaban con el músculo orbicular de los ojos terminan inervando al músculo orbicular de los labios, el cierre de los párpados puede provocar la retracción de la boca; o bien, si las fibras que antes inervaban a los músculos de la cara terminan inervando a la glándula lagrimal, tras la realización de cualquier actividad con los músculos faciales, como el comer, se produce un lagrimeo anormal ("lágrimas de cocodrilo"). Otra sincinesia facial poco frecuente consiste en que al abrir la boca se cierran los párpados del lado de la parálisis facial (guiño mandibular).

Parálisis de Bell

La forma más común de la parálisis facial es la llamada *parálisis de Bell*. La incidencia anual de este trastorno idiopático se sitúa entre 11 y 40 casos por 100 000 personas al año o en promedio una de 60 personas durante toda la vida.

Manifestaciones clínicas

El comienzo de la parálisis de Bell es bastante brusco y como norma general alcanza el nivel máximo de debilidad pasadas 48 h. Uno o dos días antes de la parálisis, el paciente puede presentar dolor detrás del oído. Puede haber pérdida unilateral de la sensibilidad gustativa e hiperacusia. En algunos casos se observa una ligera linfocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La resonancia magnética (MRI) puede poner de manifiesto un aumento de tamaño y un refuerzo uniforme del ganglio geniculado y del nervio facial y, en algunos casos, atrapamiento del nervio hinchado dentro del hueso temporal. Alrededor de 80% de los pacientes se recupera al cabo de unas cuantas semanas o meses. La electromiografía puede tener algún valor; si aparecen signos de desnervación al cabo de 10 días, éstos indican que se ha producido una degeneración axonal y que pasará mucho tiempo (tres meses, como regla) antes que se produzca la regeneración, que en todo caso puede ser incompleta. La presencia de una parálisis incompleta en la primera semana es el signo pronóstico más favorable.

Fisiopatología

La parálisis de Bell acompaña a la presencia del DNA del virus de herpes simple tipo 1 en el líquido endoneural y el músculo auricular posterior, lo cual sugiere que la reactivación del virus en el ganglio geniculado pudiera ser la causa del trastorno. Sin embargo, no se ha corroborado la participación causal del virus recién mencionado, en la parálisis de Bell.

Diagnóstico diferencial

Hay muchas otras causas de parálisis facial que deben contemplarse en el diagnóstico diferencial de la parálisis idiopática de Bell. Los tumores que invaden el hueso temporal (del cuerpo carotídeo, colesteatomas, dermoides) pueden producir una parálisis facial, pero su inicio suele ser gradual y su evolución progresiva. El *síndrome de Ramsay-Hunt*, debido probablemente a una infección por herpes zoster del ganglio geniculado, cursa con una marcada parálisis facial y una erupción vesicular en la faringe, el conducto auditivo externo y otras áreas tegumentarias craneales; con frecuencia se afecta también el VIII par craneal. Los *neurinomas del acústico* suelen afectar al nervio facial por compresión directa. Los infartos, las lesiones desmielinizantes de la esclerosis múltiple y tumores son las lesiones protuberanciales que con mayor frecuencia interrumpen las fibras del nervio facial. En el *síndrome de Guillain-Barré* (cap. 365) y en una variedad de sarcoidosis conocida como *fiebre uveoparotídea* (*síndrome de Heerfordt*), puede producirse una parálisis facial bilateral (diplejía facial). En las regiones endémicas, la enfermedad de Lyme es una causa frecuente de parálisis facial. El *síndrome de Melkersson-Rosenthal*, muy poco frecuente, se manifiesta por la tríada de parálisis facial recurrente y por último permanente, edema facial (sobre todo labial) y de manera menos constante, lengua escrotal; su causa se desconoce. La lepra afecta a menudo al nervio facial y también puede producirse una neuropatía facial en la diabetes mellitus.

Todas estas formas de parálisis facial periférica o nuclear deben diferenciarse de la forma supranuclear. En esta última, los músculos frontal y orbicular del ojo se afectan con menos intensidad que los músculos de la parte inferior de la cara, debido a que los músculos faciales superiores están inervados por vías corticobulbares procedentes de ambas cortezas motoras, en tanto que los músculos de la parte inferior de la cara están inervados sólo por el hemisferio opuesto. En las lesiones supranucleares, puede haber una disociación entre los movimientos faciales voluntarios y los emocionales, y con frecuencia se asocia un cierto grado de parálisis del brazo y de la pierna o un cuadro afásico (en las lesiones del hemisferio dominante).

Evaluación de laboratorio

Por lo general, el diagnóstico de parálisis de Bell puede establecerse clínicamente en aquellos pacientes con: 1) presentación típica, 2) ausencia de factores de riesgo y de síntomas previos de otras causas de parálisis facial, 3) ausencia de lesiones cutáneas de herpes zoster en el conducto auditivo externo y 4) una exploración neurológica normal excepción hecha del nervio facial. Es importante prestar atención al VIII par craneal, que discurre próximo al nervio facial en la unión bulboprotuberancial y en el hueso temporal, y a los otros pares craneales. En los casos atípicos o dudosos, puede estar indicado realizar una eritrosedimentación, pruebas para la diabetes mellitus, serología para enfermedad de Lyme, enzima convertidora de angiotensina y radiografía de tórax para descartar una posible sarcoidosis, o una resonancia magnética.

Tratamiento

El tratamiento sintomático incluye: 1) la oclusión del ojo durante el sueño para impedir que se seque la córnea, y 2) el masaje de los músculos debilitados. Un ciclo de glucocorticoides, como

prednisona en dosis de 60 a 80 mg/día durante los cinco primeros días, disminuyendo luego la dosis durante los cinco días siguientes, parece que acorta el período de recuperación y mejora de manera modesta el pronóstico funcional. En un estudio doble ciego, los pacientes tratados en los tres primeros días de la parálisis con una combinación de prednisona y aciclovir (400 mg cinco veces al día durante 10 días) tuvieron un pronóstico mejor que los que recibieron sólo prednisona.

Otros trastornos motores de la cara

El *espasmo hemifacial* consiste en las contracciones involuntarias, irregulares e indoloras de la mitad de la cara. Los síntomas pueden surgir como secuela de la parálisis de Bell, pero también pueden ser producidos por una lesión irritativa del nervio facial (como un neurinoma acústico, una arteria aberrante que comprima el nervio o un aneurisma del tronco basilar). Sin embargo, en la forma más común de dicho espasmo se desconoce su causa y cuadro histopatológico. El espasmo hemifacial puede ser tratado satisfactoriamente con carbamazepina, y si es ineficaz, con baclofén. Los casos refractarios causados por compresión vascular suelen mejorar con la descompresión quirúrgica del nervio facial. El *blefaroespasmo* es el espasmo recurrente involuntario de ambos párpados que se observa en ancianos como fenómeno aislado, o con grados variables de espasmo de otros músculos de la cara. Los casos graves y persistentes de blefaroespasmo se pueden tratar por la inyección local de toxina botulínica en el músculo orbicular de los párpados; los espasmos ceden en término de tres a cuatro meses y es posible repetir las inyecciones. La *miocimia facial* denota los sacudimientos finos de los músculos de la cara; puede ser causada por esclerosis múltiple o surgir después del síndrome de Guillain-Barré (cap. 365).

La *hemiatrofia facial* afecta principalmente a las mujeres y se caracteriza por la desaparición del tejido adiposo en la dermis y tejido celular subcutáneo de un lado de la cara. Comienza habitualmente en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta y tiene un carácter lentamente progresivo. En sus etapas más avanzadas, el lado afectado de la cara aparece demacrado, la piel es delgada, arrugada y de coloración más bien oscura. El vello facial puede aparecer blanquecino, se desprende con facilidad y las glándulas sebáceas se atrofian. Por lo general, los músculos y los huesos no se afectan. En ocasiones, la atrofia acaba siendo bilateral. Este trastorno es una forma de lipodistrofia. No existe otro tratamiento más que el trasplante de piel y grasa subcutánea con fines estéticos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de otros pares craneales

Neuralgia del glosofaríngeo

La neuralgia referida abarca el IX par craneal (glosofaríngeo) y a veces segmentos del X (neumogástrico). Se asemeja a la neuralgia del trigémino en algunos aspectos, aunque es mucho menos frecuente. El dolor es intenso y paroxístico; nace en una mitad de la faringe, aproximadamente en la fosa amigdalina. En algunos pacientes, el dolor se localiza en el oído o puede irradiar de la faringe al oído, al haber ataque de la rama timpánica del glosofaríngeo. Los espasmos dolorosos pueden ser desencadenados por la deglución o la tos. No se detecta déficit motor o sensitivo alguno; por las fibras del nervio glosofaríngeo cursan las sensaciones del gusto al tercio posterior de la lengua y junto con el neumogástrico, las sensaciones a la retrofaringe. Se han señalado síntomas cardíacos, como bradicardia, hipotensión o lipotimia. Las medidas médicas son similares a las que se siguen contra la neuralgia del trigémino y la carbamazepina por lo común es el fármaco de primera línea. Si la farmacoterapia es ineficaz, a menudo se obtienen buenos resultados con procedimientos operatorios que incluyen la descompresión microvascular en caso de que sea evidente la compresión por un vaso, o la rizotomía de las fibras del glosofaríngeo y el neumogástrico a nivel del globo de la yugular.

Muy rara vez, el herpes zoster puede afectar al nervio glosofaríngeo. La neuropatía glosofaríngea junto con la parálisis de los nervios vago y raquídeo puede deberse a un tumor o a un aneurisma situado en la fosa posterior o en el agujero rasgado posterior. Disfonía por parálisis de una cuerda vocal, dificultades en la deglución, desviación del paladar blando hacia el lado intacto, anestesia de la pared posterior de la faringe y debilidad de la parte superior de los músculos trapecio y esternocleidomastoideo constituyen el síndrome del agujero rasgado posterior (cuadro 355-2).

Cuadro 355-2. Síndromes de los pares craneales

Localización	Pares craneales	Causa habitual
Hendidura esfenoidal (orbitaria superior)	III, IV, primera división del V, VI	Tumores invasores del hueso esfenoidal; aneurismas
Pared lateral del seno cavernoso	III, IV, primera división del V, VI, generalmente con proptosis	Infección, trombosis, aneurisma o fístula del seno cavernoso; tumores invasores con origen en los senos paranasales y la silla turca; granuloma benigno que responde a los glucocorticoides
Espacio retroesfenoidal	II, III, IV, V, VI	Tumores de gran tamaño de la fosa craneal media
Punta del peñasco	V, VI	Petrositis; tumores del peñasco
Conducto auditivo interno	VII, VIII	Tumores del peñasco (dermoides, etc.); procesos infecciosos; neurinoma del acústico
Ángulo pontocerebeloso	V, VII, VIII y algunas veces el IX	Neurinoma del acústico; meningioma
Agujero rasgado posterior	IX, X y XI	Tumores y aneurismas
Espacio laterocondíleo posterior	IX, X, XI, XII	Tumores de la glándula parótida, del cuerpo carotídeo y tumores metastásicos
Espacio retroparotídeo posterior	IX, X, XI, XII y síndrome de Horner	Tumores de la glándula parótida, del cuerpo carotídeo, de los ganglios linfáticos; tumores metastásicos, adenitis tuberculosa

Disfagia y disfonía

Si se interrumpe el segmento intracraneal de un neumogástrico (X par), hay descenso del paladar blando del mismo lado y no se eleva con la fonación. Se produce una pérdida del reflejo nauseoso del mismo lado, así como del "movimiento de cortina" de la pared lateral de la faringe, donde los pilares del velo del paladar se mueven medialmente a medida que el paladar se eleva al decir "ah". La voz es ronca, ligeramente nasal, y la cuerda vocal permanece inmóvil en posición intermedia entre la abducción y la aducción. También se puede producir una pérdida de sensibilidad en el conducto auditivo externo y en la parte posterior del pabellón auricular.

En la difteria se pueden afectar las ramas faríngeas de ambos nervios vagos; la voz es nasal y durante la deglución se produce la regurgitación de líquidos a través de la nariz.

El nervio vago puede afectarse en las meninges por la presencia de procesos neoplásicos e infecciosos, y a nivel intramedular por tumores y lesiones vasculares (p. ej., en el síndrome bulbar lateral de Wallenberg) y en los casos de enfermedad de la neurona motora. Este nervio puede resultar afectado en caso de infección por el virus del herpes zoster. La polimiositis y la

dermatomiositis, que causan ronquera y disfagia por afección directa de los músculos laríngeos y faríngeos, pueden confundirse con una afección del nervio vago. La disfagia también es un síntoma en algunos pacientes con distrofia miotónica. → ***Véanse en el capítulo 33 las formas no neurológicas de disfagia.***

Los nervios laríngeos recurrentes, especialmente el izquierdo, se lesionan con mayor frecuencia por procesos intratorácicos. Los aneurismas del cayado aórtico, el aumento de tamaño de la aurícula izquierda y los tumores mediastínicos y bronquiales son causas mucho más frecuentes de parálisis aislada de una cuerda vocal que los procesos intracraneales. Sin embargo, no se conoce el origen de un número importante de casos de parálisis laríngea recurrente.

Cuando el médico se enfrenta a un caso de parálisis laríngea, debe intentar determinar la localización de la lesión. Si la situación de la lesión es intramedular, suele haber otros signos como disfunción cerebelosa ipsolateral, pérdida de la sensibilidad dolorosa y térmica en la cara ipsolateral y en el brazo y pierna contralaterales, y síndrome de Horner ipsolateral. Si la lesión es extramedular, con frecuencia se afectan los nervios glosofaríngeo y espinal (síndrome del agujero rasgado posterior). Cuando la afección extracraneal se produce en el espacio laterocondíleo posterior o en el retroparotídeo, se puede producir una combinación de parálisis de los pares craneales IX, X, XI y XII, junto con un síndrome de Horner (cuadro 355-2). Cuando no hay una pérdida sensitiva en el paladar y en la faringe y no se produce debilidad del paladar ni disfagia, la lesión está situada por debajo del origen de las ramas faríngeas, que abandonan el nervio vago en la región cervical alta; en estos casos, la localización habitual de la lesión es el mediastino.

Debilidad de los músculos del cuello

La afección aislada del nervio espinal o accesorio (XI par craneal) puede producirse en cualquier punto de su trayecto, dando lugar a una parálisis parcial o completa de los músculos esternocleidomastoideo y trapecio. Ocurre con mayor frecuencia que la afección de este nervio se relaciona con déficit de los pares craneales IX y X, ocurriendo a la altura del agujero rasgado posterior o tras su salida del cráneo (cuadro 355-2). Se ha descrito una forma idiopática de neuropatía del nervio raquídeo, similar a la parálisis de Bell, que en ocasiones puede ser recurrente. La mayoría de los pacientes, aunque no todos, se recupera.

Parálisis de los músculos de la lengua

El nervio hipogloso (XII par craneal) inerva a los músculos ipsolaterales de la lengua. El núcleo del nervio y los axones que de él salen pueden verse afectados por lesiones intramedulares, como tumores, poliomielitis o, más a menudo, por enfermedad de la neurona motora. Las lesiones de las meninges basales y de los huesos occipitales (platibasia, invaginación de los cóndilos occipitales, enfermedad de Paget) pueden comprimir al nervio en su trayecto extramedular, o en el conducto hipogloso. Se producen a veces lesiones aisladas de causa desconocida. Semanas o meses después de la lesión del nervio, la lengua presenta atrofia y fasciculaciones.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Parálisis de varios pares craneales

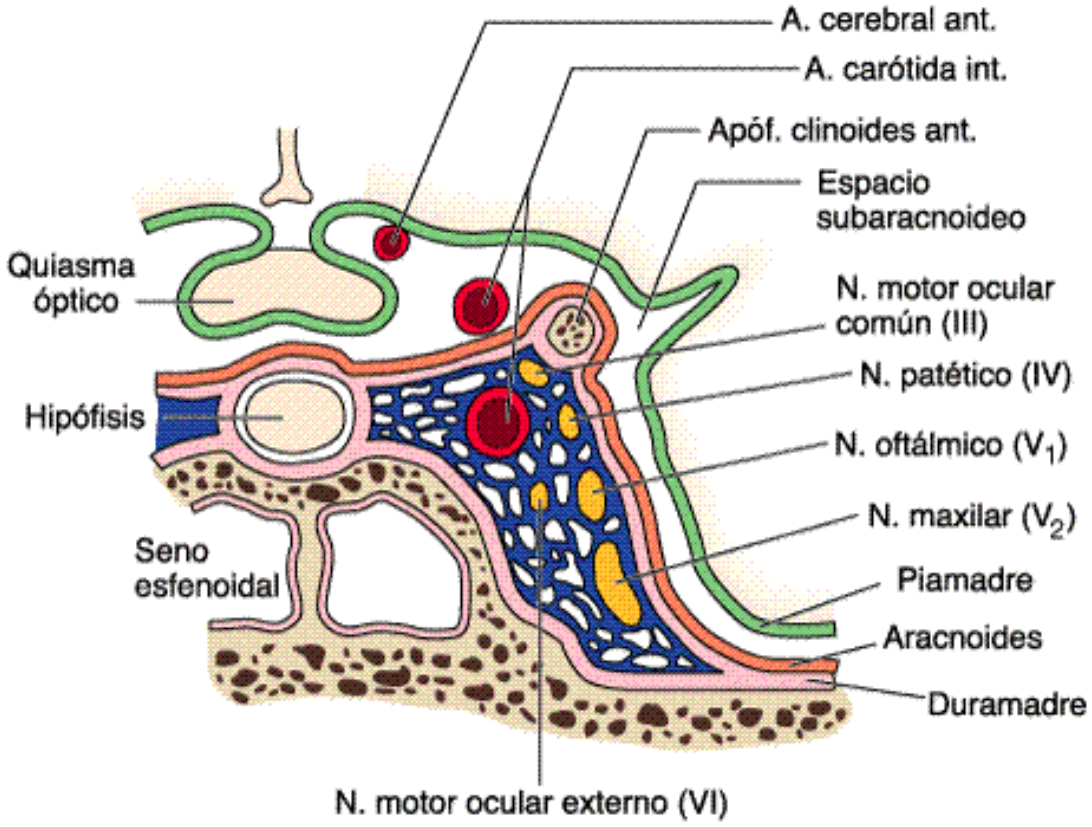
Un mismo proceso patológico puede afectar a varios pares craneales. En esta situación, el principal problema clínico es determinar si la lesión se sitúa en el tallo encefálico o fuera de él. Las lesiones situadas en la superficie del tallo encefálico producen una afección (con frecuencia de manera consecutiva) de los pares craneales contiguos, y más tarde una ligera afección de las vías sensitivas y motoras largas y de las estructuras segmentarias del interior del tallo encefálico. Ocurre lo contrario en las lesiones primarias dentro del tallo encefálico. Es más probable que una lesión extramedular provoque erosión ósea o aumento del tamaño de los orificios de salida de los pares craneales. La lesión intramedular que afecta a pares craneales suele producir una parálisis motora o sensitiva cruzada (signos de pares craneales en un lado y signos de vías largas en el lado opuesto del cuerpo).

La afección de múltiples pares craneales fuera del tallo encefálico suele ser resultado de diabetes o traumatismo, infecciones localizadas como el herpes zoster, causas infecciosas y no infecciosas de meningitis (en particular carcinomatosas) (cap. 361), enfermedades granulomatosas como la granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behçet, aneurismas sacciformes en fase de agrandamiento o tumores. Entre estos últimos, los cánceres nasofaríngeos, los linfomas, neurofibromas, meningiomas, cordomas, colesteatomas, carcinomas y sarcomas afectan a la sucesión de los pares craneales más bajos. Por las relaciones anatómicas que tienen, las parálisis de múltiples pares forman una serie de síndromes característicos señalados en el cuadro 355-2. La sarcoidosis es la causa de algunos casos de neuropatía múltiple de pares craneales y la tuberculosis ganglionar crónica la causa de otros más. Causas adicionales son la platibasia, la invaginación de la base del cráneo y la malformación de Chiari del adulto. Un trastorno totalmente motor sin atrofia siempre plantea la duda de que exista miastenia grave (cap. 366). Como se comentó, el síndrome de Guillain-Barré suele afectar ambos nervios faciales. En la variante de Fisher del síndrome mencionado, surge paresia oculomotora con ataxia y arreflexia de las extremidades (cap. 365). La encefalopatía de Wernicke puede originar una oftalmoplejía grave combinada con otros signos del tallo encefálico.

El *síndrome del seno cavernoso* (fig. 355-3) es un cuadro característico y a menudo fatal. El cuadro inicial es el de dolor orbitario o facial; surge edema de la órbita y quemosis por oclusión de las venas oftálmicas; fiebre; neuropatía oculomotora que afecta el III, el IV y el VI pares craneales, y

neuropatía del trigémino que abarca las ramas oftálmica (V_1) y a veces la maxilar superior (V_2) de dicho nervio. La causa más frecuente es la trombosis del seno cavernoso que suele ser consecuencia de infección por celulitis orbitaria (a menudo por *Staphylococcus aureus*), alguna infección de la piel en la cara o sinusitis (en particular por mucormicosis en los diabéticos); otras causas comprenden el aneurisma de la arteria carótida, una fístula carotidocavernosa (puede haber soplo orbitario), meningioma, carcinoma nasofaríngeo, otros tumores o un trastorno granulomatoso idiopático (síndrome de Tolosa-Hunt). Los dos senos cavernosos se comunican directamente a través de conductos intercavernosos, de suerte que el ataque de una mitad puede extenderse a la contraria y el cuadro ser bilateral. El diagnóstico temprano es esencial, sobre todo en casos causados por infección, y el tratamiento depende de la causa subyacente. En casos infecciosos, son esenciales medidas como la administración inmediata de antibióticos de amplio espectro, el drenaje de cualquier cavidad abscedada y la identificación del microorganismo patógeno. Los anticoagulantes pueden ser beneficiosos en casos de trombosis primaria. A veces se necesita reparar u ocluir la arteria carótida, para tratar fístulas o aneurismas. El síndrome de Tolosa-Hunt suele mejorar con los glucocorticoides.

FIGURA 355-3.



Anatomía del seno cavernoso en una sección coronal que ilustra la localización de los pares craneales en relación con el seno venoso, la arteria carótida interna (que desde este plano se acoda hacia delante) y las estructuras circundantes.

A veces se observa una forma idiopática de afección de múltiples pares craneales en uno o ambos lados. El síndrome comprende dolor facial terebrante, seguido de parálisis de nervios motores craneales. El cuadro clínico se traslapa con el del síndrome de Tolosa-Hunt y al parecer se debe a la

inflamación idiopática de la duramadre, alteración que a veces se visualiza en la resonancia magnética. El síndrome suele mejorar con glucocorticoides.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Agradecimiento

Los autores agradecen las contribuciones a este capítulo en ediciones anteriores del Dr. Joseph B. Martin.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Barker FG et al: The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. N Engl J Med 334:1077, 1996 [PMID: 8598865]

Carpenter MB. *Core Text of Neuroanatomy*, 2d ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1978

Chalk C, Isaacs H: Recurrent spontaneous accessory neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 53:621, 1990 [PMID: 2391530]

Furuta Y et al: Reactivation of herpes simplex virus type 1 in patients with Bell's palsy. J Med Virol 54:162, 1998 [PMID: 9515763]

Grogan PM, Gronseth GS: Practice parameter: Steroids, acyclovir, and surgery for Bell's palsy (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 56:830, 2001 [PMID: 11294918]

Jackson CG, von Doersten PG: The facial nerve. Current trends in diagnosis, treatment, and rehabilitation. Med Clin North Am 83:179, 1999 [PMID: 9927969]

Jankovic J, Brin MF: Therapeutic uses of botulinum toxin. N Engl J Med 324:1186, 1991 [PMID: 2011163]

Juncos JL, Beal MF: Idiopathic cranial polyneuropathy. A fifteen-year experience. Brain 110:197, 1987 [PMID: 3801850]

Keane JR: Bilateral seventh nerve palsy: Analysis of 43 cases and review of the literature. Neurology 44:1198, 1994 [PMID: 8035915]

———: Twelfth-nerve palsy. Arch Neurol 53:561, 1996

Kline LB, Hoyt WF: The Tolosa-Hunt syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 71:577, 2001 [PMID: 11606665]

Lecky BRF et al: Trigeminal sensory neuropathy. A study of 22 cases. Brain 110:1463, 1987 [PMID: 3427397]

Lossos A, Siegal T: Numb chin syndrome in cancer patients: Etiology, response to treatment, and prognostic significance. Neurology 42:1181, 1992 [PMID: 1603345]

Love S, Coakham HB: Trigeminal neuralgia: Pathology and pathogenesis. Brain 124:2347, 2002

Miwa H et al: Recurrent cranial neuropathy as a clinical presentation of idiopathic inflammation of the dura mater: A possible relationship to Tolosa-Hunt syndrome and cranial pachymeningitis. J Neurol Sci 154:101, 1998 [PMID: 9543331]

Patel A et al: Microvascular decompression in the management of glossopharyngeal neuralgia: Analysis of 217 cases. Neurosurgery 50:705, 2002 [PMID: 11904019]

Phatouros CC et al: Carotid artery cavernous fistulas. Neurosurg Clin North Am 11:67, 2000 [PMID: 10565871]

Steiner I, Mattan Y: Bell's palsy and herpes viruses: To (acyclo)vir or not to (acyclo)vir? J Neurol Sci 170:19, 1999 [PMID: 10540031]

Sweeney CJ, Gilden DH: Ramsay Hunt syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 71:149, 2001 [PMID: 11459884]

Theodosopoulos PV et al: Predictive model for pain recurrence after posterior fossa surgery for trigeminal neuralgia. Arch Neurol 59:1297, 2002 [PMID: 12164727]

Wang A, Jankovic J: Hemifacial spasm: Clinical findings and treatment. Muscle Nerve 21:1740, 1998 [PMID: 9843077]

Victor M, Ropper AH: *Principles of Neurology*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 1446–1483

Yoon KB et al: Long-term outcome of percutaneous thermocoagulation for trigeminal neuralgia. Anaesthesia 54:803, 1999 [PMID: 10460537]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades de la médula espinal: introducción

Las enfermedades de la médula espinal tienen con frecuencia consecuencias devastadoras. Pueden producir tetraplejía, paraplejía y déficit sensitivos mucho más intensos que los que producirían en cualquier otra parte del sistema nervioso; esto se debe a que la médula espinal contiene, en un área de superficie relativamente pequeña, casi la totalidad de los sistemas motores eferentes y de los sistemas sensitivos aferentes del tronco y las extremidades. Muchas enfermedades de la médula espinal son reversibles si se reconocen y tratan con oportunidad (cuadro 356-1); por ello, constituyen una de las urgencias neurológicas más críticas. El uso racional de los procedimientos diagnósticos, guiado por un buen conocimiento de la anatomía y de las manifestaciones clínicas de las enfermedades medulares más frecuentes, suele ser la mejor forma de obtener un buen resultado.

Cuadro 356-1. Algunos trastornos tratables de la médula espinal

Por compresión
Neoplasias epidurales, intradurales o intramedulares
Absceso epidural
Hemorragia epidural
Espondilosis cervical
Hernia discal
Compresión postraumática por fractura o desplazamiento de vértebras o hemorragia
Origen vascular
Malformación arteriovenosa
Síndrome antifosfolípidos y otros estados de hipercoagulación
Causas inflamatorias
Esclerosis múltiple que incluye neuromielitis óptica
Mielitis transversa
Sarcoidosis
Vasculitis
Origen infeccioso

Virus: VZV, HSV-1 y -2, CMV, VIH, HTLV-I y otros más
Bacterias y micobacterias: *Borrelia, Listeria,* treponemas de sífilis y otros
Mycoplasma pneumoniae
Parásitos: esquistosomosis, toxoplasmosis
Factores propios del desarrollo
Siringomielia
Meningomielocele
Síndrome de compresión medular
Metabolicopatías
Deficiencia de vitamina B_{12} (degeneración combinada subaguda)
Adrenomieloneuropatía

Nota: VZV, virus de varicela-zoster (*varicella-zoster virus*); HSV, virus de herpes simple; CMV, cimegalovirus; HTLV, virus linfotrópico de células T humano.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente

Anatomía de la médula espinal relacionada con los signos clínicos

La médula espinal es una prolongación fina y tubular del sistema nervioso central que queda albergada dentro del conducto óseo vertebral. Tiene su origen en el bulbo raquídeo y continúa caudalmente hasta terminar en el *filum terminale*, una prolongación fibrosa del cono medular que termina en el cóccix. La médula espinal en el adulto mide casi 46 cm de largo, tiene un contorno oval o redondo que aparece ensanchado en las regiones cervical y lumbar, donde se localizan las neuronas que inervan a las extremidades superiores e inferiores, respectivamente. Los haces de sustancia blanca que contienen las vías sensitivas ascendentes y motoras descendentes se disponen en la periferia, en tanto que los cuerpos de las células nerviosas se agrupan en una región más interna, en forma de trébol de cuatro hojas que rodea el conducto central (anatómicamente, una extensión del IV ventrículo). Las membranas que cubren la médula espinal (la piamadre, la aracnoides y la duramadre) son continuación de las del tallo encefálico y los hemisferios cerebrales.

La médula espinal tiene 31 segmentos, definido cada uno por una raíz motora ventral de salida y una raíz sensitiva dorsal de entrada. En el desarrollo embrionario, el correspondiente a la médula muestra retraso respecto al de la columna vertebral, y por ello en el adulto los segmentos del cono medular terminan a nivel del cuerpo de la primera vértebra lumbar. Los nervios raquídeos más inferiores siguen un trayecto cada vez más descendente para salir por los agujeros intervertebrales. Los primeros siete pares de nervios cervicales salen por arriba del cuerpo de la vértebra del mismo nivel o número, en tanto que los siguientes salen por debajo del cuerpo de la vértebra de igual número; tal situación se debe a la presencia de ocho segmentos en la médula cervical, pero sólo siete vértebras en esa región. La relación entre los segmentos medulares y los cuerpos de las vértebras correspondientes se presenta en el cuadro 356-2. Tales relaciones asumen importancia particular para localizar lesiones que originan compresión de la médula espinal; por ejemplo, a nivel del segmento décimo de la médula torácica, la situación denotará la afección de la médula que está junto al cuerpo de la séptima y octava vértebras torácicas (dorsal). Además, en todos los niveles, los fascículos ascendentes y descendentes principales están organizados de manera somatotópica, con una distribución laminar que refleja el origen o destino de las fibras nerviosas.

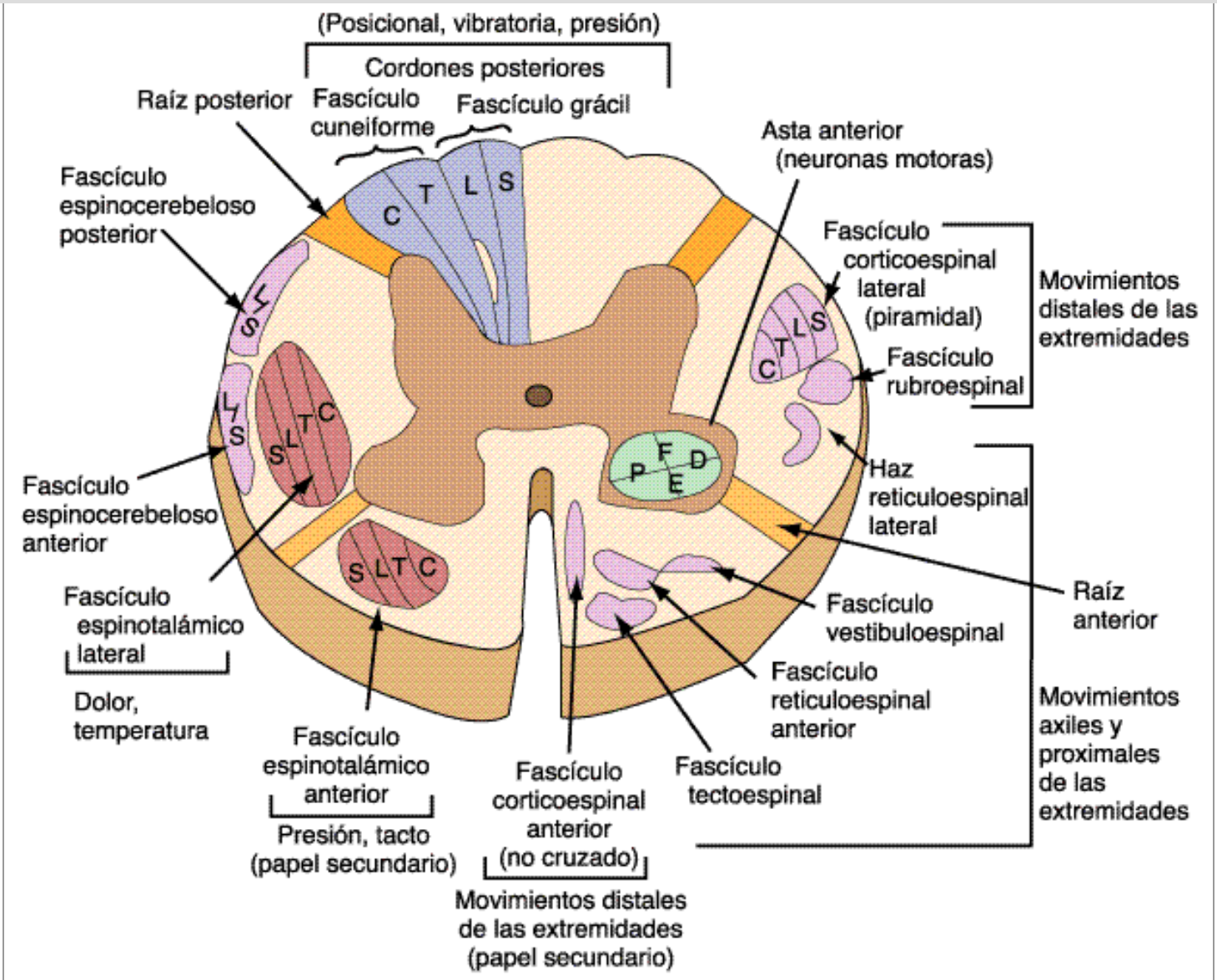
Cuadro 356-2. Niveles medulares en relación con los cuerpos vertebrales

Nivel medular	Cuerpo vertebral correspondiente
Cervical superior	El mismo que el medular
Cervical inferior	Un nivel por encima
Dorsal superior	Dos niveles por encima
Dorsal inferior	Dos o tres niveles por encima
Lumbar	T10-T12
Sacro	T12-L1
Coccígeo	L1

Nivel de la lesión

(fig. 356-1) Uno de los signos definitorios de cualquier trastorno de la médula espinal es la presencia de un nivel horizontal definido, por debajo del cual hay daño o deficiencia de las funciones sensitiva, motora, autónoma o de ambos tipos. El nivel sensitivo se investiga al solicitar a la persona que identifique el pinchazo de un alfiler o un estímulo frío (como sería un diapasón seco después de sumergirlo en agua fría) y que se aplicará a la zona lumbar para ser desplazado poco a poco hacia el cuello en cada lado. La presencia del nivel sensitivo denota daño al fascículo espinotalámico, pero la lesión está situada uno a dos segmentos por arriba del nivel percibido de una lesión medular unilateral, y a nivel de la propia lesión cuando es bilateral. Lo anterior es resultado del ascenso de las fibras sensitivas de segundo orden que nacen en el asta dorsal, se cruzan por delante del conducto central (epéndimo) y se unen al fascículo espinotalámico contrario. Las lesiones que seccionan los fascículos corticoespinal descendente y otros de tipo motor originan paraplejía o cuadriplejía, que intensifican el tono muscular y los reflejos tendinosos profundos, así como los signos plantares extensores (síndrome de neurona motora superior). De manera típica, las lesiones referidas originan perturbaciones del sistema autónomo, que consisten en alteración de la sudación y de las funciones vesical, rectal y sexual.

FIGURA 356-1.



Representación esquemática de una sección transversal de la médula espinal, ilustrando las principales vías ascendentes (*izquierda*) y descendentes (*derecha*). Los haces espinotalámicos lateral y anterior (*azul oscuro*) ascienden por el lado opuesto al lado del cuerpo que inervan. C, cervical; T, torácico o dorsal; L, lumbar; S, sacra; P, proximal; D, distal; F, flexores; E, extensores.

El nivel más alto de una lesión medular también puede localizarse si se presta atención a los *signos segmentarios* que corresponden a la inervación motora o sensitiva alterada, según cada segmento individual de la médula. Puede observarse una "franja" de alteraciones de la sensación (hiperalgesia o hiperpatía) en el extremo superior de las perturbaciones sensitivas; fasciculaciones o atrofia en músculos inervados por uno o varios segmentos, o disminución o falta del reflejo tendinoso profundo. Los signos mencionados también se observan cuando hay trastornos de raíces focales o nervios periféricos; por tal motivo, los signos segmentarios asumen su máxima utilidad cuando aparecen junto con manifestaciones de lesión de un fascículo largo. En el caso de lesiones transversas intensas y agudas, en el comienzo los miembros pueden estar flácidos y no espásticos. Dicho estado de "choque espinal" dura días, y en ocasiones semanas, y es importante no aceptar equivocadamente que se trata de daño extenso de muchos segmentos de la médula, o una polineuropatía.

Los signos principales del daño transverso en cada nivel de la médula se resumen en párrafos siguientes.

Médula cervical

Las lesiones extensas cerca de la unión de la médula cervical y el bulbo por lo común son letales, porque hay ataque de centros vasomotores y respiratorios bulbares muy cercanos. Las lesiones en la porción superior de la médula cervical producen cuadriplejía y debilidad del diafragma. El sujeto respira sólo con los músculos accesorios para la respiración. Las lesiones a nivel de C4 a C5 producen cuadriplejía; en C5 a C6 se pierden potencia y reflejos en los bíceps; a nivel de C7 aparece debilidad en los extensores de dedos y muñeca y el tríceps; y a nivel de C8, hay deficiencia en la flexión de dedos y muñeca. La lesión de la médula cervical en cualquier nivel puede acompañarse del síndrome de Horner (miosis, ptosis e hipohidrosis facial).

Médula torácica

Las lesiones en esta zona (médula torácica o dorsal) se localizan con base en el nivel sensitivo en el tronco y la dorsalgia en la línea media, si acompaña al síndrome. En la figura 22-2 se incluyen los dermatomas sensitivos del cuerpo; entre los puntos marcadores útiles están los pezones (T4) y el ombligo (T10). La parálisis se acompaña de debilidad de extremidades pélvicas y perturbaciones de la función vesical e intestinal. Las lesiones de T9 a T10 paralizan los músculos de la mitad inferior del abdomen, pero no los de la mitad superior, por lo cual el ombligo se desplaza hacia arriba cuando se contrae la pared abdominal (signo de Beevor).

Médula lumbar

Los segmentos medulares lumbar y sacro son pequeños y situados por detrás de las vértebras T12 a L1. Las lesiones a nivel de L2 a L4 paralizan la flexión y la aducción del muslo, debilitan la extensión de la pierna a nivel de la rodilla y anulan el reflejo rotuliano. Las lesiones a nivel de L5 a S1 paralizan los movimientos del pie y el tobillo, la flexión en la rodilla y la extensión del muslo, y anulan el reflejo del tendón de Aquiles (S1).

Médula sacra/cono medular

El cono medular es la terminación de la médula espinal en sentido caudal y de forma cónica, que comprende los últimos segmentos sacros y el único segmento coccígeo. El síndrome del cono es un cuadro peculiar que consiste en anestesia bilateral "en silla de montar" (S3 a S5), disfunción intensa de la vejiga y el recto (retención urinaria e incontinencia con atonía del esfínter anal) e impotencia. Desaparecen los reflejos bulbocavernoso (S2 a S4) y anal (S4 a S5) (cap. 346). En gran medida se conserva la potencia muscular. Es importante diferenciar las lesiones del cono medular, de las de la cola de caballo, el conjunto de raíces nerviosas que nacen de la porción inferior de la médula. Las lesiones en la cola de caballo se caracterizan por lumbalgia o dolor radicular, debilidad asimétrica de extremidades pélvicas y pérdida sensitiva, arreflexia variable en las extremidades mencionadas e indemnidad relativa de la función rectal y vesical. Las masas patológicas en la porción inferior del conducto raquídeo suelen producir un cuadro mixto en que coexisten elementos de los síndromes de la cola de caballo y del cono medular; la causa típica es el ependimoma de esa región. ⇾ ***Los síndromes de la cola de caballo se exponen en el capítulo 15.***

Características especiales de las mielopatías

En la figura 356-1 se señala el sitio de las principales vías ascendentes y descendentes de la médula espinal. Casi todos los fascículos, incluidas las columnas posteriores y los fascículos espinocerebeloso y piramidal, están situados en la mitad lateral del cuerpo que inervan. Las fibras aferentes que transportan los estímulos de dolor y temperatura al neuroeje ascienden en el fascículo espinotalámico en sentido contralateral al lado del cual captaron las sensaciones. Las relaciones anatómicas de estos fascículos producen síndromes clínicos característicos que aportan datos que orienten en el cuadro patológico primario.

Síndrome de Brown-Sequard hemimedular

Consiste en la debilidad ipsolateral (fascículo corticoespinal), pérdida del sentido de posición articular y la vibración (columna posterior) con desaparición contralateral del sentido del dolor y la temperatura (fascículo espinotalámico), uno o dos niveles por debajo de la lesión. Los signos segmentarios como el dolor radicular, la atrofia muscular o la arreflexia tendinosa profunda son unilaterales. El síndrome clásico es raro y por lo común se detectan las formas parciales.

Síndrome medular central

Este síndrome es consecuencia del daño de las neuronas de la sustancia gris y que cruzan los fascículos espinotalámicos cerca del conducto central (epéndimo). En la médula cervical, el síndrome central origina debilidad de los miembros escapulares, que no guarda proporción con la que se observa en los miembros pélvicos, y una pérdida sensitiva "disociada" que denota la pérdida del sentido de la temperatura y el dolor en una distribución en "manto o capa" sobre los hombros, mitad inferior del cuello y superior del tronco, a diferencia de los sentidos de tacto ligero, posición articular y vibración que quedan intactos en dichas regiones. Las causas principales del cuadro son traumatismos, siringomielia, tumores e isquemia de la arteria espinal anterior de Adamkiewicz.

Síndrome de la arteria espinal anterior (de Adamkiewicz)

El infarto de la médula por lo común es consecuencia de la oclusión o disminución del flujo de la arteria mencionada. Como consecuencia, surge destrucción extensa en ambos lados, aunque quedan indemnes las columnas posteriores. Se pierden todas las funciones medulares (motoras, sensitiva y del sistema autónomo) por debajo del nivel de la lesión, con excepción del sentido de la vibración y la posición, que no se pierde.

Lesiones del agujero occipital

Las lesiones parciales en la zona mencionada interrumpen las fibras de los haces piramidales que se decusan en tal zona y que están destinados a las extremidades pélvicas, que cruzan por debajo de los correspondientes a los miembros escapulares, de lo cual surge una "paresia crural" de los miembros pélvicos. Las lesiones compresivas cerca del agujero occipital pueden originar debilidad del hombro y el brazo ipsolateral, seguida de debilidad de la pierna ipsolateral, para seguir con la contralateral y por último el brazo contralateral (un perfil "que sigue las manecillas del reloj" y que puede comenzar en cualquiera de las cuatro extremidades). De manera típica, el dolor suboccipital se propaga al cuello y

a los hombros.

Síndromes intramedulares y extramedulares

Para el clínico es útil diferenciar entre los cuadros patológicos intramedulares que nacen del parénquima de la médula, de los extramedulares, que comprimen la médula o los vasos que en ella se distribuyen. Las manifestaciones diferenciales son relativas solamente y sirven como orientación aproximada en las decisiones clínicas. En el caso de las lesiones extramedulares, el signo más notable es el dolor radicular, y tempranamente hay pérdida de la sensibilidad sacra (fascículo espinotalámico lateral) y debilidad espástica de los miembros inferiores (fascículo corticoespinal); ello se debe a la localización superficial de las fibras que van a los miembros pélvicos en el fascículo corticoespinal. Las lesiones intramedulares tienden a originar un dolor ardoroso poco localizado y no dolor radicular, y no se pierde la sensación en las zonas perineal y sacra ("zonas sacras indemnes"), lo cual refleja la configuración laminada del fascículo espinotalámico, en que están más hacia fuera las fibras mencionadas; los signos del fascículo corticoespinal aparecen más adelante. En lo que se refiere a las lesiones extramedulares, hay que hacer una diferenciación más entre las masas extradurales y las intradurales en cuanto a que las primeras son cancerosas y las segundas no lo son (el neurofibroma constituye la causa más común); por dicha razón, si los síntomas han durado largo tiempo, se trata de un trastorno de origen intradural, predominantemente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades agudas y subagudas de la médula espinal

El síntoma inicial suele ser cervicalgia o dorsalgia focales, seguidos de combinaciones de parestesias, pérdida sensitiva, debilidad motora y perturbaciones esfinterianas que evolucionan en horas o días. Pueden surgir sólo síntomas sensitivos mínimos o los correspondientes a una sección funcional devastadora de la médula. Las formas parciales pueden abarcar de modo selectivo las columnas posteriores, los fascículos espinotalámicos o una hemimédula. Las parestesias o la insensibilidad pueden comenzar en los pies y ascender de manera simétrica o asimétrica, primeramente en una pierna y después en la siguiente; tales síntomas pueden originar la incertidumbre de que el cuadro se trate de un síndrome de Guillain-Barré, pero la afección del tronco con un nivel medular perfectamente definido indica la naturaleza mielopática del trastorno. En casos graves, puede haber arreflexia que denota choque espinal, pero pronto surgirá la hiperreflexia; la parálisis arrefléxica persistente indica que ha habido necrosis de múltiples segmentos de la médula.

Estudio del paciente

Diferenciación entre las mielopatías compresivas y las no compresivas

La prioridad original es identificar alguna masa patológica tratable. Las causas más comunes dentro de esta categoría son tumores, abscesos o hematoma epidurales, hernia discal u otras alteraciones vertebrales. La compresión epidural por un cáncer o un absceso suele ocasionar signos "prodrómicos" como cervicalgia o dorsalgia, alteraciones de la función vesical, y síntomas sensitivos que anteceden a la aparición de la parálisis. Hay mayor probabilidad de que la subluxación espinal, la hemorragia y causas no compresivas como el infarto originen mielopatías sin síntomas premonitorios. El método diagnóstico que se hará en un principio son las imágenes por resonancia magnética (MRI) con medio de contraste en el nivel de la lesión sospechada clínicamente; en algunos casos, conviene practicar el método en toda la columna (desde la región cervical a la sacra) para buscar más lesiones clínicamente asintomáticas. Una vez descartadas las lesiones compresivas, se pensará en las causas no compresivas de la mielopatía aguda, intrínsecas de la médula: predominantemente factores de tipo vascular, inflamatorios e infecciosos.

Mielopatías compresivas

Compresión de la médula por neoplasias

En los adultos, gran parte de las neoplasias proviene de la zona epidural, como consecuencia de metástasis en los huesos de la columna vecinos. La propensión de los tumores sólidos para enviar metástasis a la columna vertebral quizá refleja el alto porcentaje de médula ósea situado en el esqueleto axil. Casi todos los cánceres envían metástasis a la columna vertebral, y tal situación es muy frecuente en las neoplasias de mama, pulmones, próstata, riñones, linfoma y discrasia de plasmacitos. La zona más atacada es la

médula dorsal (torácica); las excepciones son las metástasis de cánceres de próstata y ovario, que aparecen de manera desproporcionada en las vértebras sacras y lumbares, quizá como consecuencia de la propagación a través del plexo de Batson, red de venas en el espacio epidural anterior. Las neoplasias retroperitoneales (en particular linfomas o sarcomas), se propagan al conducto raquídeo a través de los agujeros intervertebrales; originan dolor radicular y otros signos de afección de raíces antes de comprimir la médula.

El dolor es el síntoma inicial; puede ser sordo y localizado o agudo e "irradiado". Típicamente empeora por los movimientos, la tos o el estornudo y de manera característica despierta al paciente de su sueño nocturno. La dorsalgia persistente de comienzo reciente, en particular si se localiza en la columna torácica (zona que pocas veces es afectada por espondilosis), debe obligar al clínico a pensar en metástasis vertebrales. En raras ocasiones no hay dolor o es mínimo. De manera típica, semanas o incluso meses antes que surjan signos de compresión medular, aparece el dolor. Sin embargo, una vez que acaece la compresión de la médula, evoluciona con gran rapidez. Las radiografías simples de la columna y los gammagramas con radionúclidos tienen escasa utilidad en el diagnóstico, porque no identifican a 15 a 20% de las lesiones metastásicas vertebrales y no detectan masas paravertebrales que llegarían al espacio epidural a través de los agujeros intervertebrales. Con MRI se obtiene resolución anatómica excelente del sitio y la extensión de los tumores de la columna (fig. 356-2). La resonancia magnética ha sustituido en gran medida a la tomografía computadorizada (CT) y a la mielografía en el diagnóstico de masas epidurales. Con la resonancia a menudo se diferencia entre las lesiones cancerosas y otras masas (absceso epidural, tuberculoma o hemorragia epidural, entre otras), cuyo cuadro inicial es similar. Las metástasis vertebrales muestran una imagen hipointensa en relación con la señal normal de médula roja en la resonancia magnética con tiempo de relajación T1; después de administrar gadolinio, el contraste logrado puede "normalizar" la imagen del tumor al conferirle mayor intensidad que la de la médula ósea normal. Las infecciones de la columna vertebral (osteomielitis o cuadros similares) tienen como característica principal que (a diferencia de los tumores) pueden cruzar el espacio discal.

FIGURA 356-2.



Compresión medular epidural debida a un carcinoma de mama. Las imágenes sagitales de resonancia magnética con tiempo de relajación T1 (*A*) y T2 (*B*) a nivel de la unión cervicodorsal revelan la presencia de una fractura del cuerpo de la segunda vértebra dorsal con desplazamiento posterior y compresión de la médula dorsal alta. En *A*, la señal hipodensa de la médula espinal significa que ha sido sustituida por un tumor.

Es importante señalar al radiólogo el grado de urgencia con que se necesita el método de imagen. Si hay signos de ataque de la médula espinal, habrá que practicar a muy breve plazo el estudio de imagen. Si hay síntomas radiculares pero ningún signo de mielopatía, por lo común es una estrategia segura (si es necesario) practicar el método después de 24 a 48 h. En caso que haya sólo dorsalgia o cervicalgia, es posible practicar en término de días los estudios de imagen. Se ha sabido que incluso 40% de individuos que acuden por primera vez al médico por enfermedad sintomática en un nivel, tendrán en otros ataque epidural asintomático; de este modo, si hay sospecha de un cáncer epidural, habrá que hacer un estudio de imagen de toda la columna.

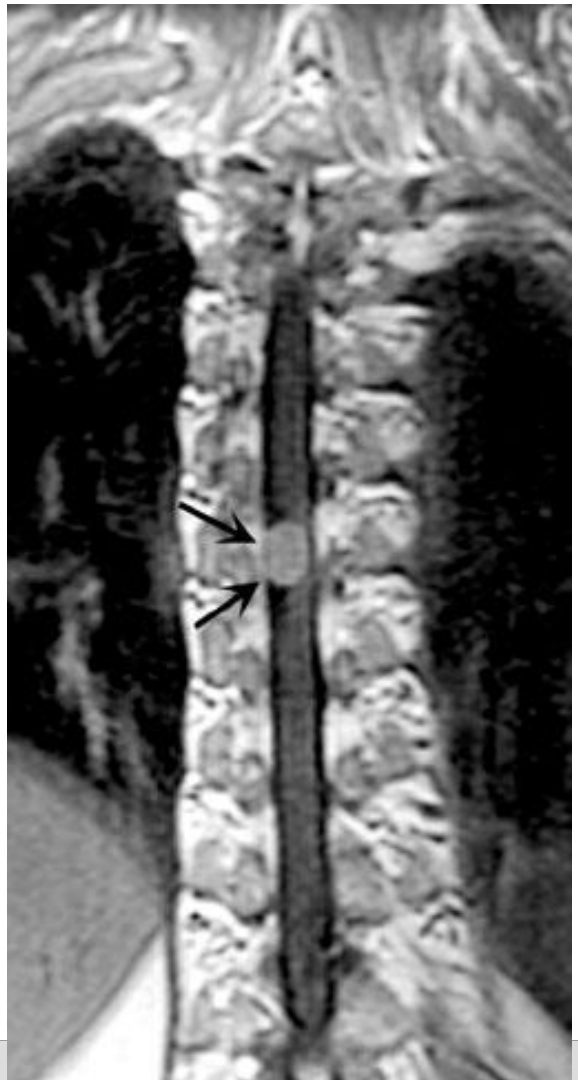
Tratamiento

El tratamiento comprende el uso de glucocorticoides para reducir el edema intersticial, la aplicación de radioterapia local (iniciándola tan pronto como sea posible) en la lesión sintomática y el tratamiento específico del tumor subyacente. Si el grado de sospecha clínica es muy alto, pueden administrarse glucocorticoides (dexametasona, 40 mg/día) antes de realizar las pruebas de imagen, y continuarlos en dosis más bajas (20 mg/día en varias tomas) hasta que se complete la radioterapia (un total de 3 000 cGy administrados en 15 fracciones diarias). La radioterapia parece ser tan eficaz como la cirugía, incluso para

las metástasis tradicionalmente radiorresistentes. En aquellos pacientes en los que se conoce la existencia de un cáncer previo, la biopsia de la masa epidural suele ser innecesaria, pero está indicada si no hay antecedentes de cáncer. Hay que considerar la posibilidad de la cirugía, tanto de descompresión como de resección del cuerpo vertebral, cuando ya se ha administrado en esa misma localización una dosis máxima tolerada de radioterapia, o cuando la fractura de una vértebra contribuye también a la compresión medular. Puede esperarse una buena respuesta a la radioterapia en aquellos pacientes que al comienzo del tratamiento son capaces de caminar. Casi en la mitad de los pacientes tratados consigue evitarse la progresión de la pérdida de fuerza y recuperar algo la función motora. Una vez establecidos por más de 12 h, los déficit motores fijos (paraplejía o cuadriplejía) por lo común no mejoran, y después de 48 h es insatisfactorio el pronóstico de que haya recuperación motora sustancial.

A diferencia de los tumores del espacio epidural, gran parte de las lesiones ocupantes de espacio intradural son de crecimiento lento y de naturaleza benigna. La mayoría de estas lesiones son meningiomas o neurofibromas, siendo mucho menos frecuentes los cordomas, los lipomas, los dermoides o los sarcomas (cap. 358). Los meningiomas (fig. 356-3) suelen localizarse por detrás de la médula dorsal o cerca del agujero occipital, aunque pueden originarse en las meninges de cualquier parte del conducto vertebral. Los neurofibromas son tumores benignos de la vaina del nervio que nacen típicamente cerca de la raíz posterior; cuando son múltiples, su origen más probable es la neurofibromatosis. La sintomatología suele comenzar con síntomas sensitivos radiculares a los que se añade un síndrome medular, progresivo y asimétrico. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica.

FIGURA 356-3.

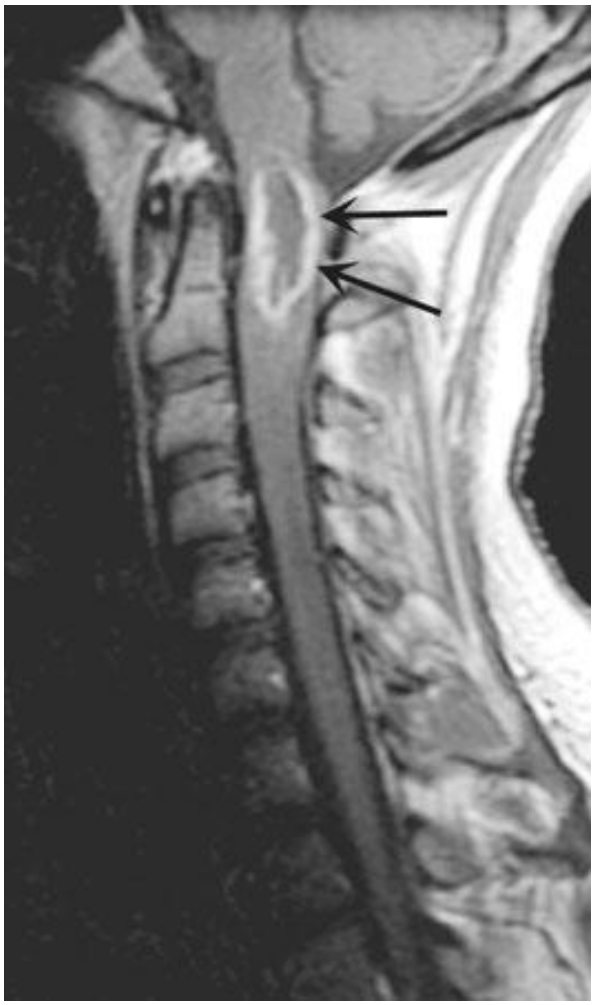




Resonancia magnética de un meningioma dorsal. Imagen coronal con tiempo de relajación T1 después de la administración de contraste, a nivel de la médula dorsal, que muestra el refuerzo intenso de una masa extramedular bien delimitada (*flechas*) que desplaza a la médula espinal hacia la izquierda, ensanchando el espacio subaracnoideo adyacente a la lesión.

Los tumores intramedulares primarios de la médula espinal son poco frecuentes. Suelen manifestarse por un síndrome hemimedular o por un síndrome medular central, generalmente en la región cervical; pueden producir un dolor quemante poco localizado en las extremidades, sin afectar a la sensibilidad sacra. En los adultos, la mayoría de estas lesiones son ependimomas, hemangioblastomas o astrocitomas de bajo grado (fig. 356-4). Es posible conseguir la resección completa de un ependimoma intramedular utilizando técnicas de microcirugía. La resección de un astrocitoma intramedular también puede ser útil, pues suele tratarse por lo general de lesiones de crecimiento lento; no está claro el valor que puede tener la radioterapia asociada. Los tumores intramedulares secundarios (metastásicos) se identifican en muchos de los servicios de oncología (cap. 358).

FIGURA 356-4.



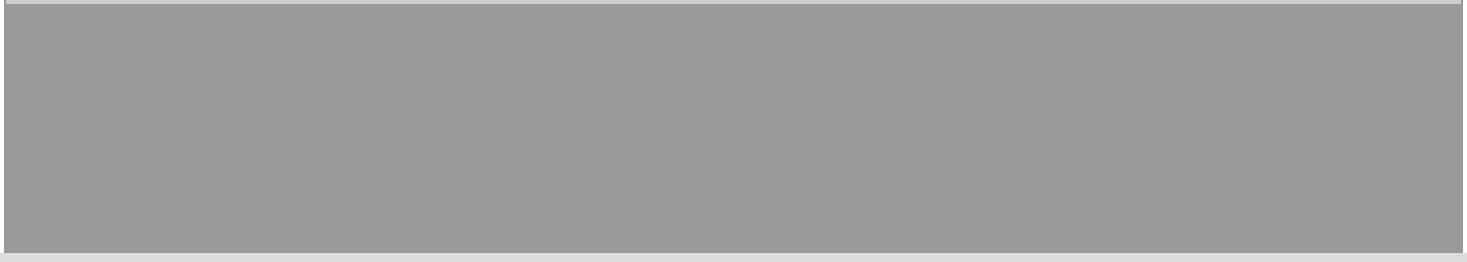
Resonancia magnética de un astrocitoma intramedular. Imagen sagital con tiempo de relajación T1 tras la administración de contraste a nivel de la columna cervical que muestra un ensanchamiento de la médula cervical alta por una lesión ocupante de espacio que se origina dentro de la médula espinal a la altura de la unión cervicomedular. Dentro de la lesión hay un refuerzo periférico irregular (*flechas*).

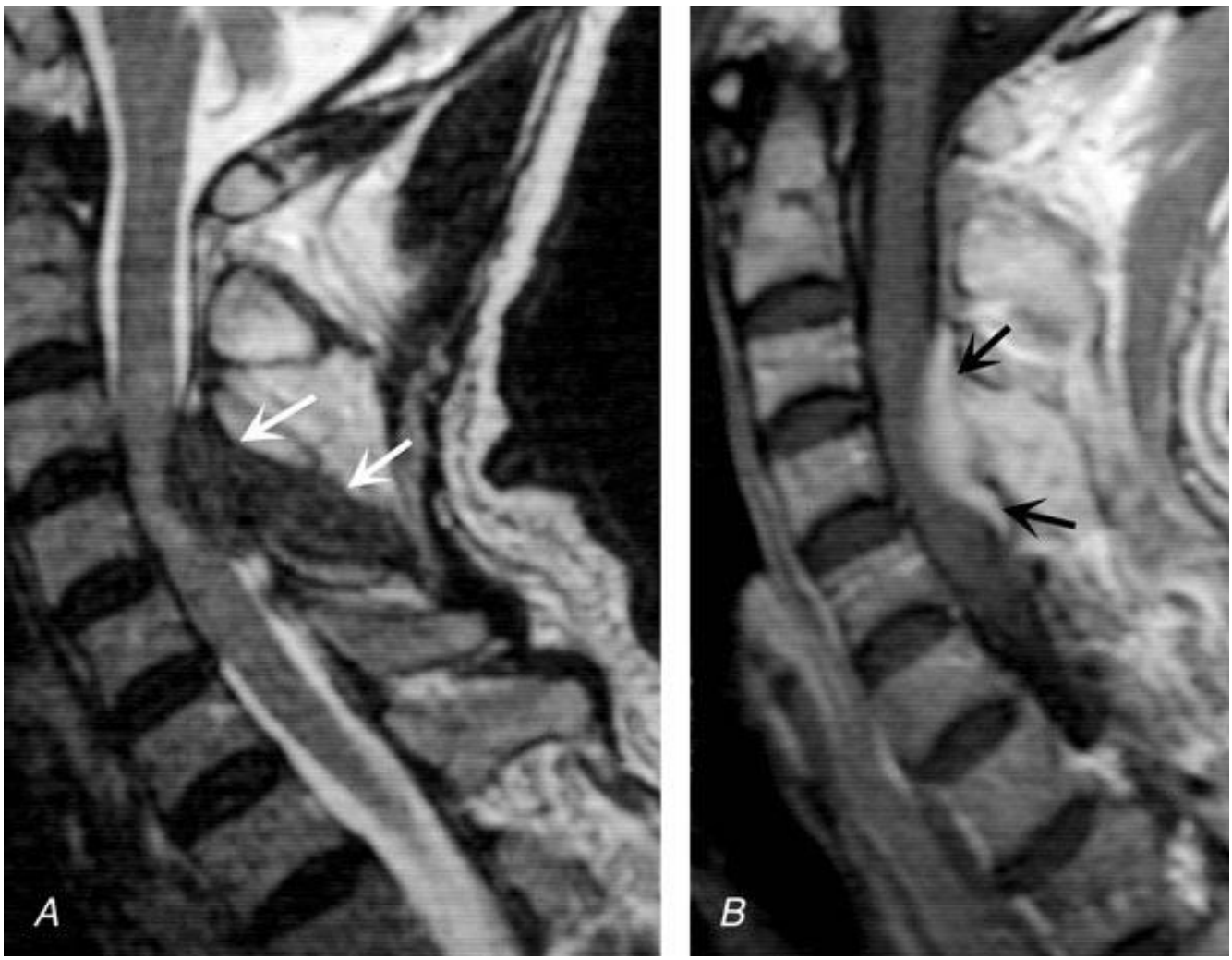
Absceso epidural espinal

El absceso con dichas características tiene como manifestación inicial la tríada clínica de dolor, fiebre y debilidad de evolución rápida. La identificación inmediata de este cuadro peculiar y tratable en muchos casos evitará que surjan secuelas permanentes. Casi siempre el paciente señala dolor sordo, sobre la columna o con un perfil radicular. El dolor antes de acudir al médico por lo común ha durado dos semanas o menos, pero en ocasiones duró meses o más tiempo. La fiebre es usual y se acompaña de leucocitosis y mayor eritrosedimentación. Al expandirse el absceso, se agrava el daño medular por congestión venosa y trombosis del espacio epidural. Una vez que la debilidad y otros signos de la mielopatía aparecen, la progresión puede ser rápida. También se ha sabido de una forma granulomatosa más crónica del absceso.

Son factores de riesgo del absceso epidural la alteración del estado inmunitario (diabetes mellitus, insuficiencia renal, alcoholismo, cáncer), el consumo de drogas intravenosas y las infecciones de la piel o de otros tejidos. Dos terceras partes de todas las infecciones epidurales se producen por diseminación hematógena a partir de la piel (furunculosis), de los tejidos blandos (abscesos faríngeos o dentales), o de las vísceras (endocarditis bacteriana). Una tercera parte resulta de la extensión directa de la infección local hacia el espacio subdural; los factores locales predisponentes son, por ejemplo, la osteomielitis vertebral, las úlceras por decúbito o las complicaciones yatrógenas de la punción lumbar, de la anestesia epidural, o de la cirugía vertebral. La mayor parte de los casos se debe a *Staphylococcus aureus*; los bacilos gramnegativos, *Streptococcus*, los anaerobios y los hongos pueden originar también abscesos epidurales. En los países subdesarrollados, la tuberculosis procedente de una vértebra contigua continúa siendo una causa importante de abscesos epidurales. Por medio de resonancia magnética (fig. 356-5), se localiza el absceso y se descartan otras causas de la mielopatía. No se necesita la punción lumbar, pero puede convenir su práctica si la presencia de la encefalopatía u otros signos clínicos plantea la duda de que también haya meningitis, signo que aparece en menos de 25% de los pacientes. En las situaciones mencionadas, hay que planear el nivel en que se hará la punción, para llevar al mínimo el peligro de inducir meningitis por introducción de la aguja a través de tejido infectado o hernia por descompresión por debajo del área de obstrucción al flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR). El método más seguro suele ser la punción cervical alta. Las anormalidades en el LCR en caso de absceso subdural consisten en pleocitosis con predominio de polimorfonucleares, mayor nivel de proteína y disminución del nivel de glucosa, pero no se identifica en cultivo al microorganismo patógeno, salvo que coexista meningitis. Los cultivos de sangre son positivos en menos de 25% de los casos.

FIGURA 356-5.





Resonancia magnética de un absceso vertebral epidural debido a una tuberculosis. *A.* Imagen sagital con tiempo de relajación T2 sin espín-eco. Una masa hipointensa sustituye a los elementos posteriores de C3 y se extiende epiduralmente hasta comprimir la médula espinal (*flechas*). *B.* Imagen sagital con tiempo de relajación T1 tras la administración de contraste que revela un refuerzo difuso del proceso epidural (*flechas*) con extensión hacia el espacio epidural.

Tratamiento

El tratamiento consiste en laminectomía descompresiva con desbridamiento, junto con un tratamiento antibiótico prolongado. La evacuación quirúrgica evitará la aparición de parálisis y puede mejorar o revertir una parálisis en evolución, aunque es muy poco probable que mejore los déficit neurológicos de más de varios días de evolución. La antibioticoterapia debe comenzarse de manera empírica antes de la cirugía, modificándose luego según los resultados de los cultivos; en general, se continúa durante al menos cuatro semanas. Si la cirugía está contraindicada, o hay una paraplejía o tetraplejía estable que es poco probable que mejore con la cirugía, debe recomendarse un tratamiento antibiótico prolongado por vía diseminada y oral; en estos casos, la elección de los antibióticos debe basarse en los resultados de los hemocultivos. Sin embargo, puede surgir parálisis o evolucionar durante la antibioticoterapia; en consecuencia, el tratamiento quirúrgico inicial sigue siendo el más indicado, salvo que el absceso tenga un diámetro muy pequeño y no origine signos neurológicos.

Hematoma epidural

La hemorragia en el espacio epidural (o subdural) origina dolor focal o radicular de comienzo agudo, seguido por signos variables de algún trastorno de la médula o del cono medular. Entre los cuadros

predisponentes están el uso terapéutico de anticoagulantes, los traumatismos, tumores o discrasias sanguíneas. Algunos casos raros complican la punción lumbar o la anestesia epidural, a veces con el uso coexistente de heparina de bajo peso molecular. Por medio de MRI y CT se confirma la sospecha clínica y se puede definir la magnitud de la hemorragia. La compresión medular extrínseca de cualquier causa es una situación urgente, y el tratamiento apropiado incluye la corrección inmediata de cualquier coagulopatía primaria y la descompresión operatoria. Después de la operación puede surgir recuperación sustancial, sobre todo en individuos que han conservado algún grado de función motora antes de la operación. Ante el peligro de hemorragia, será mejor no practicar punción lumbar siempre que sea posible, en personas con trombocitopenia u otras coagulopatías.

Hematomielia

La hemorragia al interior del parénquima de la médula es resultado raro de traumatismos, malformaciones vasculares intraparenquimatosas (véase más adelante en este capítulo), vasculitis por poliarteritis nudosa o lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE), trastornos hemorrágicos o neoplasias de médula espinal. El cuadro inicial de la hematomielia es el de una mielopatía transversa dolorosa y aguda. En el caso de grandes lesiones, puede haber extensión al espacio subaracnoideo, de lo cual surge una hemorragia subaracnoidea (cap. 349). El diagnóstico se corrobora por MRI. El tratamiento incluye medidas de sostén y por lo común no es útil la intervención quirúrgica. Una excepción sería la hematomielia por alguna malformación vascular primaria, en la cual pudiera convenir la práctica de angiografía espinal selectiva, y después practicar una operación para evacuar el coágulo y extraer la lesión vascular primaria.

Mielopatías no compresivas

Las mielopatías transversas agudas (*acute transverse myelopathies*, ATM) son síndromes de evolución rápida de la médula espinal, que incluyen debilidad de extremidades, incontinencia y pérdida sensitiva bilateral, acompañados de un nivel sensitivo y no causados por compresión medular. El lapso desde el comienzo hasta el punto máximo de los síntomas suele ser de horas o unos días, pero en algunos casos la evolución es más lenta y abarca semanas. Es importante prestar atención a cinco causas generales de ATM: infarto de médula espinal; trastornos diseminados que incluyen lupus eritematoso generalizado y sarcoidosis; causas infecciosas (en particular víricas); enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple o la neuromielitis óptica, y mielitis adversa idiopática. La evaluación comienza con la punción lumbar y la búsqueda de enfermedad diseminada que pudiera ser el punto de origen de la mielopatía (cuadro 356-3).

Cuadro 356-3. Evaluación de la mielopatía transversa aguda

1. MRI de médula espinal con medio de contraste o sin él (para descartar causas compresivas).
2. Estudios en LCR: recuento celular, niveles de proteína y glucosa, índice de IgG/rapidez de síntesis, bandas oligoclonales, VDRL; tinción de Gram, coloración en busca de bacilos acidorresistentes y coloración con tinta china; práctica de PCR para detectar VZV, HSV-2, HSV-1, EBV, CMV, HHV-6, enterovirus, VIH; anticuerpos contra HTLV-I, *B. burgdorferi, M. pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*; cultivos para identificar virus, bacterias, micobacterias y hongos.
3. Estudios hemáticos para detectar infección: VIH; RPR; anticuerpos de tipo IgG e IgM contra enterovirus; IgM de parotiditis, sarampión, rubeola, arbovirus del grupo B. *Brucella melitensis, Chlamydia psittaci, Bartonella henselae* y esquistosomas; cultivos para identificar *B. melitensis*. También considerar la posibilidad de hacer cultivos de material nasal, faríngeo/anal en busca de enterovirus; buscar huevecillos y parásitos de *Schistosoma* en excrementos.
4. Trastornos mediados por mecanismos inmunitarios: ESR; ANA; ENA; dsDNA; factor reumatoide; anticuerpos contra SSA y SSB; niveles de complemento; anticuerpos antifosfolípidos y cardiolipina; p-ANCA; anticuerpos contra microsomas y tiroglobulina; si se sospecha síndrome de Sjögren, prueba de Schirmer, gammagrafía de glándulas salivales y biopsia de glándulas salivales/lagrimales.
5. Sarcoidosis: enzima convertidora de angiotensina en suero; calcio en suero; calcio en orina de 24 h; radiografías y CT de tórax; gammagrama corporal total con galio; biopsia de ganglio linfático.
6. Enfermedades desmielinizantes: MRI de encéfalo, potenciales evocados.
7. Causas vasculares: mielograma por CT; angiograma espinal.

Nota: VDRL, Veneral Disease Research Laboratory; PCR, reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*); VZV, virus de varicela-zoster; HHV, virus de herpes humano (*human herpes virus*); RPR, prueba de reagina plasmática rápida (*rapid plasma reagin*); ESR, velocidad de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*); ANA, anticuerpos antinucleares (*antinuclear antibodies*); ENA, actividad de neutrófilos epiteliales (proteína) (*epithelial neutrophil-activity*).

Infarto medular

La médula espinal está irrigada por tres arterias que discurren en sentido vertical sobre su superficie: una única arteria espinal anterior y dos arterias espinales posteriores. En cada segmento, dos ramas penetrantes procedentes de la arteria espinal anterior irrigan los dos tercios anteriores de la médula espinal; las arterias espinales posteriores, que son más difíciles de distinguir por debajo del nivel medio dorsal, irrigan los cordones posteriores. A nivel superior, las arterias espinales nacen de las arterias vertebrales. Durante la embriogénesis, en cada nivel segmentario se desarrollan arterias nutricias, pero la mayoría involuciona antes del nacimiento; en general, persisten entre tres y ocho arterias nutricias principales, que tienen su origen en las arterias vertebrales, subclavias, intercostales (ramas de la aorta), ilíacas y sacras. En los adultos, además de las arterias vertebrales, suelen encontrarse arterias nutricias anteriores a nivel de C6, a nivel de los primeros segmentos dorsales y más a menudo a nivel T11 a L2 (arteria de Adamkiewicz).

La isquemia medular puede surgir en cualquier nivel; sin embargo, la presencia de la arteria de Adamkiewicz origina un "parteaguas" del flujo sanguíneo marginal en los segmentos torácicos superiores. En la hipotensión generalizada se puede producir un infarto medular en la zona de mayor riesgo isquémico, que generalmente es T3 a T4, y también en las zonas limítrofes entre los territorios de las arterias espinales anterior y posterior. Esto último puede producir un síndrome agudo, o con mayor frecuencia progresivo, de pérdida de fuerza y espasticidad, con mínimos cambios sensitivos, que recuerda a la esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS).

El infarto agudo en el territorio de la arteria espinal anterior origina paraplejía o cuadriplejía, pérdida sensorial disociada que afecta el sentido del dolor y la temperatura, pero deja indemne el de la vibración y la posición, y se pierde el control de los esfínteres. El comienzo puede ser repentino e impresionante, pero de manera típica es progresivo en cuestión de minutos u horas, muy diferente de lo que ocurre en el accidente cerebrovascular en los hemisferios cerebrales. Con frecuencia hay dolor transfictivo en la línea media o en el dorso "irradiado", que se localiza en la zona de isquemia. El infarto parcial de una hemimédula anterior (hemiplejía o monoplejía con pérdida cruzada de la sensación de dolor y temperatura) también se observa a veces. A menudo inicialmente hay arreflexia por el choque espinal; con el paso del tiempo surgen hiperreflexia y espasticidad. También se advierte infarto en el territorio de las arterias espinales posteriores, que produce pérdida de la función de las columnas posteriores y quizá no se le identifique con exactitud como causa de una pérdida poco clara del sentido de posición y vibración.

El infarto medular puede acompañar a la ateroesclerosis aórtica, a la disección del aneurisma en aorta (dolor retroesternal o dorsalgia con disminución de pulsos en extremidades pélvicas) o a la hipotensión de cualquier causa. Otro de los cuadros causales son émbolos cardiógenos; vasculitis que surge en conjuntivopatías, en particular lupus eritematoso generalizado y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (véase más adelante en este capítulo), y la interrupción quirúrgica de aneurismas aórticos. Surgen casos ocasionales por mecanismos desconocidos que terminan por originar un émbolo del material del núcleo pulposo, a los vasos de la columna. En un número importante de casos no se identifica causa alguna y se sospecha tromboembolia en las arterias nutricias. En la MRI tal vez no se demuestren infartos limitados de la médula, pero más a menudo la zona es anormal en el nivel afectado.

El tratamiento se orienta a corregir el cuadro predisponente. En el caso del infarto de la médula causado por supuesta tromboembolia, quizá no convenga utilizar inmediatamente anticoagulantes, con excepción del ataque isquémico transitorio poco común o el infarto completo con una evolución irregular o "vacilante" o progresiva. El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se trata con anticoagulantes como se describe en el capítulo 300.

Enfermedades por mecanismos inmunitarios

La mielopatía transversa aguda (ATM) afecta alrededor de 1% de individuos con lupus eritematoso generalizado (SLE) (cap. 300) y puede surgir como la manifestación inicial de dicha enfermedad. En algunas personas, la ATM puede ser antecedida o seguida de neuritis óptica (neuromielitis óptica; cap. 359). En 66%, aproximadamente, de individuos con ATM que surge con SLE, aparecen anticuerpos antifosfolípidos. El líquido cefalorraquídeo suele ser normal o muestra pleocitosis a base de linfocitos; las bandas oligoclonales por lo común son negativas. Se han señalado posibles respuestas a glucocorticoides, ciclofosfamida o ambos fármacos. Otros cuadros por mecanismos inmunitarios que aparecen junto con ATM son el síndrome de Sjögren (cap. 304), la enfermedad mixta de tejido conjuntivo (cap. 303), el síndrome de Behçet (cap. 307) y la vasculitis con anticuerpos citoplásmicos perinucleares antineutrófilos (*perinuclear anti-neutrophilic cytoplasmic*, p-ANCA) (cap. 306).

Otra entidad importante por considerar es la mielopatía sarcoide (cap. 309) en la que grandes zonas edematosas de la médula espinal pueden semejar una neoplasia; casi siempre hay intensificación de la lesión y la superficie vecina de la médula. El perfil del LCR comprende pleocitosis variable por linfocitos y

aparecen bandas oligoclonales en 33% de los enfermos. Es muy difícil hacer el diagnóstico de sarcoide de la médula espinal cuando son escasas o faltan las manifestaciones generalizadas de la enfermedad (la mitad de los casos), o cuando no se detectan otras manifestaciones neurológicas de la misma, como neuropatía de pares craneales, ataque hipotalámico o intensificación meníngea visualizada por resonancia magnética. Siempre que se piense en la posibilidad de un neurosarcoide, conviene practicar un examen cuidadoso del ojo, con lámpara de hendidura, en busca de uveítis; hacer radiografía de tórax y tomografía computadorizada para identificar ataque de pulmones y linfadenopatía mediastínica y medir en el suero la enzima convertidora de angiotensina (es positiva sólo en 25% de los casos), calcio en suero y un gammagrama con galio. El tratamiento inicial comprende glucocorticoides ingeribles; en casos resistentes, cabe recurrir a los inmunosupresores.

Los ataques recurrentes de mielitis por lo común son causados por enfermedad en que intervienen mecanismos inmunitarios como SLE o sarcoide, cuadros desmielinizantes o infección por virus de herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) tipo 2 (véase más adelante en este capítulo).

Mielitis infecciosa y parainfecciosa

Muchos virus han sido vinculados con la mielitis aguda causada por infección directa de la médula espinal. El virus que con mayor frecuencia ocasiona dicho cuadro agudo es el de herpes zoster; otros virus también descritos han sido los tipos 1 y 2 de HSV, el de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV), el citomegalovirus (CMV) y el de la rabia. El HSV-2 puede originar un síndrome peculiar de mielitis sacra recurrente, que se acompaña de brotes del herpes genital que se parece a esclerosis múltiple (*multiple sclerosis*, MS). El virus de poliomielitis es la partícula prototípica que ocasiona infección aguda de la médula espinal. En algunos casos quizá convenga comenzar el tratamiento específico con base en la sospecha de que un virus particular es el que provoca la mielitis, mientras llegan los datos confirmatorios del laboratorio. La mielitis por herpes zoster, HSV y EBV se trata con aciclovir (10 mg/kg tres veces al día durante 10 a 14 días); el de CMV, con ganciclovir (5 mg/kg de peso IV dos veces al día) y además foscarnet (60 mg/kg IV tres veces al día) o con cidofovir (5 mg/kg de peso por semana durante dos semanas).

Las bacterias y micobacterias, en comparación con los virus, son causas menos frecuentes de la mielitis. Prácticamente cualquier especie puede ser patógena en este sentido, incluidas *Listeria monocytogenes, Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme) y *Treponema pallidum* (sífilis). A veces no se identifica con la frecuencia necesaria *Mycoplasma pneumoniae* como causa de mielopatía transversa aguda.

La esquistosomosis (cap. 203) es una causa importante de mielitis de origen parasitario en zonas endémicas. El cuadro incluye inflamación intensa y granulomas, causados por una reacción local a enzimas histolíticas producidas por los huevecillos del parásito. La toxoplasmosis (cap. 198) a veces origina una mielopatía focal y hay que pensar en su participación posible, de modo particular en sujetos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Después de una infección o vacunación pueden surgir mielitis de otros tipos llamadas *posinfecciosas* o *posvacunales*. Se ha dicho que en ellas intervienen diversos agentes infecciosos como los de influenza, sarampión, varicela, rubeola y parotiditis. Como ocurre en la encefalomielitis diseminada aguda, un cuadro similar (cap. 359), la mielitis transversa posinfecciosa suele comenzar en la etapa en que el individuo al parecer se recupera de la infección, pero no se identifica el agente infeccioso en el sistema nervioso ni en el líquido cefalorraquídeo. Los signos mencionados sugieren que la mielitis constituye un trastorno

autoinmunitario desencadenado por la infección y no causado por la infección directa de la médula espinal.

Enfermedades desmielinizantes

La esclerosis múltiples (cap. 359) puede asumir inicialmente la forma de mielitis transversa aguda, sobre todo en personas con antepasados asiáticos o africanos. En sujetos de raza blanca, la esclerosis múltiple rara vez causa ATM (p. ej., mielitis transversa con signos bilaterales agudos), pero es causa frecuente de mielopatía parcial aguda. A diferencia de la ATM infecciosa y parainfecciosa, la ATM que acompaña a MS por lo común no presenta fiebre, erupciones ni otras manifestaciones de una infección previa. La neuromielitis óptica (enfermedad de Devic; cap. 359) es un síndrome desmielinizante vinculado con MS que inicialmente asume la forma de ATM vinculada con neuritis óptica; esta neuritis suele ser bilateral y anteceder o seguir, en cuestión de semanas o meses, a la mielitis. Un síndrome de neuromielitis óptica también acompaña al SLE (véase antes en este capítulo) y a otras enfermedades por mecanismos inmunitarios, y al síndrome antifosfolípidos.

Los hallazgos de la resonancia magnética observados en la ATM vinculada con MS consisten en edema e hinchazón leves de la médula y zonas difusas o multifocales de señales anormales en secuencias con tiempo de relajación T2, que a menudo abarcan varios segmentos medulares. En casos agudos se identifica intensificación por medio de contraste, que indica transgresión de la barrera hematoencefálica, que surge con la inflamación. Es importante practicar MRI encefálica para evaluar la posibilidad de que la mielitis constituya un ataque inicial de esclerosis múltiple. Los datos normales del estudio denotan que es pequeño el riesgo de evolución hasta llegar a MS (alrededor de 10% en cinco años); a diferencia de ello, detectar múltiples lesiones periventriculares brillantes con tiempo de relajación T2 denota un riesgo mayor de 50%. El LCR puede ser normal, pero más a menudo hay pleocitosis leve, y a veces se identifican varios cientos de mononucleares por microlitro. Los niveles de proteína en dicho líquido son normales o con un leve incremento; las bandas oligoclonales constituyen un signo variable pero, al aparecer, denota la presencia de esclerosis múltiple.

No se han hecho investigaciones adecuadas del tratamiento de ATM vinculada con MS. El tratamiento inicial más indicado es la administración intravenosa de 500 mg de metilprednisolona diariamente durante tres días, al que seguirá el uso de prednisona oral (1 mg/kg/día por varias semanas para disminuir poco a poco la dosis); cabe probar un ciclo de plasmaféresis si son ineficaces los glucocorticoides.

Mielitis transversa idiopática

En 25% de los casos de ATM, en promedio, no se identifica una causa primaria. Algunos más adelante presentarán síntomas adicionales de alguna enfermedad diseminada mediada por mecanismos inmunitarios como el SLE o un trastorno desmielinizante. En casos que se acompañan de inflamación (como la intensificación por medio de contraste de la lesión por MRI espinal o la pleocitosis en LCR), pero sin signos de infección, las opciones de primero y segundo grados son los glucocorticoides y la plasmaféresis como se haría si las causas fueran desmielinizantes (véase antes en este capítulo).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mielopatías crónicas

Mielopatía espondilítica

Esta mielopatía es una de las causas más notables de la dificultad en la locomoción en los ancianos. Los síntomas tempranos son dolor de cuello y hombro con rigidez; la compresión de las raíces nerviosas por parte de huesos y del exceso de partes blandas originan dolor radicular en las extremidades escapulares que suele seguir la distribución de C5 o C6. La compresión de la médula cervical produce paraparesia espástica de evolución lenta, a veces asimétrica y a menudo acompañada de paraparesias de pies y manos. El sentido de la vibración disminuye en las extremidades pélvicas y a veces hay un nivel sensitivo para la vibración en la mitad superior del tórax. En algunos casos, la tos o la maniobra de Valsalva (pujar) ocasiona debilidad de extremidades inferiores o dolor que irradia a brazos u hombros. Es frecuente observar pérdida sensitiva en dermatomas de las extremidades escapulares, atrofia de músculos intrínsecos de la mano, hiperreflexia tendinosa profunda en los miembros pélvicos y respuestas plantares extensoras. En casos avanzados, hay urgencia para la micción o incontinencia. El reflejo tendinoso en los brazos suele disminuir en algún nivel; el bíceps es el músculo más afectado (C5 a C6). Pueden predominar en casos particulares signos radiculares, mielopáticos o en combinación. Hay que pensar en la posibilidad de mielopatía espondilítica en casos de mielopatía cervical progresiva, parestesias de pies y manos o consunción muscular de las manos.

El diagnóstico se hace mejor por resonancia magnética. En las proyecciones axiles se identifica compresión extrínseca de la médula y en las secuencias con tiempo de relajación T2 se pueden advertir zonas de señales de alta intensidad dentro de la médula, muy junto al sitio de la compresión. El tratamiento definitivo comprende la corrección quirúrgica de la compresión. Se necesita a veces la laminectomía posterior o una vía de acceso anterior con extirpación del material discal que ha sobresalido. En casos leves puede ser útil el uso de un collar cervical. → ***La espondilosis cervical y enfermedades degenerativas similares de la columna se exponen en el capítulo 15.***

Malformaciones vasculares

Aunque poco frecuentes, estas lesiones tienen importancia porque representan una causa tratable de mielopatía progresiva. Las malformaciones arteriovenosas (*arteriovenous malformations*, AVM) suelen tener una localización posterior, dentro de la duramadre o sobre la superficie medular, a

mitad de la región dorsal o por debajo de este nivel. Afecta de modo característico a varones de edad media que sufren una mielopatía progresiva. La mielopatía puede empeorar de manera lenta o rápida, o puede tener períodos de aparente remisión con empeoramientos sobreañadidos que simulan una MS. Puede producirse también un deterioro agudo secundario a una hemorragia dentro de la médula espinal o en el espacio subaracnoideo. Inicialmente, la mayoría de los pacientes tiene síntomas sensitivos, motores y trastornos vesicales. A veces predomina el trastorno motor, produciendo una mezcla de signos de la neurona motora superior y de la inferior, simulando una esclerosis lateral amiotrófica (ALS). También es frecuente que haya dolor, tanto en forma de disestesias como de dolor radicular. Otros síntomas que sugieren una AVM son la claudicación intermitente (síntomas que aparecen con el ejercicio y remiten en reposo), o cambio de los síntomas con postura, menstruación o fiebre. Un síndrome muy poco frecuente de AVM es el que se manifiesta por una mielopatía dorsal progresiva, con paraparesia que evoluciona durante varias semanas o meses, y que se asocia a la presencia de vasos anormalmente gruesos y hialinizados (síndrome de Foix-Alajouanine).

A veces se perciben soplos raquídeos, pero hay que buscarlos en el reposo y el ejercicio. Muchas de las AVM se detectan por MRI de alta resolución con administración de medio de contraste (fig. 356-6). Un corto número de casos de AVM que no son detectados por MRI pueden ser visualizados por la mielografía por CT en la forma de vasos agrandados en la superficie de la médula. El diagnóstico definitivo obliga a practicar angiografía espinal selectiva, que permitirá delinear los vasos nutricios y la magnitud de la malformación. Habrá que pensar en la realización de angiografía espinal si es grande la sospecha de AVM sobre bases clínicas, incluso si no hay datos confirmatorios en la mielografía. La embolización con oclusión de los principales vasos nutricios puede estabilizar la situación en caso de un déficit neurológico progresivo o producir recuperación gradual.

FIGURA 356-6.



Malformación arteriovenosa. Imágenes sagitales de resonancia magnética de la médula espinal dorsal: T2 con espín-eco rápido (*izquierda*) e imagen en T1 poscontraste (*derecha*). En la imagen con tiempo de relajación T2 (*izquierda*) se observa una intensidad anormal alta en la parte central de la médula espinal (*puntas de flecha*). Numerosas emisiones puntiformes de flujo indentan las caras dorsal y ventral de la médula espinal (*flecha*). Éstas representan los plexos venosos anormalmente dilatados nutridos por una fístula arteriovenosa dural. Después de la administración de contraste (*derecha*), se ven múltiples imágenes venosas con refuerzo, de aspecto arrosariado (*flechas*) en las caras ventral y dorsal de la médula espinal dorsal, diagnósticas de una fístula arteriovenosa. Este paciente era un varón de 54 años de edad con antecedentes de paraparesia progresiva de cuatro años.

Mielopatías vinculadas con retrovirus

La mielopatía que ha sido vinculada con el ataque del virus linfotrópico de células T humano de tipo I (*human T cell lymphotropic virus type 1*, HTLV-I) llamada anteriormente paraparesia espástica tropical, tiene como manifestación inicial paraparesia espática de evolución lenta con trastornos variables de la función sensitiva y de la vejiga. De manera típica, la mielopatía denota la aparición de un nivel torácico. En promedio, la mitad de los pacientes tiene dorsalgia o dolor de extremidades inferiores. Los signos pueden ser asimétricos y a menudo no tienen un nivel sensitivo definido; el único signo en los brazos es la hiperreflexia. El cuadro comienza por lo común de manera insidiosa y el ritmo de evolución es variable, pero en casi todos los enfermos en término de 10 años del comienzo de su trastorno, se perdió la locomoción. El cuadro inicial mencionado puede simular MS progresiva primaria o AVM torácica. El diagnóstico se hace al demostrar el anticuerpo específico

contra HTLV-I en el suero, por la prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (ELISA), confirmada por radioinmunoprecipitación o el análisis Western de inmunoelectrotransferencia. No existe tratamiento eficaz, pero son útiles las medidas sintomáticas contra la espasticidad y los síntomas vesicales. ⇢ ***Las infecciones por HTLV-1 del sistema nervioso se exponen en el capítulo 173.***

También se observa en SIDA una mielopatía progresiva, que se caracteriza por la degeneración vacuolar de los fascículos posterior y lateral, que se parece a la degeneración combinada subaguda (véase más adelante en este capítulo).

Siringomielia

La siringomielia es una expansión cavitaria de la médula cervical, de ensanchamiento lento y originado en el desarrollo, que produce mielopatía progresiva. Las manifestaciones comienzan de manera insidiosa en la adolescencia o comienzos de la edad adulta, evolucionan de manera irregular y durante varios años pueden entrar en una etapa de detención espontánea; en casi todos los pacientes surge escoliosis cervicotorácica. Más de la mitad de los casos se acompaña de malformaciones de Chiari de tipo 1 en que las amígdalas cerebelosas sobresalen a través del agujero occipital y de ahí al conducto raquídeo del cuello. Los aspectos fisiopatológicos de la siringomielia son controvertidos. Es probable que haya alguna interferencia en la corriente normal del líquido cefalorraquídeo (LCR). Las cavitaciones adquiridas de la médula reciben también el nombre de *cavidades por siringomielia*; surgen después de traumatismos, mielitis, aracnoiditis crónica por tuberculosis y otras causas o tumores necróticos de la médula espinal.

El cuadro clásico inicial es el de un síndrome medular central con disociación de la pérdida sensitiva y debilidad arrefléxica en las extremidades superiores. El déficit sensitivo comprende pérdida de la sensación de dolor y temperatura, con indemnidad de la del tacto y la vibración, que está en forma "suspendida" en la nuca, los hombros y brazos en distribución en "capa o manto" o en las manos. En muchas ocasiones, el cuadro comienza de manera asimétrica con pérdida sensitiva unilateral en las manos, y quemaduras que no percibe la persona. La consunción muscular en la mitad inferior del cuello, los hombros, los brazos y las manos con reflejos asimétricos o ausentes traducen extensión de la cavidad a las astas anteriores. Al agrandarse la lesión, surgen espasticidad y debilidad de extremidades inferiores, disfunción vesical y rectal y en algunos casos un síndrome de Horner. Un dato adicional frecuente es la cifoescoliosis torácica. En algunos casos, la persona termina por mostrar insensibilidad facial y pérdida sensitiva al lesionarse el fascículo descendente del nervio trigémino (a nivel de C2 o por arriba). En el caso de la malformación de Chiari, es frecuente observar cefalea por tos y dolor en cuello, brazos y cara. La extensión de la siringomielia al bulbo, que es la llamada siringobulbia, puede asumir la forma inicial de parálisis del paladar o de las cuerdas vocales, disartria, nistagmo horizontal o vertical, mareos episódicos, debilidad de la lengua o estos dos últimos síntomas en conjunto.

Por medio de la resonancia magnética se identifican con exactitud las cavidades nacidas durante el

desarrollo o adquiridas y la mielomegalia acompañante (fig. 356-7). Es importante practicar MRI del encéfalo y toda la médula, para definir la extensión longitudinal completa de la siringomielia, estudiar las estructuras de la fosa posterior del cráneo y saber si existe hidrocefalia. Si no se detecta una malformación de Chiari habrá que practicar MRI con medio de contraste para buscar la intensificación anormal por algún tumor acompañante en la médula espinal.

FIGURA 356-7.



Resonancia magnética de una siringomielia asociada con una malformación de Chiari. Imagen sagital con tiempo de relajación T1 a nivel de la columna cervical y dorsal alta, que muestra un descenso de las amígdalas cerebelosas y del vermis por debajo del agujero occipital (*flechas negras*). Dentro de la médula cervical y dorsal, una recolección de líquido cefalorraquídeo dilata el conducto central (*flechas blancas*).

Tratamiento

El tratamiento suele ser insatisfactorio. La siringomielia que se asocia a herniación de las amígdalas se trata mediante descompresión de la fosa posterior, que suele llevarse a cabo generalmente mediante una craniectomía suboccipital, laminectomía cervical superior y la colocación de un injerto de duramadre. Si hay obstrucción de la salida del LCR del IV ventrículo, el flujo se puede

restablecer agrandando los orificios de salida. Si la cavidad es grande, algunos cirujanos recomiendan la descompresión directa del líquido de la cavidad, pero el beneficio que puede añadir esta técnica no está claro y conlleva morbilidad. En las malformaciones de Chiari, suele procederse primero a la derivación de la hidrocefalia antes que corregir la cavidad siringomiélica. La cirugía suele estabilizar el déficit neurológico; algunos pacientes consiguen incluso mejorar después de la cirugía. La siringomielia secundaria a un traumatismo o a una infección se trata mediante una técnica de descompresión y drenaje, en la cual se coloca una pequeña comunicación entre la cavidad siringomiélica y el espacio subaracnoideo. La siringomielia secundaria a un tumor de la médula espinal intramedular se trata mediante la resección del tumor si esto es posible; la descompresión de la cavidad quística puede producir una mejoría transitoria, pero son frecuentes las recurrencias.

Esclerosis múltiple

En la esclerosis múltiple (MS) es frecuente que se afecte la médula. Puede producirse de manera aguda, en forma de brote, en un paciente ya diagnosticado de MS, o ser la primera manifestación de la enfermedad (véase antes en este capítulo). La mielopatía progresiva crónica es la causa más frecuente de incapacidad tanto en la forma progresiva primaria como en la secundaria de MS. La afección suele ser asimétrica con signos de disfunción motora, sensitiva y vesical o intestinal. El diagnóstico se facilita cuando se identifican brotes anteriores de la enfermedad, que el paciente puede inicialmente no recordar; mediante la resonancia magnética, el estudio del LCR y los potenciales provocados, y por exclusión de otros padecimientos. El diagnóstico puede resultar especialmente difícil en los pacientes que sufren una forma progresiva primaria de MS. Conviene administrar interferón beta o acetato de glatiramer en individuos con recidivas coexistentes de esclerosis múltiple. → ***La esclerosis múltiple se expone en el capítulo 359.***

Degeneración combinada subaguda (carencia de vitamina B_{12})

Esta forma tratable de mielopatía se manifiesta por parestesias en las manos y en los pies, pérdida temprana de las sensibilidades vibratoria y posicional, y pérdida de fuerza con espasticidad y ataxia. Un dato diagnóstico importante es la arreflexia secundaria a una neuropatía periférica sobreañadida, que está presente en muchos casos. La atrofia óptica y la irritabilidad y otras alteraciones mentales pueden ser muy marcadas en los casos avanzados y en ocasiones representan los síntomas de presentación (locura megaloblástica). La mielopatía de la degeneración combinada subaguda suele ser difusa más que focal; los signos son casi siempre simétricos y reflejan la afección predominante de los fascículos posteriores y laterales de la médula, incluyendo el signo de Romberg. El diagnóstico se confirma mediante el hallazgo de una concentración sérica baja de vitamina B_{12}, concentraciones altas de homocisteína y ácido metilmalónico en casos dudosos y una prueba de Schilling positiva (cap. 61).

Tabes dorsal

Son raros los síndromes clásicos de tabes dorsal y sífilis meningovascular de la médula, pero hay

que pensar en su presencia e incluirlos en el diagnóstico diferencial de las mielopatías. Los síntomas más frecuentes de la tabes son los dolores lancinantes repetitivos y fugaces que afectan predominantemente los miembros pélvicos y con menor frecuencia el dorso, el tórax, el abdomen, los brazos y la cara. En la mitad de los enfermos, se observa ataxia de extremidades pélvicas y de la marcha, por la pérdida del sentido de la posición. En 15 a 30% de los pacientes aparecen parestesias, perturbaciones vesicales y dolor abdominal agudo con vómitos (crisis visceral). Los signos cardinales de la tabes son la arreflexia de extremidades pélvicas, disminución del sentido de la posición y la vibración, signo de Romberg, y en ambos lados, pupilas de Argyll Robertson, en el cual la pupila no se contrae con la luz pero reacciona con la acomodación. En la época actual, la polirradiculopatía de origen diabético se parece al cuadro de tabes.

Paraplejía espástica familiar

(cap. 353) Algunos casos de mielopatía progresiva tienen origen genético. Se han identificado más de 20 loci, que incluyen las formas autosómica dominante, autosómica recesiva y ligadas al X. El cuadro inicial en muchos pacientes incluye la espasticidad y la debilidad progresivas de las extremidades pélvicas; el síndrome suele ser simétrico, aunque no siempre. Por lo común faltan o son leves los signos y síntomas sensitivos. Puede haber trastornos de esfínteres. En algunas familias en que se conoce el cuadro como paraplejía espástica familiar "complicada", se observan signos neurológicos adicionales, como nistagmo, ataxia o atrofia óptica. El trastorno puede comenzar incluso desde el primer año de vida, o en la etapa intermedia de la vida adulta. Se han identificado las mutaciones que causan las formas diversas de la paraplejía espástica familiar (cuadro 353-3). No se cuenta con tratamiento alguno.

Adrenomieloneuropatía

Este trastorno ligado al cromosoma X es una variante de la adrenoleucodistrofia. Se manifiesta generalmente como una paraparesia espástica progresiva que comienza al principio de la edad adulta; algunos pacientes presentan también una neuropatía periférica de carácter leve. Los varones afectados suelen tener el antecedente de insuficiencia suprarrenal de comienzo en la infancia. Los casos poco frecuentes de mujeres heterocigotas pueden manifestarse también por una mielopatía de comienzo en la edad adulta. El diagnóstico se realiza habitualmente demostrando la presencia de concentraciones altas de ácidos grasos de cadena muy larga tanto en plasma como en los fibroblastos en cultivo. El gen causal, localizado en Xq17-28, codifica una proteína que interviene en el transporte de los peroxisomas. Si el paciente sufre insuficiencia suprarrenal, está indicada la terapia de restitución de esteroides. Se ha intentado el tratamiento mediante trasplante de médula ósea sin que haya demostrado una clara eficacia.

Otras mielopatías crónicas

La esclerosis lateral primaria (cap. 353) se caracteriza por la aparición de espasticidad y pérdida de fuerza progresivas, acompañadas generalmente de disartria y disfonía. La función sensitiva no se ve afectada. Esta enfermedad se parece a la ALS, pero no presenta datos de afección de la neurona

motora inferior. Las causas tóxicas de mielopatía crónica son: 1) el latirismo, debido a la ingestión de almortas que contienen la excitotoxina β-*N*-oxalilaminoalanina (BOAA), y que suele verse en los países subdesarrollados; y 2) la inhalación de óxido nitroso, que produce una mielopatía idéntica a la degeneración subaguda combinada. Como mencionamos, SLE (cap. 300), el síndrome de Sjögren (cap. 304) y el sarcoide (cap. 309) se han acompañado de mielopatía progresiva que puede abarcar la médula incluso sin manifestaciones de enfermedad diseminada franca. Entre las causas de origen neoplásico están la mielopatía paraneoplásica crónica (cap. 87) o la lesión posradiación (cap. 358); es probable que las metástasis a la médula sean más frecuentes que cualquiera de las dos entidades mencionadas. Por último, como ocurre en ATM, en algunas personas es imposible identificar en los comienzos la causa de la mielopatía crónica. El origen a menudo se identifica gracias a revaloraciones periódicas. → ***Las lesiones traumáticas de la médula espinal se exponen en el capítulo 357.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Rehabilitación médica de mielopatías

Las posibilidades de recuperación después de una lesión aguda de la médula espinal prácticamente desaparecen después de casi seis meses de ocurrida. En la actualidad no se cuenta con medios eficaces para estimular la reparación del tejido lesionado de la médula; entre las estrategias experimentales y promisorias están el uso de factores que influyen en la reinervación por parte de los axones de fascículos corticoespinales; injertos de nervios que "actúan a manera de puentes" y estimulan la reinervación en lesiones medulares, y la inyección local de citoblastos. La incapacidad que se asocia a una lesión medular irreversible viene determinada principalmente por el nivel de la lesión y por el grado, completo o incompleto, de alteración de la función (cuadro 356-4). Incluso las lesiones medulares cervicales altas pueden ser compatibles con una vida productiva. Los fines primordiales del tratamiento comprenden la creación de un plan de rehabilitación guiado por unas expectativas realistas, y el cuidado de las complicaciones neurológicas, médicas y psicológicas que suelen aparecer.

Cuadro 356-4. Función neurológica esperada después de las lesiones medulares completas

Nivel	Cuidados de uno mismo	Cambio de ubicación	Movilidad máxima
Tetraplejía alta (C1-C4)	Depende de otros; precisa respiración asistida	Depende de otros	Silla de ruedas motorizada
Tetraplejía baja (C5-C8)	Parcialmente independiente con equipamiento de adaptación	Puede ser dependiente o independiente	Puede utilizar una silla de ruedas manual, conducir un automóvil con equipamiento de adaptación
Paraplejía (por debajo de T1)	Independiente	Independiente	Camina distancias cortas con ayuda

Fuente: Adaptado con autorización de JF Ditunno, CS Formal: Chronic spinal cord injury. N Engl J Med 330:550, 1994.

Por lo regular, faltan muchos de los síntomas comunes propios de enfermedades médicas, en particular el dolor somático y el visceral, porque han sido destruidas las vías aferentes del dolor. La aparición de fiebre de origen desconocido, el empeoramiento de la espasticidad y el deterioro de la

función neurológica obligan a descartar rápidamente causas subyacentes como las infecciones, la tromboflebitis, o alguna alteración intraabdominal; es mucho más probable que éstas sean las causas de los procesos neurológicos primarios como la meningitis, la siringomielia secundaria o la aracnoiditis crónica. La pérdida de la termorregulación normal y la incapacidad para mantener una temperatura corporal normal pueden producir fiebre recurrente (*fiebre tetrapléjica*), aunque la mayor parte de los ataques de fiebre se deben a una infección de vías urinarias, del pulmón, de la piel o del hueso.

La disfunción vesical suele obedecer a una pérdida de la inervación supramedular del músculo detrusor de la pared de la vejiga y de la musculatura del esfínter. La espasticidad del músculo detrusor se trata con anticolinérgicos (oxibutinina, 2.5 a 5 mg cuatro veces al día) o con antidepresivos tricíclicos con propiedades anticolinérgicas (imipramina, 25 a 200 mg/día). La incapacidad del esfínter vesical para relajarse durante el vaciado de la vejiga (disinergia urinaria) puede tratarse con hidrocloruro de terazosina, un bloqueador adrenérgico alfa (1 a 2 mg tres o cuatro veces al día), con sondeo vesical intermitente o, si esto no es posible, mediante el uso de un colector de orina en forma de preservativo en los varones o de un sondeo permanente. Las opciones quirúrgicas incluyen la creación de una vejiga artificial, aislando un segmento de intestino que puede sondearse de modo intermitente (enterocitoplastia) o drenando continuamente a un colector externo (canalización de la orina). La arreflexia vesical producida por un choque medular agudo o por las lesiones del cono medular se debe tratar mediante sondeo vesical.

La parálisis vesical predispone al paciente a infecciones de vías urinarias. La bacteriuria secundaria a la colonización asintomática es muy frecuente y generalmente no precisa tratamiento. La profilaxis con antisépticos o antibióticos es tema de controversia. Las infecciones de vías urinarias pueden manifestarse sólo por la presencia de una orina maloliente o por un cambio en la característica miccional; la aparición de fiebre alta o de otros signos generales suele indicar la presencia de pielonefritis. En la mayoría de los pacientes son necesarias las dietas que favorecen el tránsito intestinal y la retirada de las heces impactadas, para asegurarse al menos una evacuación cada dos semanas y evitar la obstrucción o distensión del colon.

Las lesiones medulares cervicales altas producen una insuficiencia respiratoria mecánica de diverso grado que suele hacer necesaria la ventilación artificial. En los pacientes con una insuficiencia respiratoria incompleta es útil la fisioterapia respiratoria, y una coraza de presión negativa puede mejorar las atelectasias, sobre todo si la lesión principal está situada por debajo de C4. Con una insuficiencia respiratoria grave, la intubación traqueal seguida de traqueotomía, proporciona un acceso traqueal para la ventilación y la aspiración. La colocación de un marcapasos del nervio frénico puede ser útil en algunos pacientes con lesiones en C5 o superiores.

Los pacientes que sufren una lesión medular aguda corren un alto riesgo de presentar trombosis venosas y embolias pulmonares. Durante las dos primeras semanas, se recomienda el uso de medidas de compresión de la pantorrilla y anticoagulación con heparina (5 000 U por vía subcutánea cada 12 h) o warfarina (índice internacional normalizado [*international normalized ratio*,

INR], dos a tres). En los casos de una parálisis prolongada, la anticoagulación probablemente deba prolongarse durante tres meses.

La profilaxis de las úlceras por decúbito debe incluir cambios frecuentes de postura en la silla o la cama, el uso de colchones especiales, y el acolchado de las superficies donde suelen aparecer las úlceras por presión, como en la prominencia sacra y en los talones. El tratamiento oportuno de las úlceras mediante una cuidadosa limpieza, el desbridamiento quirúrgico o enzimático del tejido necrótico y el vendaje y drenaje apropiados, pueden prevenir la infección del tejido blando adyacente o del hueso.

La espasticidad (cap. 21) se puede tratar por medio de ejercicios de estiramiento para conservar la movilidad de las articulaciones. El tratamiento farmacológico es eficaz aunque puede disminuir la función, pues algunos pacientes se valen de su espasticidad como una ayuda para permanecer de pie, cambiar de sitio o caminar. El baclofén (15 a 240 mg/día en varias dosis) es el fármaco más eficaz; actúa facilitando la inhibición mediada por el ácido aminobutírico gamma (GABA) de los arcos reflejos motores. El diazepam actúa por un mecanismo similar y alivia los espasmos de las piernas que interrumpen el sueño (2 a 4 mg en el momento de acostarse). En los pacientes que no logran caminar puede utilizarse el dantroleno, un inhibidor muscular directo (25 a 100 mg cuatro veces al día), pero es potencialmente hepatotóxico. En los casos más graves, para controlar la espasticidad se precisa la administración, mediante una bomba implantada, de baclofén intratecal, las inyecciones de toxina botulínica o la rizotomía dorsal.

Puede surgir hiperreflexia paroxística impresionante del sistema autónomo, después de lesiones por arriba de la corriente simpática esplácnica mayor a nivel de T6. Los síntomas principales son cefalea, congestión facial y diaforesis por arriba del nivel de la lesión e hipertensión con bradicardia y taquicardia. El factor desencadenante, de manera típica, es un estímulo nocivo (p. ej., distensión de vejiga o recto, o una infección de vías urinarias o úlcera por decúbito), por debajo del nivel de la lesión medular. El tratamiento comprende eliminar los estímulos nocivos; en algunos pacientes son útiles los agentes de bloqueo ganglionar (mecamilamina, a razón de 2.5 a 5 mg) u otros antihipertensivos de acción breve.

La atención a los detalles mencionados permite que la persona viva más tiempo y lleve una vida productiva, en casos de mielopatía.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Aminoff MJ, Logue V: Clinical features of spinal vascular malformations. Brain 97:197, 1974 [PMID: 4373119]

Blaivas JG: Bladder function in the SCI patient. J Neurol Rehab 8:47, 1994

Byrne TN: Spinal cord compression from epidural metastases. N Engl J Med 327:614, 1992 [PMID: 1296600]

Chan CT, Gold WL: Intramedullary abscess of the spinal cord in the antibiotic era: Clinical features, microbial etiologies, trends in pathogenesis, and outcomes. Clin Infect Dis 27:619, 1998 [PMID: 9770164]

Choucair AK: Myelopathies in cancer patients: Incidence, presentation, diagnosis and management, part 1. Oncology 5:71, 1991 [PMID: 1831642]

Colachis SC: Autonomic hyperreflexia with spinal cord injury. J Am Paraplegia Soc 15(3):172, 1992

Cristante L, Herrmann H-D: Surgical management of intramedullary spinal cord tumors: Functional outcome and sources of morbidity. Neurosurgery 35:69, 1994 [PMID: 7936155]

Critchley E, Eisen A (eds): *Diseases of the Spinal Cord*. New York, Springer-Verlag, 1992

Darouiche RO et al: Bacterial spinal epidural abscess: Review of 43 cases and literature survey. Medicine 71:369, 1992 [PMID: 1359381]

de Seze J et al: Acute myelopathies: Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. Brain 124:1509, 2001

Ditunno JF, Formal CS: Chronic spinal cord injury. N Engl J Med 330:550, 1994 [PMID: 8302323]

Engstrom JW: HTLV-1 infection and the nervous system, in *Neurology and General Medicine*, MJ Aminoff (ed). New York, Churchill Livingstone, 1995

Fink JK et al: Autosomal dominant, familial spastic paraplegia, type I: Clinical and genetic analysis of a large North American family. Neurology 45:325, 1995 [PMID: 7854534]

Green D et al: Deep vein thrombosis in spinal cord injury: Summary and recommendations. Chest 102:633S, 1992

Hacking HG et al: Factors related to the outcome of inpatient rehabilitation in patients with neoplastic epidural spinal cord compression. Paraplegia 31:367, 1993 [PMID: 8336999]

Hazan J et al: Autosomal dominant familial spastic paraplegia is genetically heterogeneous and one locus maps to chromosome 14q. Nat Genet 5:163, 1993 [PMID: 8252041]

——— et al: Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. Nat Genet 23:296, 1999

Hlavin ML et al: Spinal epidural abscess: A ten-year perspective. Neurosurgery 27:177, 1990 [PMID: 2385333]

Jouet M et al: X-linked spastic paraplegia (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene. Nat Genet 7:402, 1994 [PMID: 7920659]

Kalb RG: Getting the spinal cord to think for itself. Arch Neurol 60:805, 2003 [PMID: 12810482]

Katz JD, Ropper AH: Progressive necrotic myelopathy: Clinical course in 9 patients. Arch Neurol 57:355, 2000 [PMID: 10714661]

Lehky TJ et al: Detection of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) tax RNA in the central nervous system of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients by in situ hybridization. Ann Neurol 37:167, 1995 [PMID: 7847858]

Liu LX: Spinal and cerebral schistosomiasis. Semin Neurol 13:189, 1993 [PMID: 8356354]

Milhorat TH et al: Chiari 1 malformation redefined: Clinical and radiologic findings for 364 symptomatic patients. Neurosurgery 44:1005, 1999 [PMID: 10232534]

National Institute of Disability and Rehabilitation Research Consensus Statement: The prevention and management of urinary tract infections among people with spinal cord injuries. J Am Paraplegia Soc 15(3):194, 1992

Oldfield EH et al: Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari 1 malformation of the cerebellar tonsils: Implications for diagnosis and treatment. J Neurosurg 80:3, 1994 [PMID: 8271018]

Samii M, Klekamp J: Surgical results of 100 intramedullary tumors in relation to accompanying syringomyelia. Neurosurgery 35:865, 1994 [PMID: 7838335]

Saugier-Veber P et al: X-linked spastic paraplegia and Pelizaeus-Merzbacher disease are allelic disorders at the proteolipid protein locus. Nat Genet 6:257, 1994 [PMID: 8012387]

Scott TF et al: Transverse myelitis: Comparison with spinal cord presentations of multiple sclerosis. Neurology 50:429, 1998 [PMID: 9484367]

Small JA, Sheridan PH: Research priorities for syringomyelia: A National Institute of Neurologic Disorders and Stroke workshop summary. Neurology 46:577, 1996 [PMID: 8614541]

Smyth MD, Peacock WH: The surgical treatment of spasticity. Muscle Nerve 23:153, 2000 [PMID: 10639605]

Transverse Myelitis Consortium Working Group: Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Neurology 59:499, 2002

Umbach I, Heilporn A: Review article: Post-spinal cord injury syringomyelia. Paraplegia 29:219, 1991 [PMID: 1870887]

Vits L et al: MASA syndrome is due to mutations in the neural cell adhesion gene L1CAM. Nat Genet 7:408, 1994 [PMID: 7920660]

Waxman SG: *Contemporary Neurology Series*, vol 33: *Spinal Cord Compression*. Philadelphia, Davis, 1990

Young RR, Woolsey RM: *Diagnosis and Management of Disorders of the Spinal Cord*. Philadelphia, Saunders, 1995

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Concusión y otras lesiones craneoencefálicas: introducción

Cada año en Estados Unidos se producen alrededor de 10 millones de lesiones craneoencefálicas y de ellas 20% tiene la gravedad suficiente como para lesionar el encéfalo. En varones menores de 35 años, la causa principal de fallecimiento son los accidentes, por lo común colisiones en vehículos motorizados, y más de 70% de ellos puede afectar y lesionar el cráneo y la cabeza. Además, las lesiones de poca intensidad en tal zona son tan frecuentes, que prácticamente a todos los médicos se les solicita que brinden cuidados inmediatos o que atiendan a enfermos que tienen diversas secuelas.

El personal médico que atiende a personas con lesiones craneoencefálicas debe saber que: 1) las lesiones de la columna suelen acompañarse de lesión craneoencefálica, y se tendrá gran cuidado de evitar la compresión de la médula espinal por inestabilidad de la columna vertebral; 2) un estado de intoxicación por drogas o alcohol es el acompañamiento importante de lesiones traumáticas del encéfalo, y cuando así convenga, se practicarán pruebas para detectar la presencia de ambos tóxicos, y 3) las lesiones generalizadas que incluyen estallamiento de vísceras abdominales pueden originar colapso vascular o disfunción respiratoria que obligan a brindar atención inmediata.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tipos de lesiones craneoencefálicas

Concusión

El término en cuestión denota la inconsciencia inmediata pero transitoria que se acompaña de un lapso breve de amnesia. Los pacientes pueden parecer aturdidos o señalan sentirse "conmocionados". Típicamente, el cuadro surge después de un impacto anterógrado no penetrante que origina desaceleración repentina del cráneo y desplazamiento del encéfalo, dentro de la caja ósea. La concusión intensa puede desencadenar algunos signos convulsivos o del sistema autónomo breves como palidez de la cara, bradicardia, lipotimia con hipotensión leve o reacción pupilar lenta, pero a breve plazo casi todos los sujetos recuperarán la normalidad de su sistema nervioso. Se piensa que el mecanismo de la inconsciencia en la concusión es la disfunción electrofisiológica transitoria del sistema de activación reticular en la porción superior del mesencéfalo causada por rotación de los hemisferios cerebrales alrededor del tallo encefálico relativamente fijo (cap. 257).

Después de la concusión, por lo general no se observan los cambios macroscópicos y microscópicos en el encéfalo, pero modificaciones bioquímicas y ultraestructurales como la depleción del trifosfato de adenosina (ATP) mitocondrial y la transgresión local de la barrera hematoencefálica sugieren la presencia de anormalidades pasajeras. Los signos de CT y MRI suelen ser normales; sin embargo, alrededor de 3% de los enfermos tiene hemorragia intracraneal de algún tipo.

La amnesia de la concusión surge típicamente en personas que, como mínimo, han pasado por lapsos breves de falta de reactividad, pero en raras ocasiones la conciencia no se pierde. La amnesia abarca desde el momento de lesiones de impacto leve (e inclusive lapsos anteriores), pero puede abarcar semanas previas (rara vez meses) en casos de traumatismos más intensos. En casi todas las situaciones, la magnitud de la amnesia retrógrada guarda relación con la intensidad de la lesión. La amnesia anterógrada en todos los casos suele ser breve y desaparece rápido en individuos alertas. La memoria reaparece de manera ordenada, y en primer lugar se recuperan los recuerdos más lejanos y después los más recientes, aunque a veces en casos graves hay zonas de amnesia. Se desconoce el mecanismo de la amnesia peritraumática. A veces hay amnesia histérica postraumática y hay que sospechar su presencia cuando surgen anormalidades inexplicables de la conducta, como recordar hechos que no se recuperarán al aplicar nuevas pruebas, sentimientos "extraños", olvidar el propio nombre o un déficit anterógrado persistente excesivo comparado con la magnitud de la lesión. → ***Para mayores comentarios respecto a la amnesia, consúltese el***

capítulo 23.

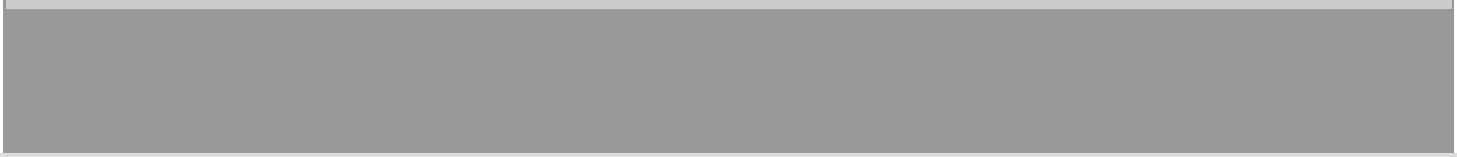
La lesión craneoencefálica única y sin complicaciones sólo en contadas ocasiones origina cambios neuroconductuales permanentes en personas que no tenían problemas psiquiátricos ni abuso de estupefacientes. Los problemas pequeños en la memoria y la concentración mencionados pudieran tener una correlación anatómica en las pequeñas lesiones por cizallamiento u otras microscópicas (véase más adelante en este capítulo).

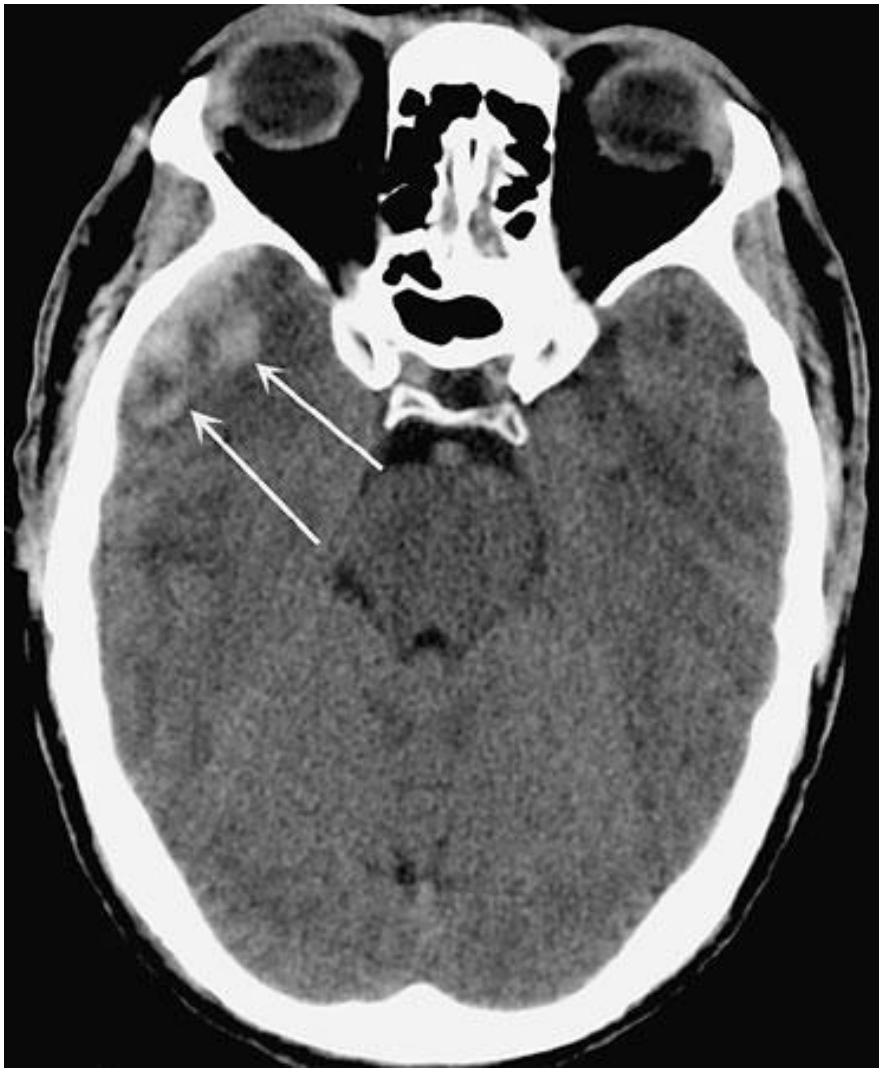
Contusión, hemorragia cerebral y lesiones axónicas por cizallamiento

La *contusión* o la equimosis superficial del encéfalo incluye grados variables de hemorragia petequial, edema y destrucción hística. Las contusiones y hemorragias profundas son consecuencia de la acción de fuerzas mecánicas que desplazan potentemente los hemisferios en relación con la caja craneal, al desacelerar el encéfalo contra la cara interna del cráneo, bajo el punto de impacto (lesión por golpe), o al retroceder el encéfalo en el área antipolar (lesión por contragolpe). El traumatismo con suficiente intensidad para originar inconsciencia duradera por lo común causa algún grado de contusión. El impacto de un objeto no penetrante, como sería contra el tablero de un automóvil o la caída hacia delante con el sujeto borracho, causa típicamente contusiones de las superficies orbitarias de los lóbulos frontales y las porciones anterior y basal de los lóbulos temporales. En el caso de la aplicación de fuerzas laterales, las contusiones están situadas en la convexidad lateral de los hemisferios. En ambos casos puede haber contusión por contragolpe en el lado contrario al del impacto. Los signos clínicos surgen con base en el sitio y la magnitud de la contusión; un cuadro bastante típico incluye hemiparesias, o "desviación preferente" de la mirada. Las contusiones grandes en ambos lados ocasionan coma con postura extensora. Las contusiones limitadas a los lóbulos frontales originan un estado abúlico-taciturno y las del lóbulo temporal un síndrome de agresividad, combatividad o delirio que se describe más adelante.

Los signos de las contusiones se identifican en tomografía computadorizada (CT) e imágenes por resonancia magnética (MRI), y en los comienzos asumen la forma de hiperdensidades no homogéneas en CT y de hiperintensidades, en MRI; los cambios de las señales reflejan zonas pequeñas dispersas de sangre cortical y subcortical y edema encefálico localizados (fig. 357-1); se detecta un grado moderado de hemorragia subaracnoidea que puede identificarse por los rastreos o por punción lumbar. En casos subagudos, las contusiones tienen una intensificación vecina por contraste, que a veces es tomada erróneamente por tumor o absceso. Las reacciones gliales y de macrófagos pueden ocasionar depresiones cicatrizales manchadas con hemosiderina en la superficie (*placas amarillas*) que son el punto de origen principal de la epilepsia postraumática.

FIGURA 357-1.





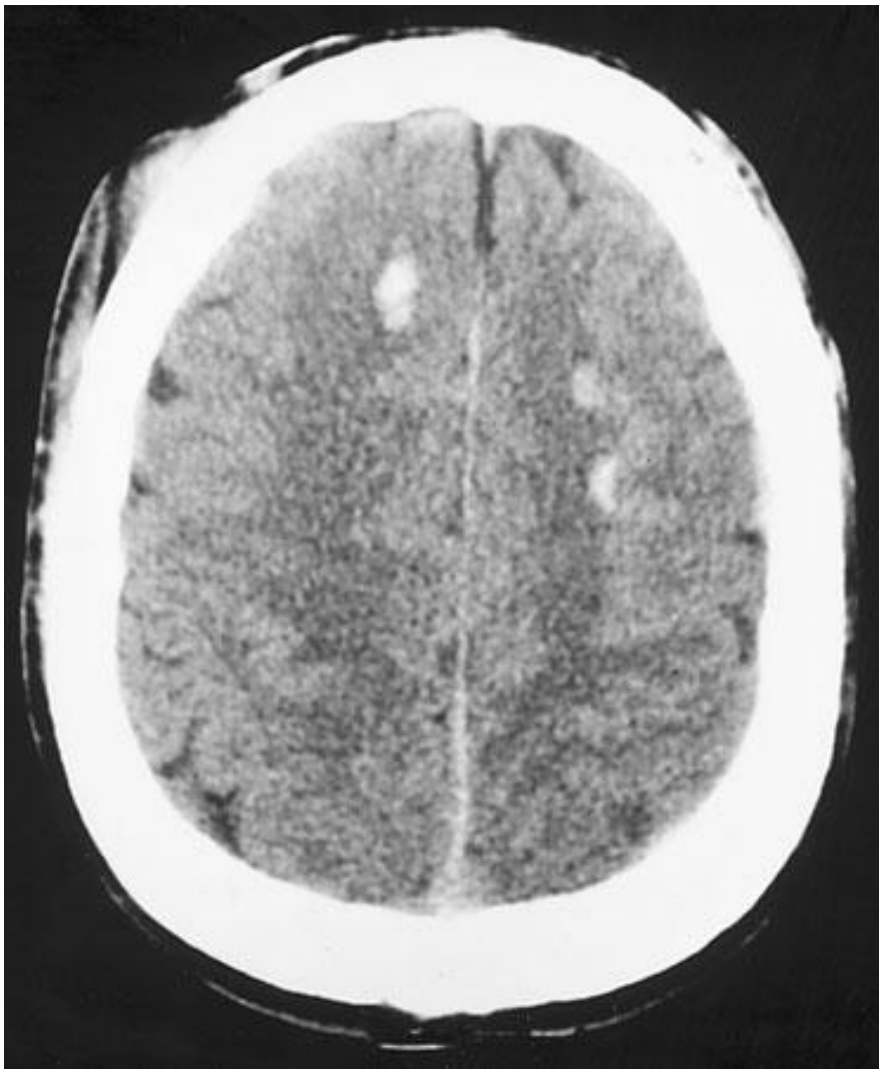
Contusión cerebral traumática. La tomografía sin medio de contraste señala una región hemorrágica hiperdensa en el lóbulo temporal en su porción anterior.

La torsión o las fuerzas de cizallamiento en el encéfalo pueden originar hematomas en ganglios basales y otras estructuras profundas, independientemente del daño superficial. Las grandes hemorragias únicas después de traumatismos de poca monta pueden ocasionar diátesis hemorrágica o amiloidosis cerebrovascular en el anciano. Por razones no explicadas, quizá no surjan las hemorragias cerebrales profundas antes de varios días de haber ocurrido el daño intenso. Por todo lo comentado, hay que investigar de inmediato por medio de tomografía computadorizada el deterioro neurológico repentino en un comatoso o el incremento súbito de la presión intracraneal (*intracranial pressure*, ICP).

Otro tipo de lesión de la sustancia blanca profunda es el corte o sección agudo y amplio de los axones en el momento del impacto. Uno de los signos más característicos son las zonas pequeñas de rotura hística en el cuerpo calloso y en la porción dorsolateral de la protuberancia. El daño axónico amplio en ambos hemisferios, estado llamado *lesión axónica difusa*, explica el coma persistente y el estado vegetativo, pero la causa a menudo son las pequeñas lesiones isquémicas-hemorrágicas en el mesencéfalo y el tálamo. La tomografía computadorizada visualiza sólo las graves lesiones por "cizallamiento" que contienen sangre, por lo común en el cuerpo calloso y el centro semioval (fig. 357-2); sin embargo, en término de días de la lesión, la resonancia magnética

identifica tales lesiones en toda la sustancia blanca si se utilizan secuencias de imagen especiales.

FIGURA 357-2.



Múltiples zonas pequeñas de hemorragia y des-organización hística en la sustancia blanca de los lóbulos frontales en CT sin medio de contraste. Al parecer reflejan un tipo extremo de "cizallamiento" axónico difuso que se observa en lesiones craneoencefálicas no penetrantes.

Fracturas del cráneo

Un golpe en el cráneo lo fractura si rebasa la tolerancia elástica de los huesos. Las lesiones intracraneales acompañan a 66% de las fracturas del cráneo, y la presencia de la pérdida de continuidad del hueso incrementa muchas veces las posibilidades de que en plano más profundo surja un hematoma subdural o epidural. En consecuencia, las fracturas son predominantemente "marcadoras" del sitio y la intensidad de la lesión; son también puertas para la penetración de bacterias (meningitis) o aire (neumocefalia) al líquido cefalorraquídeo (LCR) y para la fuga de él a través de la duramadre.

Las fracturas lineales que más a menudo se acompañan de hematomas subdurales o epidurales comprenden 80% de estas lesiones en el cráneo. Por lo común se orientan desde el punto del impacto, hacia la base del cráneo. Las fracturas de la base craneal suelen ser extensiones de fracturas vecinas en la convexidad craneal, pero pueden surgir de manera independiente, por las

fuerzas intensas que se ejercen en el piso de la fosa craneal media o del occipucio. Son paralelas al peñasco o al esfenoides, y se orientan hacia la silla turca y el surco etmoidal. A pesar de que muchas no presentan complicaciones, las fracturas de la base del cráneo pueden ocasionar fuga de líquido cefalorraquídeo, neumocefalia y fístulas cavernosas-carotídeas. La fractura de la base craneal también se manifiesta por signos como hemotímpano (sangre detrás de la membrana del tímpano), equimosis tardía en la apófisis mastoides (signo de Battle) o equimosis periorbitaria ("signo del mapache"). Las radiografías corrientes a veces no identifican las fracturas de la base craneal, razón por la cual hay que sospechar su presencia cuando aparezcan los signos clínicos mencionados. El LCR puede fugarse a través de la lámina cribosa o los senos vecinos y asume la forma del líquido que sale de las fosas nasales (rinorrea de LCR). La rinorrea persistente y la meningitis recurrente son indicaciones para emprender la reparación operatoria de la duramadre desgarrada, debajo del sitio de fractura. Suele ser difícil identificar el sitio exacto de la fuga, pero entre los métodos diagnósticos útiles están instilar un medio de contraste hidrosoluble en LCR y practicar después tomografía computadorizada con el paciente en diversas posiciones, y también la inyección de radionúclidos o fluoresceína en LCR, y valorar la captación de tales compuestos por medio de pequeñas torundas absorbentes en vías nasales. El sitio de la fuga intermitente rara vez se define y muchos casos muestran resolución espontánea. Las fracturas de la silla turca, incluso las que se acompañan de grave disfunción neuroendocrina, a veces no se manifiestan en las radiografías u otras técnicas. Las fracturas del dorso de la silla pueden ocasionar parálisis de los pares craneales VI o VII o daño del nervio óptico. El nivel hidroaéreo en el seno esfenoidal sugiere fractura del piso de la silla turca.

Las fracturas del peñasco, especialmente las que siguen el eje longitudinal del hueso, pueden acompañarse de parálisis facial, rotura de los huesecillos del oído y otorrea de LCR. Las fracturas transversas de dicha porción del temporal son menos frecuentes; casi siempre lesionan el caracol o los laberintos y a menudo el nervio facial. La salida de sangre desde el oído suele provenir de alguna abrasión local del conducto auditivo externo, pero también puede provenir de una fractura del peñasco.

Las fracturas del hueso frontal suelen mostrar hundimiento que abarca los senos frontales y paranasales y las órbitas; si hay daño o rotura de los filamentos olfatorios en la lámina cribosa puede surgir anosmia permanente. Las fracturas craneales con hundimiento típicamente son abiertas, pero a menudo no generan síntomas del sistema nervioso, porque la energía del impacto es disipada en la rotura del hueso; sin embargo, algunas se acompañan de contusiones encefálicas y signos neurológicos focales, causados por daño de la corteza subyacente. Para evitar infecciones, es necesario el desbridamiento inmediato y la exploración de dicho tipo de fracturas.

Lesiones de pares craneales

Los pares craneales que tienen la mayor posibilidad de ser lesionados en el traumatismo craneoencefálico incluyen: olfatorio, óptico, motor ocular común y patético; la primera y la segunda

ramas del trigémino y los nervios facial y auditivo. En alrededor de 10% de sujetos con graves lesiones craneoencefálicas, en particular después de caídas contra el occipucio, surgen anosmia y ageusia (en realidad pérdida de la percepción de sabores aromáticos, aunque no se pierden los sabores elementales); la secuela en cuestión es consecuencia del desplazamiento del encéfalo y el corte perpendicular de los filamentos del nervio olfatorio y puede surgir incluso sin que haya fracturas. La norma es la recuperación y la hiposmia residual, pero si persiste la anosmia bilateral varios meses, el pronóstico es insatisfactorio. Las lesiones parciales del nervio óptico por un traumatismo no penetrante ocasionan visión borrosa, escotomas centrales o paracentrales o defectos sectoriales campimétricos. La lesión orbitaria directa puede ocasionar visión borrosa por breve tiempo respecto a objetos cercanos y parálisis pupilar por iridoplejía reversible. La diplopía limitada a la mirada descendente y que se corrige al alejar por flexión la cabeza en relación al ojo afectado denota lesión del nervio patético. Surge como un problema aislado después de lesiones de poca intensidad y a veces aparece con un retraso de varios días. La lesión directa del nervio facial por fractura de base de cráneo se manifiesta de inmediato en 3% de las lesiones graves; también puede tardar cinco a siete días en aparecer. Las fracturas en el peñasco, sobre todo las de tipo transverso poco comunes, pueden también originar tal lesión. La parálisis facial tardía, de mecanismo desconocido, tiene un pronóstico satisfactorio. La lesión del VIII par craneal por fractura del peñasco ocasiona hipoacusia, vértigo y nistagmo inmediatamente después de acaecida. La sordera por lesión nerviosa debe diferenciarse de la causada por rotura de la membrana del tímpano, de sangre en el oído medio o rotura de los huesecillos por fractura a través del oído medio. Junto con la concusión coclear directa se advierte desaparición de la captación de sonidos de tono alto.

Convulsiones

Las *convulsiones*, como dato sorprendente, son poco comunes inmediatamente después de una lesión craneoencefálica, pero a veces se advierte un lapso breve de posturas extensoras tónicas o unos cuantos movimientos clónicos de las extremidades exactamente después del momento del impacto. Sin embargo, las cicatrices de la superficie de la corteza encefálica que surgen después de contusiones son focos muy epileptógenos y más tarde originarán convulsiones incluso después de muchos años (cap. 348). La gravedad de la lesión es el elemento que rige el riesgo de que ocurrirán convulsiones en lo futuro. Se ha estimado que 17% de personas con contusión encefálica, hematoma subdural e inconsciencia duradera terminará por mostrar un cuadro convulsivo y que este riesgo persiste por tiempo indefinido, en tanto que el riesgo es sólo de 2% después de una lesión de poca intensidad. La mayor parte de las convulsiones en este último grupo aparecen en término de cinco años de la lesión.

Hematomas subdural y epidural

Las hemorragias debajo de la duramadre (durales), o entre la duramadre y el cráneo (epidurales) pueden provenir de contusiones y otras lesiones, al grado que es difícil precisar su contribución relativa al cuadro clínico. Sin embargo, los hematomas subdural y epidural muy a menudo aparecen

como única manifestación de daño, y cada una posee signos clínicos y radiográficos característicos. El efecto de masa expansiva y la hipertensión intracraneal causada por las hemorragias pueden ser letales, razón por la que es indispensable identificar de inmediato por medio de CT o MRI la pérdida hemática, y evacuar la sangre cuando se considere adecuado.

Hematoma subdural agudo

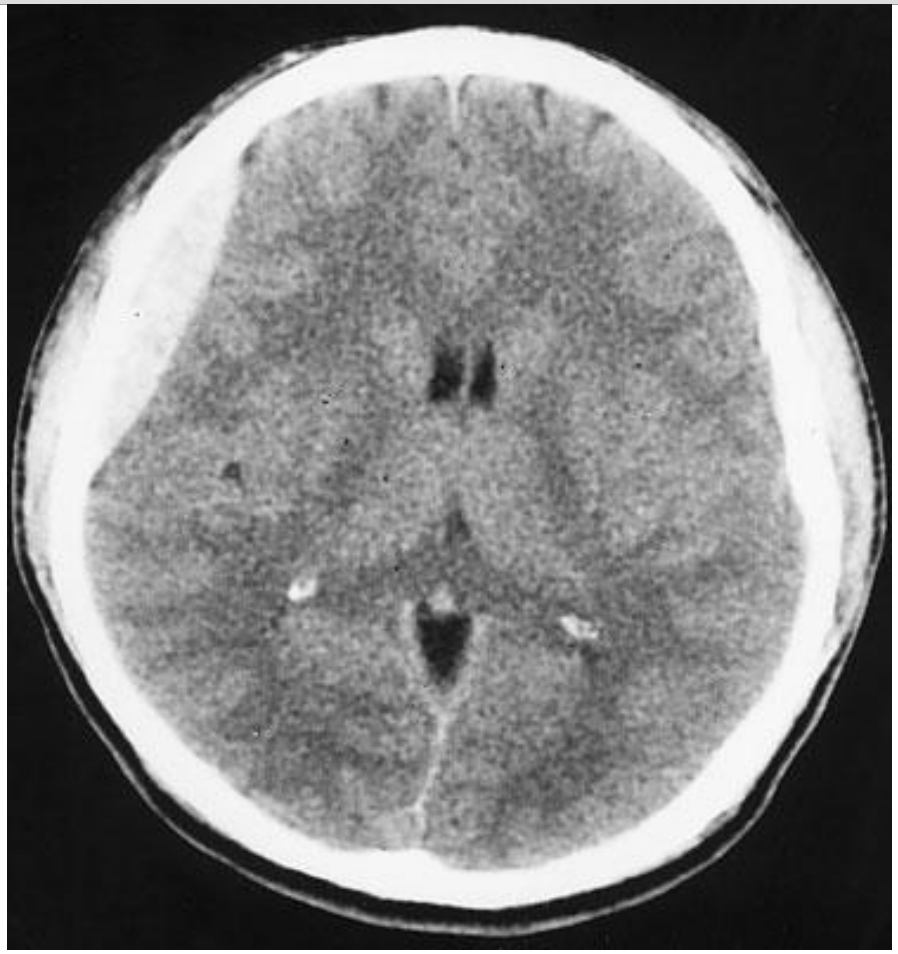
Estas lesiones generan síntomas, minutos u horas después de ocurridas. Se sabe que incluso 33% de los lesionados tiene un intervalo lúcido antes de caer en coma, pero desde el momento de la lesión, muchos están somnolientos o comatosos. No se necesita un traumatismo craneal directo para que aparezca hemorragia subdural aguda; bastan las solas fuerzas de aceleración como el movimiento en latigazo, sobre todo en los ancianos y en quienes ingieren anticoagulantes. A menudo se identifica cefalea unilateral y moderada midriasis en el mismo lado, aunque no invariablemente. Los signos que denotan la presencia de hematomas de mayor magnitud son el estupor o el coma, una hemiparesia o midriasis unilateral. En el individuo que se deteriora de manera intensa y a breve plazo, con disminución de su nivel de alerta y con midriasis, conviene hacer orificios de trépano para drenaje o una craneotomía de urgencia. Los pequeños hematomas subdurales pueden ser asintomáticos y a menudo no necesitan ser evacuados. Días o semanas después de la lesión puede surgir un síndrome subagudo por un hematoma subdural que incluye somnolencia, cefalea, confusión o hemiparesia leve; se observa en alcohólicos y en ancianos. La imagen de los hematomas subdurales es de cúmulos semilunares sobre la convexidad del hemisferio encefálico, situado sobre la región frontotemporal, con menor frecuencia en la fosa media inferior o en los polos occipitales (fig. 357-3).

FIGURA 357-3.



Hematoma subdural agudo observado en CT sin medio de contraste. El coágulo hiperdenso tiene un borde irregular con el encéfalo y origina mayor desplazamiento horizontal (efecto de masa) del que cabría esperar de su espesor o volumen. El efecto de masa desproporcionado es consecuencia de la extensión grande rostral-caudal de estos hematomas. Comparar con la figura 357-4.

FIGURA 357-4.



Hematoma epidural agudo. La duramadre firmemente adherida se desprende de la tabla interna del cráneo, de modo que se produce una hemorragia característica de contornos lenticulares en CT. Por lo común, los hematomas epidurales son causados por rotura de la arteria meníngea media después de fractura del hueso temporal.

Son menos frecuentes los hematomas en la zona interhemisférica, en la fosa posterior o en ambas convexidades y son difíciles de diagnosticar sobre bases clínicas, aunque es posible identificar somnolencia y los signos que corresponden a cada región (cap. 23). Los grandes hematomas provienen sobre todo de venas rotas, aunque a menudo se detectan otros sitios de hemorragia arterial, unos cuantos hematomas de gran tamaño si se exploran quirúrgicamente provienen de manera exclusiva de alguna arteria.

Hematoma epidural

(fig. 357-4) Estos hematomas evolucionan con mayor rapidez que los subdurales, y en consecuencia, son más "traicioneros". Aparecen incluso en 10% de los casos de lesión craneoencefálica grave, y con menor frecuencia se acompañan de daño de la corteza encefálica subyacente, en comparación con los hematomas subdurales. Al ser atendidos por primera vez, muchos de los pacientes están inconscientes. El signo más característico de la hemorragia epidural es un "intervalo lúcido" de minutos u horas antes de entrar la víctima en coma, aunque no es muy frecuente, y la hemorragia epidural no es la única causa de esta sucesión cronológica de hechos.

Hematoma subdural crónico

El antecedente de traumatismo es inconstante, pues 20 a 30% de los enfermos no recuerdan haber

sufrido la lesión craneoencefálica, sobre todo los ancianos y los que tienen diátesis hemorrágica. La lesión causal puede ser insignificante y fácilmente se le olvida porque ocurrió mucho tiempo atrás. La cefalalgia (frecuente aunque no invariable), la lentitud de ideas, los cambios de la personalidad, alguna convulsión o la hemiparesia leve surgen semanas o meses después. La cefalea puede mostrar fluctuaciones en su intensidad y a veces cambia con la posición. Muchos hematomas subdurales crónicos son bilaterales y ocasionan síndromes clínicos desconcertantes. La primera impresión clínica es la de un accidente cerebrovascular, un tumor encefálico, intoxicación por drogas o fármacos, depresión o un cuadro demencial, porque algunos signos como somnolencia, falta de atención e incoherencia ideatoria son más notables que los signos focales como la hemiparesia. Las personas con hematomas subdurales bilaterales pequeños no detectados al parecer toleran de manera inadecuada operaciones, anestesia y fármacos que deprimen el sistema nervioso, y por largos períodos luego de la operación permanecen somnolientos o con confusión. A veces un hematoma crónico origina lapsos breves de hemiparesia o afasia idénticas a las que originan los ataques isquémicos transitorios.

Los signos radiográficos del cráneo suelen ser normales, excepto el desplazamiento de la glándula pineal calcificada hacia un lado o una fractura ocasional inesperada. En casos de vieja fecha se identifica la calcificación irregular de las membranas (meninges) que rodean al hematoma. La tomografía computadorizada hecha poco después de la lesión (sin medio de contraste) señala una masa de poca densidad sobre la convexidad del hemisferio (fig. 357-5), pero dos a seis semanas después de la hemorragia inicial el cúmulo de sangre tiene aspecto isodenso en comparación con el encéfalo vecino. A veces no se detectan los hematomas crónicos bilaterales porque no hay desplazamiento hístico hacia los lados, circunstancia sugerida por una tomografía computadorizada "hipernormal" en que hay plétora de los surcos corticales y ventrículos pequeños en el anciano. La CT con medio de contraste indica la presencia de una cápsula fibrosa vascular alrededor de la hemorragia. Mediante MRI se puede identificar con fiabilidad un hematoma subagudo o crónico. Los hematomas subdurales crónicos se expanden a veces poco a poco y se asemejan en sus signos clínicos a los tumores del encéfalo.

FIGURA 357-5.



Tomografía computadorizada de hematomas subdurales bilaterales crónicos con tiempos de evolución diferentes. Los cúmulos comenzaron en la forma de hematomas agudos y se han vuelto hipodensos en comparación con el encéfalo vecino después del lapso en el cual fueron isodensos y difíciles de identificar. El cúmulo de la izquierda, recién formado, incluye algunas zonas de sangre en fase de resolución (*flechas*).

La observación clínica y la práctica seriada de estudios de imagen son medidas razonables en sujetos con pocos síntomas y pequeños cúmulos subdurales crónicos. En algunos hematomas de mayor tamaño, basta la administración de glucocorticoides solos, pero se obtienen mejores resultados con la evacuación quirúrgica. Las membranas fibrosas que proliferan desde la duramadre y encapsulan la región necesitan ser extirpadas quirúrgicamente para evitar que se repita la acumulación de líquido. Los hematomas pequeños se resorben en gran medida y dejan sólo membranas "organizadas".

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndromes clínicos y tratamiento de las lesiones craneoencefálicas

Lesiones leves

La persona que está totalmente alerta y atenta después de una lesión craneoencefálica, pero que muestra uno o más síntomas de cefalea, lipotimia, náuseas, una crisis aislada de vómitos, dificultad en la concentración o visión borrosa leve, tiene un pronóstico satisfactorio y pocas posibilidades de mostrar deterioro ulterior. Los pacientes a menudo sufrieron una concusión y cabe esperar que tengan un período breve de amnesia. Los niños y los adultos jóvenes presentan con facilidad somnolencia, vómitos e irritabilidad, cuadro que a veces surge horas después de lesiones al parecer de poca monta. A veces, minutos o una hora luego de la lesión acaece el síncope vasovagal y ocasiona preocupación innecesaria. La cefalea constante, generalizada o frontal es frecuente días después del traumatismo; puede ser jaquecosa (pulsátil y hemicraneal). Transcurridas algunas horas de observación, los pacientes pueden retornar a su hogar acompañadas de otra persona, y conviene que sean observadas por un pariente o amigo. Casi todos los individuos con el síndrome mencionado no tienen fractura de cráneo, según los signos radiográficos, ni hemorragia detectable por CT. Por tal razón, la decisión de practicar ambos estudios depende en gran medida en los signos clínicos que sugieren que el impacto fue muy intenso (como concusión duradera, hematoma periorbitario o mastoideo, vómitos repetitivos y fractura manifiesta), de la gravedad de otras lesiones en otras zonas y del grado de vigilancia que cabe anticipar en el hogar. La cefalea intensa y los vómitos persistentes y repetidos en un sujeto con un estado de alerta normal y sin signos neurológicos focales por lo común son benignos, pero es importante practicar estudios radiográficos y está justificado observarlo en el hospital.

Lesión de intensidad intermedia

Las víctimas que no están comatosas pero que de manera persistente muestran confusión, cambios conductuales, nivel subnormal de alerta, mareos extraordinarios o signos neurológicos focales, como hemiparesias, deben ser internados en un hospital e inmediatamente se les practicará tomografía computadorizada. Por lo común se detecta una contusión o un hematoma. Los síndromes clínicos más frecuentes en este grupo, además de que después de la concusión hay somnolencia, cefaleas, mareos y vómitos, incluyen: 1) delirio con aversión a ser explorado o cambiado de sitio, habla "expletiva" y resistencia si se le perturba (contusiones del lóbulo temporal anterior); 2) un estado psíquico lento, falto de interés y quieto (abulia) con poca expresión facial e

irascibilidad (contusiones en los lóbulos frontal inferior y frontopolar); 3) un déficit focal como afasia o hemiparesia leve (por hematoma subdural o contusión en la convexidad o, con menor frecuencia [aunque a menudo no se le detecta], disección de la arteria carótida); 4) confusión con falta de atención, realización inadecuada de tareas psíquicas sencillas y orientación fluctuante o moderadamente errónea (situación que surge en algunos tipos de lesiones que incluyen las dos descritas antes y también en el caso de contusiones del lóbulo frontal medial y hematoma subdural interhemisférico); 5) vómitos, nistagmo, somnolencia e inestabilidad repetitivos (por lo general por concusión laberíntica, pero a veces por hematoma subdural en la fosa posterior o disección de la arteria vertebral), y 6) diabetes insípida (daño de la eminencia media o del infundíbulo hipofisario). *Es importante insistir en que las lesiones de grado intermedio suelen complicarse por la intoxicación con drogas o alcohol.*

Se necesita observación clínica para detectar intensificación de la somnolencia, cambios en el perfil respiratorio o midriasis, y asegurar la restricción de agua libre (salvo que haya diabetes insípida). Muchos pacientes dentro de esta categoría mejoran en término de días. En la primera semana, es frecuente que surjan fluctuaciones del estado de alerta, la memoria y otras funciones cognitivas y también aparecen irascibilidad o agitación. Los cambios conductuales empeoran por la noche, como ocurre con otras encefalopatías, y se pueden combatir con dosis pequeñas de antipsicóticos. Semanas o meses después de la lesión se normalizan (a veces de modo sorprendentemente repentino) las anormalidades sutiles de la atención, el intelecto, la espontaneidad y la memoria; los problemas persistentes en las funciones cognitivas se exponen más adelante.

Lesión grave

La persona que está en coma desde el comienzo, necesita atención neurológica inmediata y medidas de reanimación. Después de intubarla, y emprender medidas que eviten la deformación de la columna cervical, se valoran la profundidad del coma, el diámetro y reactividad pupilares, los movimientos de extremidades y las respuestas de Babinski. Tan pronto lo permitan las funciones vitales y los signos radiográficos en la columna cervical después de haber practicado CT, habrá que transportar a la víctima a una unidad de cuidados intensivos en que se pueda vigilar de manera seriada su presión intracraneal y en que se puedan tratar las complicaciones generalizadas que surgen después de lesión encefálica grave. Detectar un hematoma epidural o subdural o una gran hemorragia intracerebral es indicación para la práctica inmediata de una operación y la descompresión intracraneal en personas que por lo demás pueden ser salvadas. ⇢ ***El tratamiento de la hipertensión intracraneal se expone en el capítulo 258.***

Pronóstico

En la lesión craneoencefálica grave, se ha observado que algunos de los signos que permiten predecir de manera aproximada los resultados son la abertura de párpados (ojos), la mejor respuesta motora de las extremidades y la generación de palabras; se resumen con el uso de la "escala de coma de Glasgow" (cuadro 357-1). Más de 85% de las víctimas con puntuaciones

"agregadas" de tres o cuatro puntos fallece en término de 24 h. Sin embargo, algunos pacientes con puntuaciones un poco mayores y un mal pronóstico inicial, que incluye respuestas fotomotoras pupilares escasas o inclusive ausentes, viven, y sugiere que está justificada en muchas víctimas una estrategia intensiva inicial. Los individuos menores de 20 años, en particular los niños, pueden tener una recuperación extraordinaria después de mostrar signos neurológicos tempranos graves. En un gran estudio de lesiones craneoencefálicas graves, 55% de los niños tuvo resultados satisfactorios al año, en comparación con 21% de los adultos. Entre los factores que conllevan un mal pronóstico están ancianidad, hipertensión intracraneal, hipoxia e hipotensión y signos de CT de compresión de las cisternas que rodean el tallo encefálico, y desplazamiento de las estructuras en la línea media, hacia los lados. La evacuación tardía de grandes hemorragias intracerebrales conlleva mal pronóstico. El estado de portador de alelo de apolipoproteína E-4 también se identifica con la recuperación insatisfactoria después de lesiones traumáticas del encéfalo.

Cuadro 357-1. Escala de coma de Glasgow en caso de lesión craneoencefálica

Abertura de ojos (E)		Respuesta verbal (V)	
Espontánea	4	Persona orientada	5
Después de una voz intensa	3	Víctima confusa y desorientada	4
A un estímulo doloroso	2	Emite palabras inapropiadas	3
Ninguna	1	Emite sonidos incomprensibles	2
Mejor respuesta motora (M)		Ninguna	1
La víctima obedece	6		
Hay localización	5		
Retira la extremidad (flexión)	4		
Postura en flexión anormal	3		
Postura en extensión	2		
Ninguna	1		

Nota: Puntuación de coma = E + M + V. Las víctimas con una puntuación de 3 o 4 tienen 85% de posibilidades de fallecer o quedar en estado vegetativo, en tanto que las puntuaciones mayores de 11 indican que existen sólo 5 a 10% de probabilidades de muerte o estado vegetativo y 85% de posibilidades de quedar con discapacidad moderada o que la recuperación sea satisfactoria. Las puntuaciones intermedias corresponden a posibilidades proporcionales de recuperación. E, abertura de ojos (*eye opening*).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome ulterior a concusión

Se ha investigado la participación de una base estructural de la inestabilidad nerviosa postraumática llamada *síndrome posconcusional*, que incluye fatiga, mareos, cefalea y dificultad para la concentración psíquica, después de lesiones leves o moderadas. En muchas situaciones es difícil diferenciar tal cuadro, de la astenia y la depresión. Con base, en gran medida, en modelos de experimentación algunos investigadores piensan que los síntomas cognitivos son producidos por sutiles lesiones de "cizallamiento" de axones o algunas alteraciones bioquímicas no identificadas incluso si en los estudios de imagen del encéfalo, potenciales evocados y electroencefalograma los datos son normales. En el caso de traumatismo moderado o intenso, indudablemente surgen y, a veces son graves, cambios neuropsicológicos como dificultad en la atención, en la memoria y otros déficit cognitivos, pero muchos déficit identificados y en las pruebas formales no son importantes para las funciones globales diarias del individuo. Las puntuaciones de los estudios tienden a mejorar rápido en los primeros seis meses de ocurrida la lesión y después lo hacen con mayor lentitud durante años.

El tratamiento de los síntomas que componen el síndrome posconcusional obliga en primer término a seguir una estrategia sintomática para identificar y tratar la depresión y la astenia, la falta de sueño, la ansiedad, las cefaleas persistentes y los mareos. A menudo, todo lo que se necesita es la tranquilización verbal y el tratamiento orientado a la depresión ansiosa y los problemas del sueño. Se tratará de no utilizar por largo tiempo fármacos que producen dependencia. Son útiles, si el problema principal es el mareo, ejercicios vestibulares (cap. 26) y dosis pequeñas de supresores vestibulares como el fenergan. La persona que después de una lesión leve o moderada señala tener dificultades con la memoria o con tareas cognitivas más complejas en sus labores, también puede ser tranquilizada verbalmente al señalarle que los problemas que tiene suelen mejorar en seis a 12 meses. En este grupo es útil practicar pruebas neuropsicológicas "particularizadas" seriales y cuantificadas para ajustar el entorno laboral a la capacidad actual del individuo y corroborar su mejoría. No se sabe si los ejercicios de la función cognitiva son útiles, pero sin duda para algunos pacientes lo son. Las personas que han tenido gran energía y actividades son las que mejor se recuperan. En caso de síntomas persistentes, existe la posibilidad de simulación. Los médicos deben saber que los síntomas tienden a persistir si el litigio nacido de la lesión es duradero.

En caso de no contar con datos adecuados, el "sentido común" se utilizará para decidir si un deportista que ha sufrido una concusión debe reanudar sus actividades profesionales. En términos

generales, es recomendable no realizar deportes de contacto durante varios días (como mínimo) o semanas luego de una segunda concusión, o si han persistido síntomas neurológicos por largo tiempo (cuadro 357-2). Las directrices anteriores tienen como fin evitar que surja una complicación muy rara de la lesión craneoencefálica recurrente, llamada *síndrome del segundo impacto*, en que después de una pequeña lesión cefálica que se sobreañade a una concusión reciente surge edema cerebral devastador. Hay algunos datos de que las concusiones repetitivas en jugadores de fútbol americano y soccer se acompañan de déficit cognitivos leves pero acumulativos.

Cuadro 357-2. Directrices para el tratamiento de la concusión en deportistas

SEVERIDAD DE LA CONCUSIÓN
Grado 1: confusión transitoria, no hay inconsciencia (LOC) y los síntomas muestran resolución en 15 min
Grado 2: confusión transitoria, no hay inconsciencia, pero persisten más de 15 min los síntomas de concusión o las anormalidades del estado psíquico
Grado 3: cualquier tipo de inconsciencia, breve (segundos) o duradera (minutos)
EVALUACIÓN INMEDIATA
1. Valoración del estado psíquico
a. Orientación: tiempo, sitio, persona, circunstancias de la lesión
b. Concentración: señalamiento retrógrado de dígitos, y señalar en orden inverso los meses del año
c. Memoria: nombres de equipos deportivos, detalles de las competencias, hechos recientes, recordar tres palabras y objetos al minuto cero y a los 5 min
2. Pruebas de tocar con la yema del dedo la punta de la nariz, con los ojos abiertos y también con los ojos cerrados
3. Simetría y reacción pupilar
4. Signos de Romberg y marcha en tándem
5. Estudios de estimulación: sprint de 35 m, 5 "lagartijas", 5 sentadillas, 5 flexiones de rodillas (la aparición de mareos, cefaleas u otros síntomas se considera como anormal)
DIRECTRICES DE Tratamiento
Grado 1: Apartar al deportista de la competencia. Examinar inmediatamente y a intervalos de 5 min. Puede reintegrarse al juego si en término de 15 min no hay síntomas en la exploración. La concusión de segundo grado 1 elimina durante una semana al jugador, y su reintegro al equipo depende de la evaluación neurológica normal en el reposo y con el ejercicio.
Grado 2: Separar al deportista de cualquier competencia, como mínimo una semana. Explorarlo a intervalos frecuentes, en actividades complementarias. Al día siguiente, practicar un examen neurológico formal. Si la cefalea u otros síntomas persisten una semana o más, está indicada la práctica de CT o MRI. Después que durante una semana el deportista estuvo totalmente asintomático, se repetirá la evaluación neurológica en el reposo y con el ejercicio antes que se le permita reanudar sus actividades deportivas. La concusión de segundos grado 2 elimina al jugador durante dos semanas como mínimo, luego de la resolución completa de los síntomas.

Grado 3: Transporte por ambulancia al departamento de urgencias si aún está inconsciente o presenta signos preocupantes; puede estar indicada la estabilización de la columna cervical. Los datos de la exploración neurológica y, si están indicadas, CT o MRI orientarán en el tratamiento ulterior. Está indicada la hospitalización si aparecen signos de anormalidades o sigue siendo anormal el estado psíquico. Si los hallazgos son normales en la fecha de la primera evaluación médica, el deportista puede retornar a su hogar, pero conviene practicarle diario revisiones como paciente ambulatorio. La concusión breve (LOC de segundos) grado 3 elimina al deportista de sus actividades una semana y también la concusión duradera grado 3 (LOC durante minutos), dos semanas después de la resolución completa de los síntomas. La concusión de segundos grado 3 hará que se separe al jugador de su actividad deportiva durante un mes, como mínimo, después de la resolución de los síntomas. Cualquier anormalidad de los signos en CT o MRI obligará a terminar la temporada para el deportista y será mejor alentarlo a que no continúe sus actividades deportivas en lo futuro.

Nota: CT, tomografía computadorizada; MRI, imágenes por resonancia magnética; LOC, pérdida de la conciencia (*loss of consciousness*).

Fuente: Modificado de Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: *The American Academy of Neurology Practice Handbook*. The American Academy of Neurology, St. Paul, MN, 1997.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Annegers JF et al: A population-based study of seizures after traumatic brain injury. N Engl J Med 338:20, 1998 [PMID: 9414327]

Collins MW et al: Current issues in managing sports-related concussion. JAMA 282:2283, 1999 [PMID: 10612307]

Eisenberg HM et al: Report of the Traumatic Coma Data Bank. J Neurosurg 75(Suppl):S1, 1991

Goldstein M: Traumatic brain injury: A silent epidemic. Ann Neurol 27:327, 1990 [PMID: 2327740]

Langfitt TW, Genarelli TA: Can the outcome from head injury be improved? J Neurosurg 56:19, 1982 [PMID: 7054418]

Lovell MR et al: Recovery from mild concussion in high school athletes. J Neurosurg 98:296, 2003 [PMID: 12593614]

Ropper AH (ed): *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004

Ruff RM et al: Predictors of outcome following severe head trauma: Follow-up data from the Traumatic Coma Data Bank. Brain Inj 7:101, 1993 [PMID: 8453409]

Savola O, Hilblom M: Early predictors of post-concussion symptoms in patients with mild head injury. Eur J Neurol 10:175, 2003 [PMID: 12603294]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso: introducción

En Estados Unidos, cada año los tumores primarios malignos del sistema nervioso central (SNC) afectan aproximadamente a 16 500 personas y causan unas 13 000 muertes, con un índice de mortalidad de seis por 100 000. Se diagnostica una cifra similar de tumores benignos, con índice de mortalidad mucho menor. Los tumores gliales constituyen 50 a 60% de todos los tumores cerebrales primarios, los meningiomas suponen 25%, los neurinomas alrededor de 10%, y todos los demás tumores del SNC, el resto.

Las metástasis cerebrales y vertebrales de los tumores del resto del cuerpo tienen mayor prevalencia que los tumores primarios del SNC. Alrededor de 15% de los pacientes que mueren de cáncer (80 000 al año en Estados Unidos) tiene metástasis cerebrales sintomáticas; otro 5% adicional sufre afección de la médula espinal. Por tanto, los tumores encefálicos y raquídeos plantean un problema importante en el tratamiento del cáncer diseminado.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tumores cerebrales

Estudio del paciente

Manifestaciones clínicas

Los tumores cerebrales suelen manifestarse por uno de tres síndromes: 1) déficit neurológico focal de progresión subaguda; 2) convulsiones, o 3) trastorno neurológico no focal como cefalea, demencia, cambios de personalidad o trastorno de la marcha. La presencia de síntomas generales, como malestar, pérdida de peso, anorexia o fiebre sugiere más un tumor metastásico que un tumor cerebral primario.

Los déficit neurológicos focales progresivos se producen por la compresión que el tumor en expansión y el edema acompañante ejercen sobre las neuronas y las vías de la sustancia blanca. Con menor frecuencia, un tumor cerebral puede manifestarse inicialmente con un déficit neurológico focal que simula un accidente cerebrovascular. Aunque esta forma de presentación puede deberse a una hemorragia dentro del tumor, es frecuente que no se demuestre la presencia de hemorragia alguna y que no se aclare la causa. Los tumores que más a menudo se asocian con hemorragia suelen ser los astrocitomas de alto grado y los melanomas y coriocarcinomas metastásicos.

Las convulsiones pueden deberse a la alteración de los circuitos corticales. Los tumores que invaden o comprimen la corteza cerebral, incluso los meningiomas de menor tamaño, se asocian a convulsiones con mayor probabilidad que las neoplasias subcorticales. La disfunción neurológica no focal suele reflejar aumento de la presión intracraneal (ICP), hidrocefalia o propagación difusa del tumor. Los tumores que se originan en ciertas áreas del cerebro pueden producir déficit muy sutiles; por ejemplo, los tumores del lóbulo frontal suelen manifestarse por cambios de personalidad, demencia o depresión.

La cefalea puede deberse a irritación focal, desplazamiento de las estructuras sensibles al dolor (cap. 14) o aumento generalizado de la presión intracraneal. Una cefalea que en vez de mejorar empeora al acostarse sugiere la presencia de una lesión ocupante de espacio. Las cefaleas por hipertensión intracraneal suelen ser holocefálicas y episódicas y ocurren varias veces al día. Por lo común el dolor se instaura con rapidez en unos minutos, persiste 20 a 40 min y remite también de manera rápida. Puede despertar al paciente de un sueño profundo, por lo general 60 a 90 min después de acostarse, o ser desencadenado por tos, estornudo o al estirarse. Las cefaleas intensas

pueden acompañarse de vómitos. A medida que el aumento de la presión intracraneal se mantiene de forma constante, la cefalea se vuelve continua, aunque variando en intensidad. La hipertensión intracraneal puede producir edema de papila (cap. 25), aunque no suele aparecer en los pacientes mayores de 55 años de edad.

La escala de Karnofsky es útil para valorar y controlar a los pacientes con tumores cerebrales (cap. 66). Una puntuación de 70 o superior indica que el paciente es ambulatorio e independiente para sus actividades cotidianas; este valor suele tomarse como un nivel funcional que justifica un tratamiento intensivo.

Pruebas de laboratorio

Los tumores cerebrales primarios no suelen producir anomalías serológicas, como aumento de la velocidad de sedimentación o antígenos específicos de tumor que producen otros cánceres. Por el contrario, las metástasis en el sistema nervioso, según el tipo y extensión del tumor primario, pueden asociarse con manifestaciones diseminadas del cáncer (cap. 66). En los pacientes que tienen una lesión ocupante de espacio, la punción lumbar puede desencadenar herniación cerebral; por este motivo, sus indicaciones quedan limitadas a la sospecha de meningitis o de metástasis meníngeas. En los tumores primarios o metastásicos del sistema nervioso, los datos del líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden consistir en aumento de la presión de apertura, aumento del contenido de proteínas y ligera pleocitosis linfocitaria. El LCR no suele contener células malignas, con algunas excepciones, como las metástasis leptomeníngeas, el linfoma primario del sistema nervioso central y los tumores neuroectodérmicos primitivos, entre ellos el meduloblastoma.

Pruebas de neuroimagen

La tomografía computadorizada (CT) y la resonancia magnética (MRI) ponen de manifiesto la presencia de un efecto de masa y de refuerzo con el medio de contraste. El efecto de masa refleja el volumen de tejido neoplásico y el edema circundante. Los tumores cerebrales producen un patrón típico de edema vasógeno, con acumulación de un exceso de agua en la sustancia blanca. El refuerzo con el medio de contraste se debe a la rotura de la barrera hematoencefálica dentro del tumor, lo que permite la salida del material de contraste intravascular hacia el parénquima. Los astrocitomas de bajo grado no suelen presentar refuerzo con el medio de contraste.

Las técnicas de tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) y de tomografía computadorizada por emisión monofotónica (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) tienen un cometido auxiliar en los estudios de imagen de los tumores cerebrales; sirven principalmente para distinguir entre la recurrencia de un tumor y el tejido necrótico que puede aparecer después de la radioterapia (véase más adelante en este capítulo). El electroencefalograma (EEG) es útil en el estudio de los pacientes con posibles convulsiones. Las pruebas funcionales con PET, MRI o magnetoencefalografía pueden emplearse en los estudios previos a la cirugía o la radiocirugía para definir las relaciones anatómicas existentes entre el tumor y ciertas regiones críticas del cerebro, como la corteza motora primaria o del lenguaje.

Tratamiento

Sintomático

Los glucocorticoides disminuyen el volumen del edema que rodea los tumores cerebrales y mejoran la función neurológica; se utiliza dexametasona (12 a 20 mg/día divididos en varias dosis orales o intravenosas) porque tiene acción mineralocorticoide relativamente escasa.

Los tumores que afectan la corteza cerebral o el hipocampo pueden producir epilepsia. En estos casos se utilizan anticonvulsivos con fines tanto terapéuticos como profilácticos; fenitoína, carbamazepina y ácido valproico son igualmente eficaces (cap. 348). Si la localización del tumor es subcortical son innecesarios los anticonvulsivos profilácticos.

Los gliomas y los linfomas primarios del SNC se acompañan de un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, quizá porque esos tumores secretan factores procoagulantes en la circulación general. La hemorragia dentro de los gliomas es un dato histopatológico frecuente, aunque los pacientes no parecen correr un riesgo mayor de hemorragia intracraneal después de la anticoagulación. En los pacientes con gliomas e incapacidad de mover las extremidades inferiores debe valorarse la anticoagulación con dosis bajas de heparina subcutánea, por el riesgo que corren de sufrir trombosis venosas profundas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tumores cerebrales primarios

Etiología

La exposición a radiaciones ionizantes es el único factor ambiental de riesgo bien documentado para la formación de gliomas. Algunos síndromes hereditarios se asocian con un riesgo mayor de tumores cerebrales (cuadro 358-1). Los genes que contribuyen a la formación de los tumores cerebrales, así como de otros tumores, pueden dividirse en dos categorías generales: los *genes supresores de tumores* y los *protooncogenes* (cap. 68). Mientras que las mutaciones en la línea germinal de los genes supresores de tumores son raras, casi invariablemente se observan mutaciones somáticas en los tumores malignos, incluidos los cerebrales. En modo similar, en los tumores encefálicos se observa a menudo la activación de protooncogenes. Además, el análisis citogenético suele revelar cambios característicos. En los tumores astrocíticos por lo común se pierde DNA en los cromosomas 10p, 17p, 13q y 9. Los oligodendrogliomas a menudo muestran deleciones en 1p y 19q. En los meningiomas es común que desaparezcan porciones de 22q que contienen el gen de la neurofibromatosis (NF) de tipo 2. En alrededor de un tercio de los glioblastomas hay amplificación del gen *EGFR*.

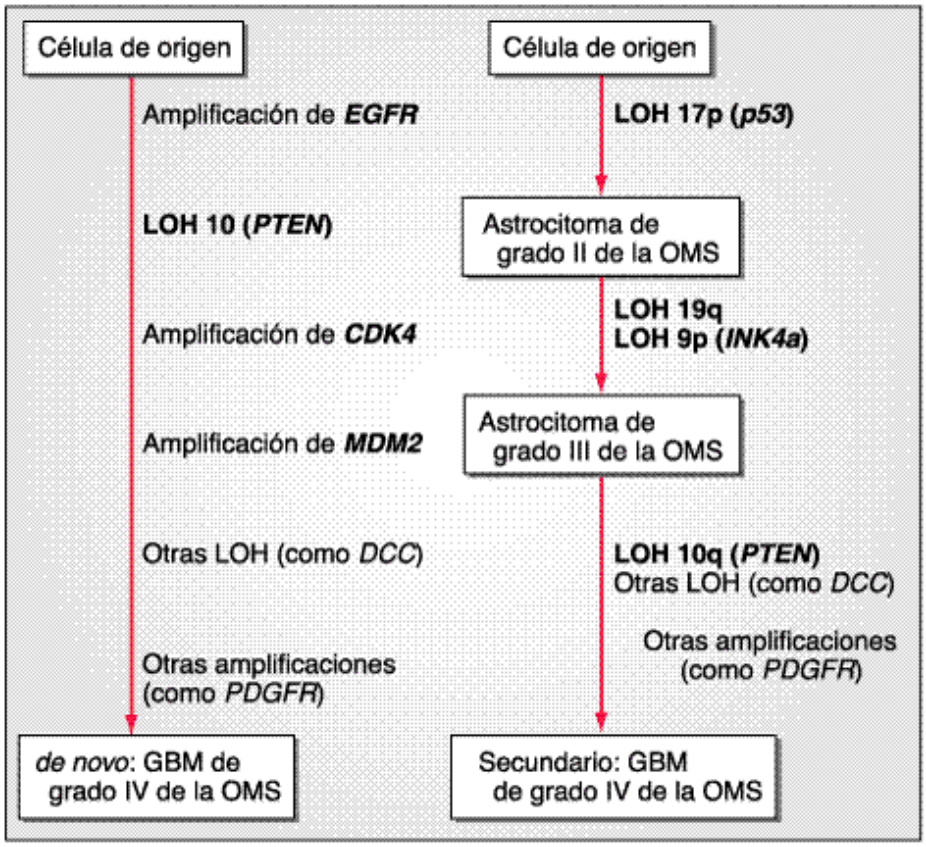
Cuadro 358-1. Síndromes hereditarios que se asocian con tumores encefálicos

Síndrome	Gen (locus)	Producto génico (función)	Neoplasias del SNC
Neurofibromatosis de tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen)[a]	*NF1* (17q)	Neurofibromina (proteína activadora de GTPasa)	Neuroma, schwannoma, meningioma, glioma del nervio óptico
Neurofibromatosis de tipo 2[a]	*NF2* (22q)	Merlina (proteína del citoesqueleto)	Schwannoma, glioma, ependimoma, meningioma
Esclerosis tuberosa	*TSC1* (9q)	Hamartina (función desconocida)	Astrocitoma
	TSC2 (16p)	Tuberina (proteína activadora de GTPasa)	
von Hippel-Lindau[a]	*VHL* (3p)	pVHL (modulador de la respuesta hipóxica celular)	Hemangioblastoma de retina, cerebelo y médula espinal; feocromocitoma
Li-Fraumeni[a]	*p53* (17p)	TP53 (regulador del ciclo celular y de la transcripción)	Glioma maligno
Retinoblastoma[a]	*RB1* (13q)	RB (regulador del ciclo celular)	Retinoblastoma, pineoblastoma, glioma maligno
Turcot	*APC* (5q) (poliposis adenomatosa del colon)	APC (adhesión celular)	Meduloblastoma, glioma maligno
Gorlin (del nevo basocelular)	*PTCH* (9q) (parcelario)	PTH (regulador del desarrollo)	Meduloblastoma
Neoplasia endocrina múltiple 1 (síndrome de Werner)[a]	*MEN1* (11q13)	Menina (cofactor de la transcripción)	Adenoma hipofisario, schwannoma maligno

[a] Pruebas genéticas disponibles.

La constelación específica de alteraciones genéticas varía de un glioma individual a otro, incluso en los que son histológicamente idénticos. Aún más, los gliomas son inestables en sus aspectos genéticos. Las anormalidades genéticas tienden a acumularse con el paso del tiempo y tales cambios guardan correspondencia con un fenotipo cada vez más maligno. Existen cuando menos dos vías genéticas para que surja un glioma maligno (fig. 358-1). La primera entraña la evolución, por lo común durante años, desde un astrocitoma de baja gradación con deleciones del cromosoma 17 y activación del gen *p53*, hasta un glioma maligno con más alteraciones cromosómicas. La segunda vía se caracteriza por la aparición *de novo* de un glioma maligno que muestra amplificación del gen *EGFR,* pero con el gen *p53* intacto. En ambas vías, la desactivación del gen *PTEN* surge a menudo como resultado de la pérdida del cromosoma 10.

FIGURA 358-1.



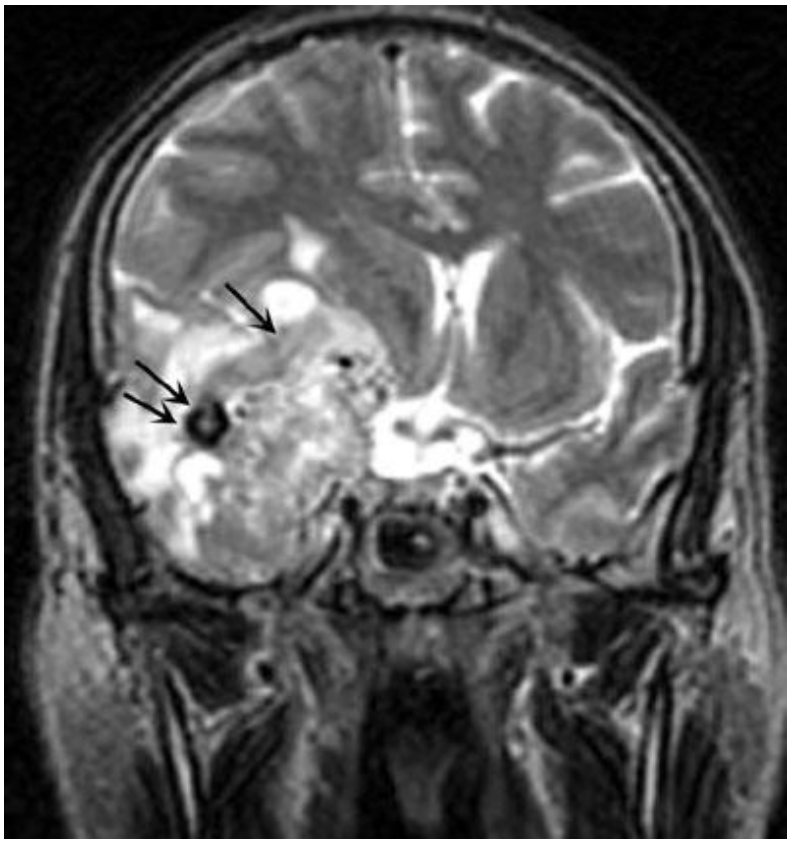
Modelo para la patogenia del astrocitoma del ser humano. El glioblastoma multiforme (GBM) aparece típicamente sin manifestaciones de una lesión precursora, por lo que se le llama GBM *de novo,* y a menudo se acompaña de amplificación del gen para el receptor de factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor,* EGFR). Con menor frecuencia, el GBM surge junto con alteraciones genéticas progresivas después del diagnóstico de astrocitoma de baja gradación. Se ha calificado a dichos tumores como GBM secundarios. Las alteraciones descritas más comúnmente son mutaciones de *p53* e *INK4a.* Otros genes que intervienen en la génesis de estos tumores encefálicos primarios incluyen *CDK4, MDM2, DDC* y *PDGFR.* LOH, pérdida de la heterocigosidad (*loss of heterozygosity*); OMS, Organización Mundial de la Salud.

Astrocitomas

Las neoplasias intracraneales primarias más frecuentes son los tumores con signos citológicos astrocíticos (fig. 358-2). El sistema de estadificación histológica más usado es el de cuatro partes, creado por la Organización Mundial de la Salud. El grado I se reserva para variantes histológicas especiales del astrocitoma que conllevan pronóstico excelente después de extirpación quirúrgica; comprenden el *astrocitoma pilocítico juvenil*, el *subependimario de células gigantes* (que afecta sujetos con esclerosis tuberosa) y el *xantoastrocitoma pleiomórfico*. En el otro extremo de la escala está el grado IV, *glioblastoma multiforme*, un

tumor clínicamente agresivo. El *astrocitoma* (grado II) y el *astrocitoma anaplásico* (grado III) tienen niveles intermedios de manifestaciones histológicas y clínicas. Los signos histológicos que son propios de un estadio más alto son hipercelularidad, atipias en núcleo y citoplasma, proliferación endotelial, actividad mitótica y necrosis. La proliferación y la necrosis endotelial son elementos que predicen o anticipan un comportamiento agresivo.

FIGURA 358-2.



Astrocitoma maligno (glioblastoma). Imagen coronal de MR ponderada en densidad protónica a nivel de los lóbulos temporales que demuestra la presencia de una masa heterogénea en el lóbulo temporal derecho (*flechas*) que comprime el tercer ventrículo y los ventrículos laterales. La zona de señal hipodensa (*flechas dobles*) indica hemorragia o calcificación. Una señal de intensidad heterogénea en la MRI es típica de los glioblastomas.

Una limitación de todos los esquemas de gradación, sobre todo cuando se aplican a una única biopsia, es que los tumores astrocíticos varían mucho histológicamente de una región a otra, y sus características histopatológicas pueden cambiar con el tiempo. Es frecuente que los astrocitomas de bajo grado recurran con un grado histopatológico superior y un comportamiento clínico más agresivo.

La medición cuantitativa de la actividad mitótica también se correlaciona con el curso clínico. El índice de proliferación puede determinarse mediante tinción inmunohistoquímica con anticuerpos contra los antígenos nucleares de las células en proliferación (*proliferating cell nuclear antigen*, PCNA), o mediante un anticuerpo monoclonal denominado *Ki-67*, que reconoce una proteína histona que sólo se expresa en las células que proliferan. Estas mediciones proporcionan información sobre la síntesis de DNA y guardan relación directa con el comportamiento clínico maligno del tumor.

El pronóstico global de los pacientes con astrocitoma es adverso. En una población finlandesa representativa, la supervivencia media fue de 93.5 meses para los pacientes con astrocitomas de grado I o II, 12.4 meses para los pacientes con grado III (astrocitoma anaplásico) y 5.1 meses para los pacientes con tumores de grado IV (glioblastoma). En Estados Unidos, la mediana de supervivencia de los pacientes con tumores cerebrales de alto grado es de alrededor de 12 meses. Los signos clínicos que guardan relación con un mal pronóstico incluyen tener más de 65 años y un estado funcional deficiente, como lo define la escala de rendimiento de Karnofsky.

Astrocitoma de grado bajo

Los astrocitomas de grado bajo son más frecuentes en niños que en adultos. El astrocitoma pilocítico, denominado así por sus características células en forma de púas, es el tumor cerebral más frecuente en la infancia. Suele producirse en el cerebelo. De manera característica, el tumor es quístico y muy bien delimitado respecto al tejido cerebral adyacente. Su resección quirúrgica completa suele conseguir la supervivencia prolongada sin enfermedad.

El tratamiento óptimo de los astrocitomas de grado II, denominados *astrocitomas fibrilares*, es objeto de controversia. En aquellos pacientes que tienen síntomas debidos al efecto de masa, o con epilepsia mal controlada, la escisión quirúrgica puede aliviar los síntomas. En aquellos pacientes que en el momento del diagnóstico se encuentran asintomáticos o mínimamente sintomáticos, debe realizarse una biopsia diagnóstica o, si es posible, la resección directa del tumor. Lo que no está claro es si debe recomendarse siempre la radioterapia posquirúrgica. Cuando sólo sea posible realizar una biopsia o una resección parcial, en muchos centros se administra radioterapia posquirúrgica externa, que no se aplica si se ha conseguido la resección de una gran parte del tumor. Otros centros reservan la radioterapia para la recurrencia o progresión del tumor, momentos en los cuales el tumor puede exhibir un fenotipo más maligno. No se ha definido función alguna para la quimioterapia en el tratamiento de los astrocitomas de grado bajo.

Astrocitomas de grado alto

La gran mayoría de los astrocitomas que aparecen en la vida adulta son de grado alto, supratentoriales, y sin un borde nítido. Las células neoplásicas migran lejos de la masa tumoral principal e infiltran el tejido cerebral normal, con frecuencia siguiendo el trayecto de las fibras de la sustancia blanca. Los estudios de imagen no demuestran la extensión total del tumor. Estos tumores suelen ser letales, aunque una pequeña minoría de pacientes tienen supervivencia prolongada. La mayor supervivencia se relaciona con edad menor, mejor situación neurológica y mayor grado de resección quirúrgica. Los gliomas en fases avanzadas, sobre todo los que se encuentran en la fosa posterior, pueden metastatizar a través de las vías del LCR en la columna vertebral. Las metástasis fuera del SNC son excepcionales.

Los astrocitomas de grado alto se tratan con glucocorticoides, cirugía, radioterapia y quimioterapia. El tratamiento con dexametasona suele iniciarse en el mismo momento del diagnóstico y continúa mientras dura la radioterapia. Tras concluir ésta, la dosis se reduce progresivamente hasta fijarla en la mínima tolerada.

Como los astrocitomas infiltran el tejido adyacente normal, la resección quirúrgica total no es posible. La cirugía está indicada a fin de conseguir tejido para el diagnóstico anatomopatológico y para controlar el efecto de masa. Además, los estudios retrospectivos indican que la extensión de la resección del tumor guarda relación con la supervivencia, al menos en los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, los astrocitomas accesibles deben resecarse agresivamente en aquellos pacientes menores de 65 años que tienen un buen estado general.

La radioterapia posoperatoria prolonga la supervivencia y mejora la calidad de vida de los pacientes con astrocitomas de grado alto, aunque el efecto beneficioso sólo dura algunos meses. Tratados únicamente con dexametasona, la supervivencia media de los pacientes con glioblastomas menores de 65 años es de siete a nueve meses. Con la radioterapia la supervivencia se prolonga hasta 11 a 13 meses. En los tumores gliales primarios la irradiación cerebral local es menos tóxica y tan eficaz como la irradiación cerebral total. La irradiación suele dirigirse hacia la masa tumoral, definida por el refuerzo de contraste que aparece en la CT o la MRI más un margen de 3 a 4 cm. Se administra una dosis total de 5 000 a 7 000 cGy en 25 a 35 fracciones equivalentes, cinco días por semana.

El cometido de la radiocirugía estereotáxica y de la braquiterapia intersticial en el tratamiento de los gliomas no está claro. La *radiocirugía estereotáxica* consiste en administrar una dosis única de radiación, muy enfocada, en un volumen de tejido calculado con gran precisión. Potencialmente, por este método se puede conseguir, sin craneotomía, la ablación de un tumor dentro del volumen tratado. Una de las principales limitaciones de

la radiocirugía estereotáxica es que sólo puede utilizarse en tumores relativamente pequeños, por lo general menores de 4 cm de diámetro mayor. La *braquiterapia intersticial* o implantación estereotáxica de perlas radiactivas dentro de la masa tumoral, suele reservarse para el tratamiento de las recidivas tumorales debido a que produce toxicosis, sobre todo necrosis del tejido cerebral normal.

La quimioterapia tiene eficacia marginal en el tratamiento de los astrocitomas de grado alto, y suele utilizarse como complemento después de la cirugía y de la radioterapia. Los fármacos disponibles más eficaces son las nitrosureas, como carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU). Como los gliomas típicos infiltran el tejido cerebral normal donde la barrera hematoencefálica está relativamente intacta, los fármacos liposolubles, como las nitrosureas, que atraviesan la barrera hematoencefálica, pueden llegar a un mayor número de células malignas que los fármacos hidrosolubles. La temozolomida es un agente alquilante ingerible que es activo contra gliomas y por lo común es mejor tolerado que las nitrosureas. La infusión intraarterial de quimioterapia, la implantación de dispositivos que liberan quimioterapia o la inyección de fármacos quimioterápicos en la cavidad de resección del tumor, y la administración de quimioterapia después de romper la barrera hematoencefálica, se consideran tratamientos experimentales.

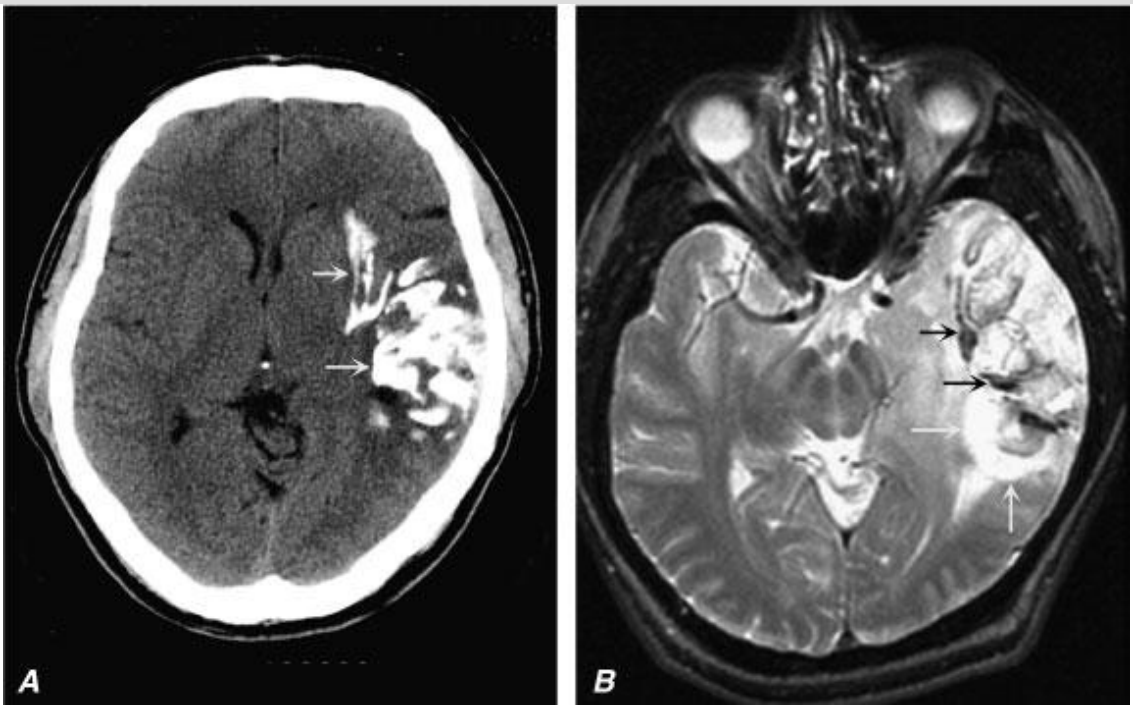
La *gliomatosis cerebral* es una rara forma de astrocitoma en la que se produce una infiltración difusa del cerebro por astrocitos malignos, sin que pueda verse en las pruebas de imagen ninguna lesión de masa que se refuerce con contraste. Suele manifestarse clínicamente como un síndrome multifocal del SNC o como un trastorno más generalizado con demencia, alteraciones de la personalidad o convulsiones. Los estudios de neuroimagen suelen ser inespecíficos y es necesaria la biopsia para establecer el diagnóstico. La gliomatosis cerebral se trata con radioterapia de todo el encéfalo, y en pacientes escogidos, con radiación de todo el neuroeje y quimioterapia generalizada.

Oligodendrogliomas

Los oligodendrogliomas, que comprenden casi 15% de los gliomas en los adultos, siguen una evolución más benigna y reaccionan mejor a la administración de agentes citotóxicos que los astrocitomas. La supervivencia quinquenal en ellos es mayor de 50% y la decenal va de 25 a 34 por ciento.

Los oligodendrogliomas suelen tener localización supratentorial; en los adultos casi 30% contienen zonas calcificadas (fig. 358-3). Muchos gliomas contienen una mezcla de células con características de astrocitos y oligodendroglia. Si esta histología mixta es muy marcada, al tumor se le denomina *glioma mixto* u *oligoastrocitoma*. Cuanto mayor sea el componente de oligodendroglia tanto más benigna es la evolución. En términos generales, los oligodendrogliomas son menos infiltrantes que los astrocitomas, y por ello permiten una resección quirúrgica más completa. Los datos histológicos de mitosis, necrosis y atipia nuclear se asocian con un curso clínico más agresivo. Si estas características son muy intensas, al tumor se le denomina *oligodendroglioma anaplásico*.

FIGURA 358-3.



Oligodendroglioma. *A.* CT sin contraste que muestra una lesión calcificada que afecta el lóbulo temporal izquierdo (*flechas*) asociada a un moderado efecto de masa con poco edema. *B.* Una imagen de MR ponderada en T2 demuestra una lesión heterogénea de señal hipodensa (*flechas negras*) rodeada por una zona de señal más intensa (*flechas blancas*), compatible con una masa del lóbulo temporal calcificada. El tumor se extiende hacia la parte interna del lóbulo temporal y comprime el mesencéfalo.

La cirugía, que puede limitarse a una biopsia estereotáxica, es necesaria para establecer el diagnóstico. Muchos oligodendrogliomas pueden tratarse con una resección quirúrgica total. Además, en algunos casos tienen una respuesta impresionante a la quimioterapia generalizada con una combinación de procarbazina, lomustina y vincristina (PCV). Los oligodendrogliomas con pérdidas del cromosoma 1p suelen responder al tratamiento con PCV, mientras que casi 25% de los oligodendrogliomas que carecen de la deleción en 1p responden a la quimioterapia. La deleción simultánea de 1p y 19q predice una respuesta prolongada a la quimioterapia (>31 meses en promedio) y supervivencia mayor de 10 años. Por ello, muchos centros utilizan la deleción de 1p como indicación para emprender la quimioterapia complementaria o neocomplementaria, y reservan la radiación con haz externo para la recidiva tumoral.

Ependimomas

En los adultos, de manera típica los ependimomas se localizan en el conducto ependimario (raquídeo) en la región lumbosacra. Por lo regular surgen en el filum terminal de la médula, tienen estructura histológica mixopapilar con disposición papilar de las células y producen mucina. En los niños, los ependimomas aparecen dentro de los ventrículos, con mayor frecuencia dentro del cuarto ventrículo, y pueden exhibir rosetas ependimarias. Los ependimomas que muestran signos de malignidad, como atipia celular, imágenes mitóticas frecuentes o un índice de marcaje alto, virtualmente siempre recidivan después de la cirugía. En la CT y en la MRI los ependimomas aparecen como lesiones de refuerzo uniforme y relativamente bien delimitadas respecto al tejido neural adyacente. Los ependimomas pueden metastatizar a través del LCR; las metástasis de los tumores cerebrales que se propagan por esta vía a la médula espinal se denominan *metástasis por goteo*.

Si la resección del ependimoma es total, el pronóstico es excelente. La supervivencia a cinco años es >80%. Sin embargo, muchos de los ependimomas no pueden resecarse totalmente. En esta situación, después de la cirugía suele emplearse radioterapia externa o radiocirugía estereotáxica. Aún no se sabe qué es mejor, si la radiación focal o la de todo el neuroeje.

Germinomas

Estos tumores suelen manifestarse durante el segundo decenio de la vida, por lo general dentro del tercer

ventrículo o en estructuras adyacentes, como la región pineal. Los germinomas constituyen la variedad más frecuente de *tumor de células germinales*, un tipo de tumores que se origina en las estructuras de la línea media y que comprende también el *teratoma*, el tumor del saco vitelino (*tumor del seno endodérmico*), el *carcinoma embrionario* y el *coriocarcinoma.* Los germinomas del SNC pueden ser benignos, aunque con mucha frecuencia su comportamiento es agresivo e invasor. Debido a su localización, los pacientes suelen comenzar presentando síntomas de disfunción hipotalámica, como diabetes insípida, defectos del campo visual, alteraciones de la memoria y del estado de ánimo o hidrocefalia (cap. 318). En las pruebas de neuroimagen, los germinomas son masas que se refuerzan de forma uniforme, con o sin bordes bien definidos. El tratamiento más adecuado es la resección quirúrgica completa. En los tumores que no son resecables se realiza una biopsia estereotáxica con fines diagnósticos, y se administra radiación local como principal tratamiento. Cuando la extensión de la enfermedad o una edad demasiado precoz impiden el uso de la radioterapia como primer tratamiento, la quimioterapia con compuestos de platino puede disminuir el tamaño del tumor y facilitar la posterior radioterapia del tumor residual o de las recidivas. El pronóstico depende de la histología y del grado de resección quirúrgica que admita el tumor. Los germinomas suelen ser sensibles a la radioterapia y a la quimioterapia; la supervivencia a cinco años es >85 por ciento.

Meduloblastomas y tumores neuroectodérmicos primitivos

Se cree que estos tumores malignos de alta celularidad tienen su origen en las células precursoras neurales. Los tumores malignos más frecuentes en los niños son los meduloblastomas de la fosa posterior. El término tumor neuroectodérmico primitivo (*primitive neuroectodermal tumor*, PNET) se aplica a aquellos tumores que son histológicamente indistinguibles del meduloblastoma, pero que ocurren en adultos, o en niños pero en una localización supratentorial. En los adultos, más de 50% aparecen en la fosa posterior, pero estos tumores se diseminan con frecuencia por las vías del líquido cefalorraquídeo.

Si es posible, estos tumores deben extirparse quirúrgicamente, aunque el pronóstico no guarda relación con la magnitud de la cirugía. En adultos, la resección quirúrgica de un PNET debe ir seguida del tratamiento con quimioterapia y la irradiación de todo el neuroeje, con una irradiación extra para el tumor primitivo. Si en la consulta inicial no se ha producido diseminación del tumor, el pronóstico por lo regular es favorable. El tratamiento intensivo puede prolongar la supervivencia, aunque la mitad de los pacientes adultos recae los cinco años que siguen al tratamiento.

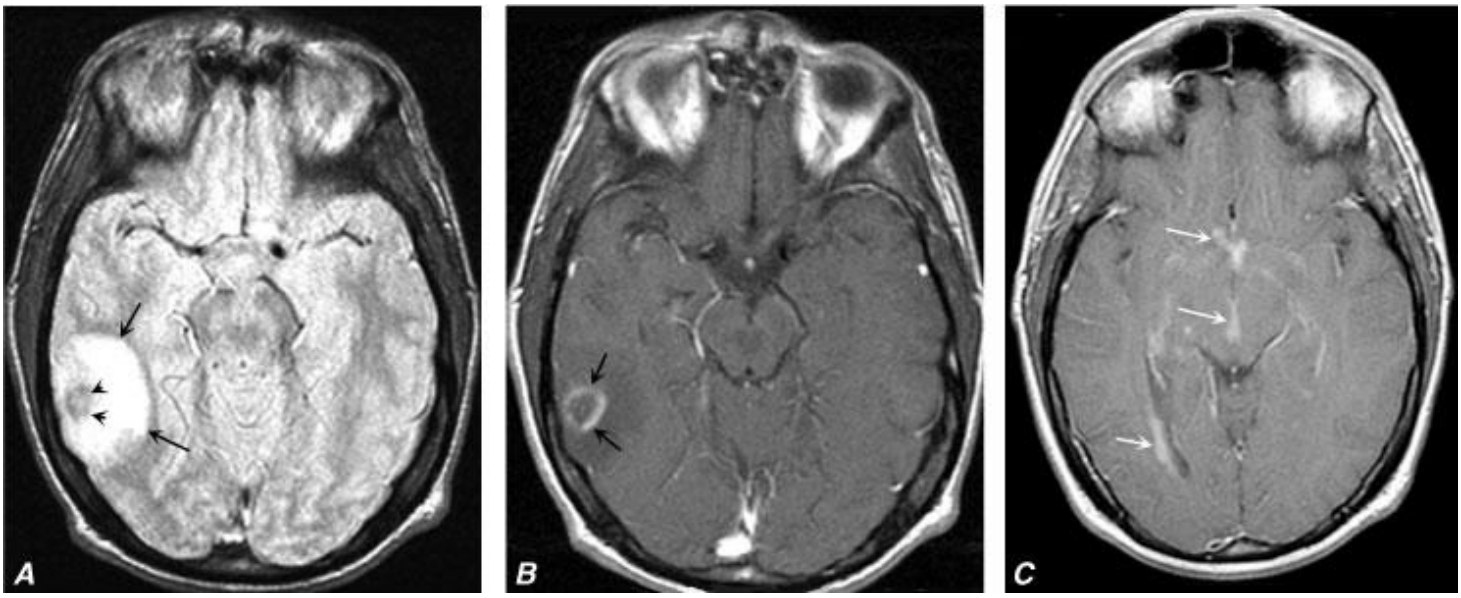
Linfoma del SNC

Linfoma primario del SNC

Se trata de neoplasias de las células B de grado intermedio a elevado que se presentan dentro del neuroeje sin que haya signos de un linfoma diseminado. Ocurren con mayor frecuencia en personas inmunodeprimidas, sobre todo en receptores de trasplante o en pacientes con SIDA (cap. 173). En los pacientes inmunodeprimidos, los linfomas del SNC se asocian invariablemente con una infección de las células tumorales por el virus de Epstein-Barr.

En pacientes inmunocompetentes, las pruebas de imagen suelen demostrar la presencia de una masa que se refuerza de forma uniforme. En los pacientes inmunodeprimidos, el linfoma primario del SNC suele ser multicéntrico y presenta un refuerzo en anillo, o se origina en las meninges (fig. 358-4). Para establecer el diagnóstico puede utilizarse biopsia estereotáxica con aguja. Cuando se manifiesta el tumor, hay afección leptomeníngea en aproximadamente 15% de los pacientes, y en 50% en algún momento del curso de la enfermedad. Además, hasta en 15% de los casos la enfermedad se extiende a los ojos. Por este motivo, antes de iniciar la radioterapia es necesario realizar un examen con lámpara de hendidura y, si está indicada, una paracentesis de la cámara anterior del ojo o una biopsia del humor vítreo para definir los puertos de radiación.

FIGURA 358-4.



Linfoma del SNC. *A.* Imagen de MR ponderada en densidad protónica a través del lóbulo temporal que muestra un nódulo con intensidad de señal baja (*flechas pequeñas*) rodeado por un anillo de edema con intensidad de señal elevada (*flechas grandes*). *B.* Imagen axil de MR ponderada en T1 tras la administración de contraste que muestra un refuerzo anular rodeado por un anillo de edema sin refuerzo. En este paciente con SIDA, una lesión solitaria de este tipo sugiere linfoma o toxoplasmosis; la presencia de múltiples lesiones orienta hacia la toxoplasmosis. *C.* En otro paciente con meningitis linfomatosa, una MRI axil a través del mesencéfalo ponderada en T1 tras la administración de contraste muestra múltiples áreas de refuerzo anormal en las regiones periventricular y subependimaria (*flechas*). El linfoma tiende a diseminarse hacia la región subependimaria en las interfases entre el LCR y el parénquima cerebral.

El pronóstico del linfoma primario del SNC es adverso si se compara con el de los linfomas de histología semejante que se producen fuera del SNC. Muchos pacientes presentan una respuesta clínica y radiográfica favorable, y a veces impresionante, a los glucocorticoides; pero casi siempre ocurren recidivas en el plazo de semanas. El elemento básico de la terapia definitiva son los quimioterápicos, que incluyen metotrexato en dosis altas; después de usar dicho fármaco en pacientes menores de 60 años se emprende la radiación de todo el encéfalo. Esta última técnica se difiere el mayor tiempo posible en sujetos mayores de 60 años, a causa del riesgo de demencia, manifestación de los efectos radiotóxicos tardíos. La terapia de consolidación incluye citarabina en altas dosis. Otra posibilidad es la quimioterapia endoarterial con penetración de la barrera hematoencefálica o sin ella. Si se produce afección leptomeníngea debe utilizarse la quimioterapia intratecal con metotrexato. A pesar de un tratamiento enérgico, más de 90% de los pacientes tiene recidivas en el SNC. La supervivencia de los pacientes inmunocompetentes con linfoma del SNC ha sido de unos 18 meses, pero en la actualidad es mayor con el uso de la quimioterapia general. En los pacientes receptores de órganos trasplantados, si se invierte el estado de inmunodepresión el pronóstico puede mejorar. Los linfomas primarios del SNC relacionados con el SIDA tienen muy mal pronóstico, por lo general de tres meses o menos; influyen en el desenlace la situación general previa al tratamiento y el grado de inmunodepresión y de diseminación en el sistema nervioso central.

Linfoma secundario del SNC

Este tumor es manifestación de una enfermedad diseminada y casi siempre ocurre en adultos con linfoma o leucemia progresivos de células B, en los que el tumor afecta huesos, médula ósea, testículos o senos craneales. El linfoma leptomeníngeo se detecta mediante CT con contraste o MRI con gadolinio del encéfalo y la columna vertebral, y mediante el análisis del LCR. El tratamiento consiste en la aplicación de quimioterapia general, quimioterapia intratecal y radiación del SNC. Suele ser posible eliminar la enfermedad leptomeníngea, aunque el pronóstico global es determinado por el curso del linfoma diseminado.

Adenomas de hipófisis

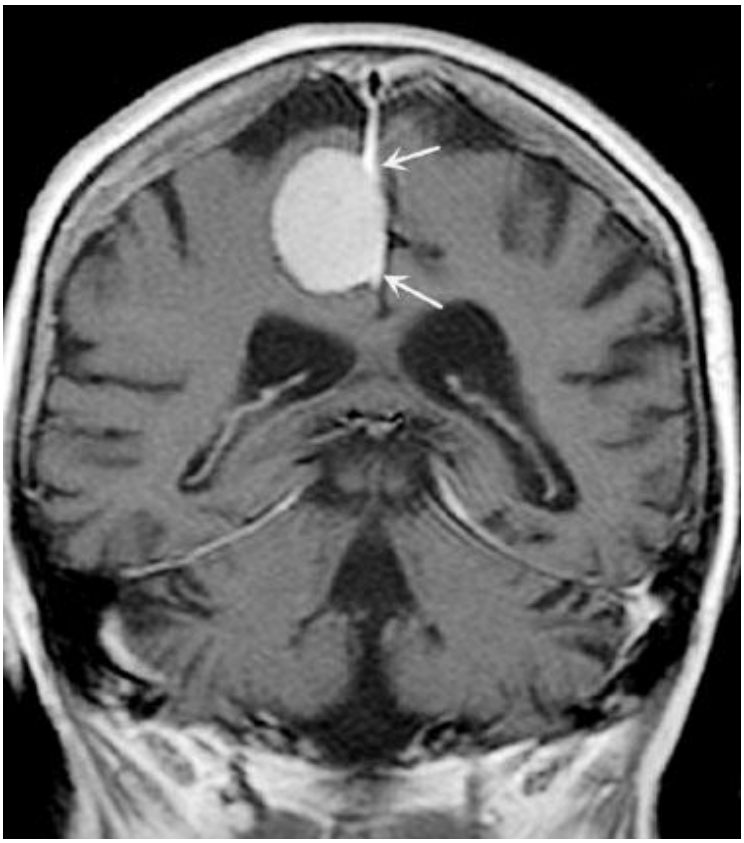
Véase el capítulo 318

Meningiomas

Los meningiomas derivan del mesodermo, probablemente de las células que dan origen a las granulaciones aracnoideas. Estos tumores, que generalmente son benignos, están unidos a la duramadre y pueden invadir el cráneo, aunque casi nunca invaden el cerebro. Suelen formarse a lo largo del seno sagital, sobre las convexidades cerebrales, en el ángulo pontocerebeloso, y a lo largo de la parte dorsal de la médula espinal. Son más frecuentes en mujeres que en varones, con un máximo de incidencia en la edad media de la vida.

Los meningiomas pueden encontrarse casualmente en una CT o en una MRI, o manifestarse por una convulsión focal, un déficit focal lentamente progresivo o por síntomas de hipertensión intracraneal. La imagen radiológica de una masa extraaxil, con su base en la duramadre y que presenta un refuerzo uniforme con el contraste suele ser diagnóstica, aunque también debe considerarse la posibilidad de una metástasis dural (fig. 358-5).
Los meningiomas pueden presentar una "cola dural", una línea de refuerzo dural que bordea a la masa tumoral principal; no obstante, este dato puede aparecer en otros tumores durales.

FIGURA 358-5.



Meningioma. Imagen coronal de resonancia magnética ponderada en T1 después de uso de material de contraste, en que se observa una masa extraaxil de mayor intensidad que nace de la hoz del cerebro (*flechas*). Se advierte que el contraste mayor sigue una "cola dural" que se extiende hacia arriba, siguiendo el tabique interhemisférico.

La resección quirúrgica total de los meningiomas benignos es curativa. Si no puede conseguirse una resección total, la radioterapia externa local disminuye el índice de recurrencias a menos de 10%. En los meningiomas que no son accesibles quirúrgicamente debe valorarse la posibilidad de realizar una radiocirugía dirigida con bisturí de rayos gamma o con radiación de partículas pesadas. El seguimiento de los pequeños meningiomas asintomáticos que se encuentran de manera casual en personas de edad avanzada puede hacerse mediante controles radiológicos; estos tumores crecen a una velocidad promedio de aproximadamente 0.24 cm de diámetro por año y casi nunca llegan a ser sintomáticos.

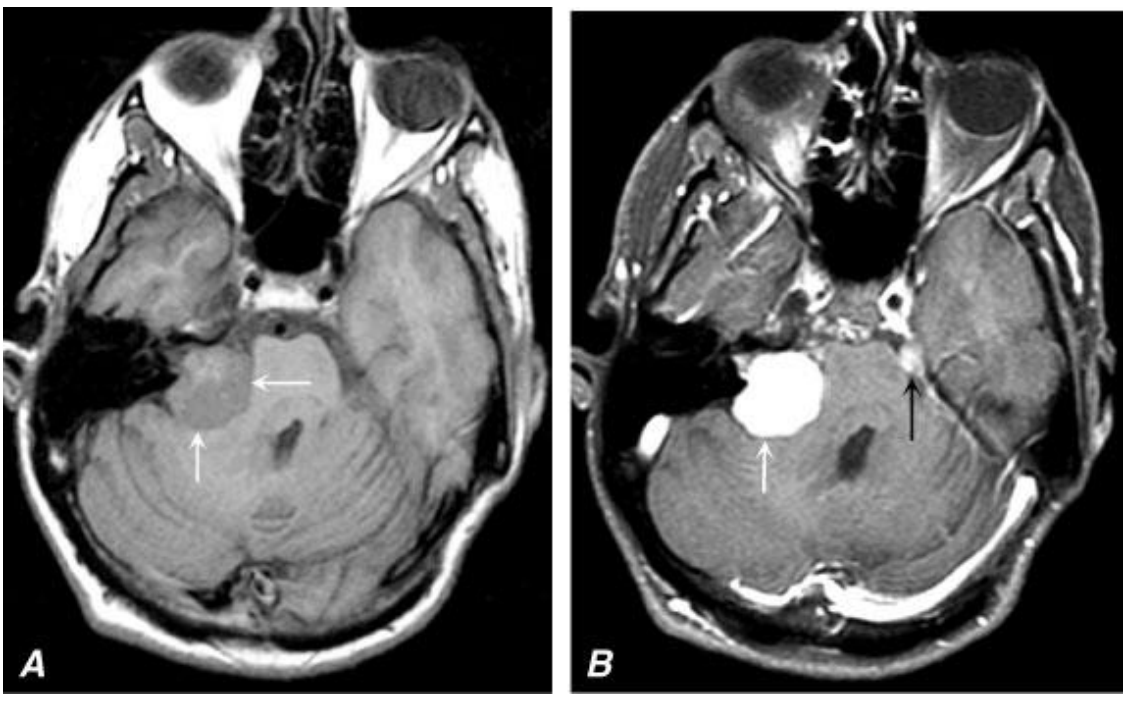
Excepcionalmente, algunos meningiomas muestran signos histológicos de malignidad, como pleomorfismo nuclear y atipia celular, e invaden el cerebro. Un índice mitótico alto también es indicativo de un comportamiento agresivo. El *hemangiopericitoma*, aunque estrictamente no es un meningioma, es un tumor meníngeo con comportamiento especialmente agresivo. Los meningiomas con signos de desarrollo agresivo y los hemangiopericitomas, incluso aunque la resección quirúrgica parezca completa a simple vista, recidivan con frecuencia y deben recibir radioterapia posquirúrgica. La quimioterapia no aporta ningún beneficio.

Schwannomas

Estos tumores se denominan también *neuromas, neurinomas* o *neurolemomas.* Tienen su origen en las células de Schwann de las raíces nerviosas, con mayor frecuencia en el octavo par craneal (*neurinoma del nervio vestibular*, antes denominado *schwannoma del nervio acústico*). El quinto par craneal es la segunda localización en orden de frecuencia; sin embargo, los schwannomas pueden originarse en cualquier par craneal o raíz espinal, excepto en los nervios óptico y olfatorio, que están mielinizados por la oligodendroglia y no por células de Schwann. La neurofibromatosis (NF) tipo 2 (véase más adelante en este capítulo) predispone fuertemente a los schwannomas vestibulares. Estos pacientes, al igual que los que padecen NF de tipo 1, también pueden presentar schwannomas de las raíces nerviosas espinales.

Los schwannomas del octavo par aparecen típicamente en la rama vestibular del nervio. Son neoplasias con una imagen de intensificación densa y uniforme en la resonancia magnética (fig. 358-6). Los schwannomas vestibulares agrandan el conducto auditivo interno, signo que permite diferenciarlos de otras masas patológicas en el ángulo pontocerebeloso. Como el sistema vestibular se adapta a la lenta destrucción del octavo par, los schwannomas vestibulares suelen manifestarse por pérdida de audición unilateral progresiva más que por mareo u otros síntomas vestibulares. Una pérdida de audición unilateral sin motivo siempre debe estudiarse por audiometría, además de potenciales evocados auditivos del tronco encefálico o MRI (cap. 26). Como el schwannoma vestibular crece, puede comprimir el cerebelo, la protuberancia o el nervio facial. Los schwannomas, excepto en raras ocasiones, son tumores histológica y clínicamente benignos.

FIGURA 358-6.



Schwannoma vestibular. *A.* Imagen axil de MR sin contraste a nivel del ángulo pontocerebeloso, que demuestra la presencia de una masa extraaxil que se extiende dentro del conducto auditivo interno, que está dilatado, desplazando la protuberancia (*flechas*). *B.* Imagen de MR ponderada en T1 tras la administración de contraste, que demuestra un refuerzo intenso del schwannoma vestibular (*flecha blanca*). Refuerzo anormal del quinto par craneal (*flecha negra*), que probablemente representa otro schwannoma en este paciente con una neurofibromatosis de tipo 2.

Siempre que sea posible, los schwannomas deben extirparse quirúrgicamente. Cuando los tumores son pequeños suele ser posible preservar la audición del oído afectado. En el caso de tumores grandes, el paciente ya suele presentar sordera cuando se diagnostica el tumor; no obstante, la cirugía sigue estando indicada para evitar una mayor compresión de las estructuras de la fosa posterior. La radiocirugía estereotáxica también es un tratamiento eficaz contra el schwannoma y el índice de complicaciones que origina equivale al de la cirugía ordinaria.

Otros tumores cerebrales benignos

Los *tumores epidermoides* son tumores quísticos que contienen células epidérmicas proliferativas en su periferia y células epidérmicas más maduras en la parte central del quiste. Las células maduras se descaman en el centro líquido del quiste. Los tumores epidermoides parecen tener su origen en restos epidérmicos embrionarios dentro del cráneo. Suelen ocupar una posición extraaxil cerca de la línea media, en la fosa craneal media, la región supraselar o el ángulo pontocerebeloso. Estas lesiones bien delimitadas son susceptibles de resección quirúrgica completa. Después de la cirugía no es necesario aplicar radioterapia.

Probablemente los *quistes dermoides* se originen en los restos embrionarios de tejido cutáneo que quedan atrapados dentro del SNC durante el cierre del tubo neural. Sus localizaciones más frecuentes son la línea media a nivel supratentorial o el ángulo pontocerebeloso. Histológicamente están compuestos por todos los elementos de la dermis, como epidermis, folículos pilosos y glándulas sudoríparas; se calcifican con frecuencia. El tratamiento consiste en su escisión quirúrgica.

Se piensa que los *craneofaringiomas* se originan en los restos de la bolsa de Rathke, la estructura mesodérmica de la que deriva la hipófisis anterior (cap. 318). Los craneofaringiomas suelen presentarse como masas de localización supraselar. Histológicamente, se parecen a los tumores epidermoides; suelen ser quísticos y en 80% de los adultos están calcificados. Debido a su localización, pueden producir retraso del crecimiento en niños, disfunción endocrina en adultos, y pérdida de la visión en ambos grupos. Su tratamiento es quirúrgico; si no se consigue una resección quirúrgica completa se administran radioterapia externa o radiocirugía estereotáxica.

Los *quistes coloides* son tumores benignos de origen celular desconocido que se desarrollan en el tercer ventrículo y que pueden obstruir el flujo del LCR. Otros *tumores cerebrales primarios benignos infrecuentes* son neurocitomas, subependimomas y xantoastrocitomas pleomórficos. El tratamiento primario es la escisión quirúrgica, que puede ser curativa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndromes neurocutáneos

Este grupo de trastornos genéticos, también conocidos como *facomatosis*, producen diversas anomalías del desarrollo cutáneo junto con un mayor riesgo de padecer tumores del sistema nervioso (cuadro 358-1). Estos trastornos se heredan con carácter autosómico dominante con penetrancia variable.

Neurofibromatosis de tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen)

La NF1 se caracteriza por la presencia de tumores benignos de los nervios periféricos que se denominan *neurofibromas*, lesiones pigmentadas de la piel denominadas *manchas café con leche*, pecas en áreas no expuestas como las axilas, hamartomas del iris denominados *nódulos de Lisch* y seudoartrosis de la tibia. Los neurofibromas son tumores benignos de los nervios periféricos compuestos por la proliferación de células de Schwann y fibroblastos. Se presentan como múltiples tumores cutáneos, palpables y de consistencia gomosa. Suelen ser asintomáticos; sin embargo, si crecen dentro de un espacio cerrado, por ejemplo en un agujero intervertebral, pueden producir radiculopatía o neuropatía compresivas. También puede cursar con hidrocefalia por estenosis del acueducto, escoliosis, estatura corta, hipertensión, epilepsia y retraso mental.

Los individuos con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) están expuestos a un mayor peligro de sufrir neoplasias del sistema nervioso, que incluyen neurofibromas plexiformes, gliomas de vías ópticas, ependimomas, meningiomas, astrocitomas y feocromocitomas. Los neurofibromas pueden experimentar degeneración cancerosa como fenómeno secundario y terminar siendo sarcomatosos.

La enfermedad de von Recklinghausen es producida por una mutación del gen *NF1* del cromosoma 17. Se trata de un gen supresor de tumores que codifica una proteína, la *neurofibromina*, la cual modula la transducción de señales a través de la vía de la trifosfatasa de guanosina (GTPasa) de *ras*.

Neurofibromatosis de tipo 2

La NF2 se caracteriza por el desarrollo de schwannomas vestibulares bilaterales, hecho que ocurre en más de 90% de los portadores del gen. Los pacientes con NF2 tienen predisposición a padecer meningiomas, gliomas y schwannomas de los nervios craneales y raquídeos. Además, en la NF2 ocurre un tipo característico de catarata, una opacidad lenticular subcapsular posterior juvenil. Las manchas café con leche múltiples y los neurofibromas periféricos se presentan raras veces.

En los pacientes con NF2 los schwannomas vestibulares suelen manifestarse por una sordera

unilateral progresiva al comienzo del tercer decenio de la vida. Los schwannomas vestibulares bilaterales suelen ser detectables por MRI en esas fechas (fig. 358-6). El tratamiento operatorio tiene como finalidad atacar el tumor primario y conservar la audición el mayor tiempo posible.

El síndrome es causado por mutación del gen *NF2* en el cromosoma 22q; dicho gen codifica una proteína llamada *neurofibromina 2, schwannomina* o *merlina*, que muestra homología con una familia de proteínas del citoesqueleto que incluyen moesina, ezrina y radixina.

Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville)

La esclerosis tuberosa se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas, convulsiones y retraso mental. Las lesiones cutáneas comprenden adenomas sebáceos (angiofibromas faciales), manchas hipopigmentadas en forma de hoja de fresno (se ven mejor con la iluminación ultravioleta de una lámpara de Wood), placas de piel de zapa (engrosamientos de aspecto amarillento de la piel sobre la región lumbosacra de la espalda) y nevos despigmentados. En los estudios de neuroimagen es característica la presencia de nódulos subependimarios, que pueden estar calcificados. Los pacientes que heredan el gen de la esclerosis tuberosa tienen un riesgo mayor de padecer ependimomas y astrocitomas de la infancia, de los cuales >90% son *astrocitomas subependimarios de células gigantes.* Estos tumores son neoplasias benignas que pueden aparecer en la retina o a lo largo del borde de los ventrículos laterales. Pueden obstruir el agujero de Monro y producir hidrocefalia. Son posibles también rabdomiomas del miocardio y angiomiomas renales, hepáticos, suprarrenales y pancreáticos.

El tratamiento es sintomático y se basa en la utilización de anticonvulsivos para las crisis epilépticas, derivaciones para la hidrocefalia y programas educativos y de comportamiento para el retraso mental. Los pacientes con mayor afección suelen fallecer antes de los 30 años de edad.

Las mutaciones en 9q(*TSC-1*) y en 16p(*TSC-2*) se asocian con la esclerosis tuberosa. Los genes mutados codifican *tuberinas*, que modulan la actividad de GTPasa de otras proteínas celulares.

Síndrome de von Hippel-Lindau

Este síndrome se manifiesta por la presencia de hemangioblastomas retinianos, cerebelosos y medulares que son tumores quísticos de crecimiento lento. También pueden aparecer hipernefromas, carcinomas de células renales, feocromocitomas y quistes renales, pancreáticos, hepáticos o del epidídimo. Los hemangioblastomas pueden producir eritropoyetina y provocar una policitemia. El gen de von Hippel-Lindau (*VHL*) en el cromosoma 3p es un supresor tumoral que codifica una proteína con funciones múltiples, entre otras, mediar la transducción de señales en respuesta a la hipoxia celular.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tumores cerebrales metastásicos

Mecanismos de las metástasis cerebrales

La gran mayoría de las metástasis cerebrales se originan por diseminación hematógena. Su distribución anatómica suele ser paralela a la del flujo sanguíneo cerebral regional, con cierta predilección por la unión entre la sustancia gris y la sustancia blanca, y por la zona limítrofe entre los territorios irrigados por la arteria cerebral posterior y la arteria cerebral media. El pulmón es el punto de partida más frecuente de metástasis al encéfalo; pueden enviar células tumorales a este último el cáncer primario de pulmón (adenocarcinoma y cáncer pulmonar microcítico) y las metástasis cancerosas que llegan a los pulmones. El cáncer mamario (en particular el carcinoma de conductos galactóforos) muestra propensión a enviar metástasis a cerebelo y neurohipófisis. Además, el cáncer mamario que envía metástasis al hueso por lo común no las envía al encéfalo. Otros puntos comunes de origen de las metástasis al encéfalo son los cánceres de vías gastrointestinales y el melanoma (cuadro 358-2). Algunos tumores menos frecuentes muestran propensión especial a enviar metástasis al encéfalo, e incluyen los tumores de células germinales y el cáncer de tiroides. A diferencia de ello, rara vez envían células cancerosas al encéfalo los cánceres de próstata y ovario y la enfermedad de Hodgkin.

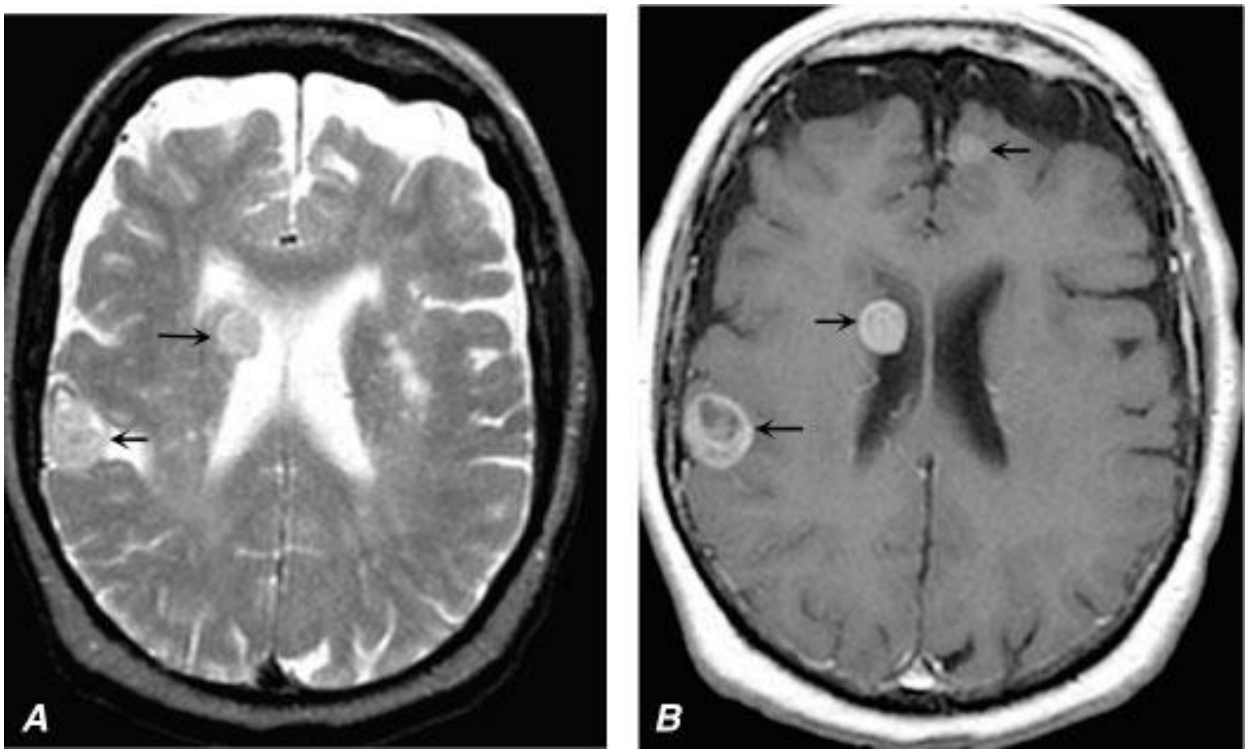
Cuadro 358-2. Frecuencia de los tumores primarios que metastatizan en el sistema nervioso

Origen del tumor primario	Metástasis cerebrales, %	Metástasis leptomeníngeas, %	Compresión medular, %
Pulmón	40	24	18
Mama	19	41	24
Melanoma	10	12	4
Tubo digestivo	7	13	6
Aparato genitourinario	7		18
Otros	17	10	30

Evaluación de las metástasis procedentes de un cáncer conocido

En la MRI, las metástasis cerebrales aparecen como lesiones más o menos esféricas, bien delimitadas, que en las imágenes ponderadas en T1 son hipodensas o isodensas en relación con el parénquima cerebral y brillantes en las imágenes ponderadas en T2. Se refuerzan siempre con gadolinio, lo que refleja la extravasación de gadolinio que se produce en los vasos tumorales que carecen de barrera hematoencefálica (fig. 358-7). Las metástasis más grandes suelen producir un refuerzo en forma de anillo que rodea una masa central de tejido necrótico que no se refuerza y que se desarrolla a medida que la metástasis crece más que su aporte sanguíneo. Las metástasis están rodeadas por un grado variable de edema. También puede observarse la presencia de sangre, como reflejo de hemorragia desde vasos tumorales anormales.

FIGURA 358-7.



Metástasis cerebrales. *A.* Imagen axil de MR ponderada en T2 a nivel de los ventrículos laterales, que revela la presencia de dos lesiones isodensas, una en la región subependimaria y otra cerca de la corteza cerebral (*flechas*). *B.* Imagen ponderada en T1 poscontraste a la misma altura de *A*, que muestra cómo se refuerzan las dos lesiones que se veían en T2, así como una tercera lesión en el lóbulo frontal izquierdo (*flechas*).

El aspecto radiológico de las metástasis cerebrales no es específico. El diagnóstico diferencial de las lesiones que se refuerzan en anillo comprende absceso cerebral, necrosis por radiación, toxoplasmosis, granulomas (tuberculosis, sarcoidosis), lesiones desmielinizantes, tumores cerebrales primarios, linfomas primarios del SNC, infartos cerebrales, hemorragias y traumatismos. La CT con contraste es menos sensible que la MRI para detectar las metástasis cerebrales. No es necesario el estudio citológico del LCR, puesto que las metástasis cerebrales intraparenquimatosas casi nunca siembran células en él. La determinación de los valores en LCR de marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario (*carcinoembryonic antigen*, CEA) no suele ser de utilidad en el tratamiento.

Metástasis cerebrales sin un tumor primario conocido

En las poblaciones atendidas en un hospital general, hasta en una tercera parte de los pacientes que presentan metástasis cerebrales no se llega a encontrar el tumor subyacente. El paciente suele comenzar presentando una crisis convulsiva o un déficit neurológico progresivo. Las pruebas de neuroimagen demuestran la presencia de una o varias lesiones con refuerzo en anillo. En aquellos pacientes que no están inmunodeprimidos y sin factores de riesgo para presentar un absceso cerebral, lo más probable es que este patrón radiológico se deba a metástasis cerebrales.

La evaluación diagnóstica comienza con la búsqueda del tumor primario. Los análisis de sangre deben incluir CEA y pruebas de función hepática. Debe realizarse una exploración de la piel en busca de melanomas y de la glándula tiroides en busca de lesiones ocupantes de espacio. Debe realizarse una CT de tórax, de abdomen y de la pelvis. Si estas pruebas son todas negativas, será improbable que sean positivas otras pruebas de imagen como la gammagrafía ósea, otras pruebas con radioisótopos o las series con bario de las partes superior e inferior del tubo digestivo. La búsqueda del tumor primario descubre con mucha frecuencia un tumor pulmonar, sobre todo uno microcítico o un melanoma. Hasta en 30% de los pacientes no se detecta el tumor primario, incluso después de un estudio exhaustivo.

El diagnóstico histológico es fundamental. Si se ha localizado el tumor primario, éste suele ser más accesible a la biopsia que cualquier lesión cerebral. Si se encuentra una lesión cerebral única en una localización accesible quirúrgicamente, si no se ha encontrado el tumor primario, o si éste se encuentra en una localización de difícil acceso para la biopsia, debe someterse a biopsia o extirparse la metástasis cerebral.

Tratamiento

Una vez que un cáncer diseminado metastatiza en el cerebro es, con raras excepciones, incurable. El tratamiento es por tanto paliativo, dirigido a prevenir la invalidez y el sufrimiento y, en lo posible, a prolongar la vida. Los estudios que se han publicado sobre el pronóstico se han centrado en la supervivencia, dejando sin responder preguntas fundamentales sobre la calidad de vida. Existe, no obstante, un acuerdo general de que glucocorticoides, anticonvulsivos y radioterapia mejoran la calidad de vida de muchos pacientes. El valor de la cirugía y la quimioterapia se conocen menos.

Medidas generales

Los glucocorticoides suelen mejorar los síntomas de las metástasis cerebrales. La mejoría es a menudo impresionante, se produce en 24 h y se mantiene con un tratamiento continuo, aunque la toxicidad de los glucocorticoides es acumulativa. Por este motivo, si es posible debe añadirse un tratamiento más definitivo para las metástasis con el fin de permitir suspender los glucocorticoides. Una tercera parte de los pacientes con metástasis cerebrales sufren una o más convulsiones. Cuando existen metástasis supratentoriales se utilizan anticonvulsivos de forma empírica para prevenir las crisis convulsivas.

Medidas específicas

Radioterapia

Éste es el principal tratamiento de las metástasis cerebrales. Se da por sentado que existen múltiples depósitos microscópicos de células tumorales en todo el cerebro, además de las metástasis que se ven en las pruebas de imagen, por lo que se recomienda una radiación cerebral total. Su efecto beneficioso ha quedado demostrado en estudios controlados, aunque no se ha aclarado cuál es la dosis óptima. Suele administrarse un total de 30 a 37.5 Gy en 10 a 15 fracciones; es posible administrar también una dosis adicional ("de refuerzo") de radiación focal sobre una metástasis única o de gran tamaño. La radiocirugía estereotáxica es beneficiosa en individuos con cuatro o cinco metástasis demostrables por resonancia magnética.

Cirugía

Hasta 40% de los pacientes con metástasis cerebrales tienen una única lesión cerebral identificada por CT. Las metástasis únicas accesibles quirúrgicamente suelen extirparse como una medida paliativa. Si la enfermedad diseminada está bajo control, la resección total de una lesión cerebral puede mejorar la supervivencia y disminuir la invalidez. Parece que mejora la supervivencia si la cirugía va seguida de radiación cerebral total.

Quimioterapia

Algunos tumores sólidos que metastatizan, como el cáncer de mama, el cáncer pulmonar microcítico y los tumores de células germinales, pueden responder a la quimioterapia generalizada. Aunque las metástasis no suelen responder tan bien como el tumor primario, en algunos casos ocurre una respuesta impresionante a la quimioterapia generalizada o al tratamiento hormonal. En los pacientes estables desde el punto de vista neurológico se pueden administrar inicialmente dos a cuatro ciclos de quimioterapia generalizada, para reducir la masa tumoral y permitir que el tumor residual sea más susceptible al tratamiento con radioterapia. Incluso cuando con la quimioterapia se consigue una remisión radiológica completa, debe realizarse una radiación cerebral total.

Tratamientos experimentales

Entre éstos se encuentran radiocirugía estereotáxica, geneterapia, inmunoterapia, quimioterapia intraarterial y quimioterapia administrada tras la rotura osmótica de la barrera hematoencefálica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Metástasis leptomeníngeas

Las metástasis leptomeníngeas se denominan también *meningitis carcinomatosas, carcinomatosis meníngea* y, en los casos de tumores específicos, *meningitis leucémica* y *meningitis linfomatosa.* En 8% de los pacientes con tumores sólidos metastásicos existen datos clínicos de metástasis leptomeníngeas; en la autopsia, la prevalencia llega a 19%. De los tumores sólidos, los que con mayor frecuencia producen metástasis leptomeníngeas son los adenocarcinomas de mama y pulmón, así como el melanoma (cuadro 358-2). En una cuarta parte de los pacientes el cáncer diseminado está bajo control; por tanto, el control eficaz de la enfermedad leptomeníngea puede mejorar la calidad y la duración de la vida.

Los cánceres suelen metastatizar a las meninges a través del torrente sanguíneo. Por otra parte, una metástasis parenquimatosa de localización superficial puede sembrar células directamente en el espacio subaracnoideo. Algunos tumores, como el carcinoma escamoso de la piel y algunos linfomas no hodgkinianos, tienen cierta propensión a crecer a lo largo de los nervios periféricos, y pueden sembrar las meninges a través de esta ruta.

Manifestaciones clínicas

Las metástasis leptomeníngeas se manifiestan clínicamente por signos y síntomas producidos en distintos niveles del sistema nervioso, por lo general en un contexto de cáncer diseminado conocido. Es frecuente la encefalopatía, y son típicas la neuropatía de pares craneales o la radiculopatía medular producidas por la compresión nodular de las raíces nerviosas. Se puede producir hidrocefalia por la obstrucción del flujo de LCR. Tal vez haya déficit neurológicos focales por la presencia simultánea de metástasis en el parénquima cerebral.

Pruebas de laboratorio

Las metástasis leptomeníngeas se diagnostican mediante el examen citológico de las células malignas en el LCR, demostrando por MRI la presencia de depósitos tumorales nodulares en las meninges o de un refuerzo meníngeo difuso (fig. 358-8), o mediante una biopsia meníngea. Los resultados del LCR suelen ser los de una meningitis inflamatoria, con pleocitosis linfocitaria, aumento de las proteínas y glucosa normal o baja. Un estudio completo mediante MRI de todo el neuroeje puede demostrar la presencia de hidrocefalia por obstrucción de las vías del LCR e identificar la presencia de metástasis meníngeas nodulares.

FIGURA 358-8.



Meningitis carcinomatosa. MRI sagital tras la administración de contraste a nivel de la región dorsal inferior que demuestra un refuerzo difuso de la piamadre en toda la superficie medular (*flechas*), característico de la diseminación de una neoplasia por el líquido cefalorraquídeo.

Tratamiento

En pacientes seleccionados, se utilizan la quimioterapia intrarraquídea o la radioterapia con haz externo focal aplicada a sitios de enfermedad leptomeníngea nodular. Aunque el pronóstico de las metástasis leptomeníngeas es adverso, alrededor de 20% de los pacientes tratados de forma intensiva por metástasis leptomeníngeas pueden esperar una respuesta sostenida de seis meses o más. La terapia intratecal expone al tumor meníngeo a altas concentraciones de quimioterapia con toxicosis generalizada mínima. El metotrexato puede administrarse por vía intratecal sin riesgo, y es eficaz contra las metástasis leptomeníngeas de diferentes tumores sólidos y de linfomas; la citarabina y la tiotepa son fármacos alternativos. La quimioterapia intratecal puede administrarse

mediante punciones lumbares repetidas o a través de un reservorio de Ommaya, que consiste en la colocación en un ventrículo lateral de un catéter que va unido a un reservorio que se implanta debajo del cuero cabelludo. Si existen dudas sobre la permeabilidad de las vías del LCR, puede realizarse un estudio de flujo con radioisótopos.

Es bastante improbable que los depósitos extensos de tumor localizados en las meninges o sobre las raíces nerviosas respondan a la quimioterapia intratecal, pues la barrera que encuentran los fármacos para su difusión es demasiado grande. En estos casos se aconseja tratar con radioterapia externa. La hidrocefalia se trata mediante una derivación ventriculoperitoneal, aunque la siembra del tumor en el peritoneo es un posible riesgo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Compresión medular de causa tumoral

La compresión de la médula espinal por metástasis de un tumor sólido suele ser consecuencia de la expansión de una metástasis vertebral hacia el espacio epidural. Los tumores primarios que metastatizan con frecuencia en el hueso son los de pulmón, mama y próstata. El dolor de espalda suele ser el primer síntoma y en 90% de los pacientes constituye un síntoma destacado de presentación. El dolor es típicamente sordo, continuo y puede asociarse con dolor a la palpación localizado. Si se comprime una raíz nerviosa también hay dolor radicular. La médula dorsal es la que se afecta con mayor frecuencia. Las manifestaciones principales son pérdida de fuerza, déficit sensitivo y disfunción autónoma (urgencia e incontinencia urinarias, incontinencia fecal e impotencia sexual en varones). Una vez que los signos de compresión medular hacen su aparición, tienden a avanzar rápidamente. Es por tanto esencial reconocer y tratar lo antes posible esta complicación devastadora de los tumores, para evitar la aparición de déficit neurológicos irreversibles. → ***El diagnóstico y tratamiento se exponen en el capítulo 356.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Metástasis en el sistema nervioso periférico

El cáncer diseminado puede comprimir o invadir los nervios periféricos. Es posible la compresión directa del plexo braquial por la extensión directa de los tumores de Pancoast (tumor del vértice pulmonar) o por la extensión de las metástasis de ganglios linfáticos locales de un cáncer de mama o de pulmón, o de un linfoma. El plexo lumbosacro puede verse comprimido por la diseminación retroperitoneal de un cáncer de próstata o de ovario, o de un linfoma. Las metástasis craneales pueden comprimir las ramas de los nervios craneales cuando atraviesan el cráneo, y es posible que las metástasis hipofisarias se extiendan hacia el seno cavernoso. El epineuro suele proporcionar una barrera eficaz contra la invasión de los nervios periféricos por tumores sólidos, pero algunos tumores muestran una especial propensión a invadir y diseminarse a lo largo de los nervios periféricos. El carcinoma escamoso de la piel puede diseminarse por la ramas del nervio trigémino y extenderse dentro del cráneo. Los linfomas no hodgkinianos a veces son neurotrópicos y producen un síndrome similar a la mononeuropatía múltiple. Si el tumor no es sensible a la quimioterapia general o al tratamiento hormonal, la radiación externa focal a menudo reduce el dolor, impide la pérdida irreversible de la función del nervio periférico y probablemente restaure la función.

En los pacientes con cáncer que presentan una plexopatía braquial o lumbosacra, a veces es difícil distinguir entre una recidiva tumoral y una lesión posradiación. La aplicación de dosis altas de radioterapia o la presencia de miocimia (contracciones ondulantes del músculo) sugieren que se trata de una lesión por radiación, mientras que la presencia de dolor sugiere un tumor. Las pruebas radiológicas de imagen pueden ser equívocas y algunas veces resulta necesaria la exploración quirúrgica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Complicaciones del tratamiento

Toxicidad de la radioterapia

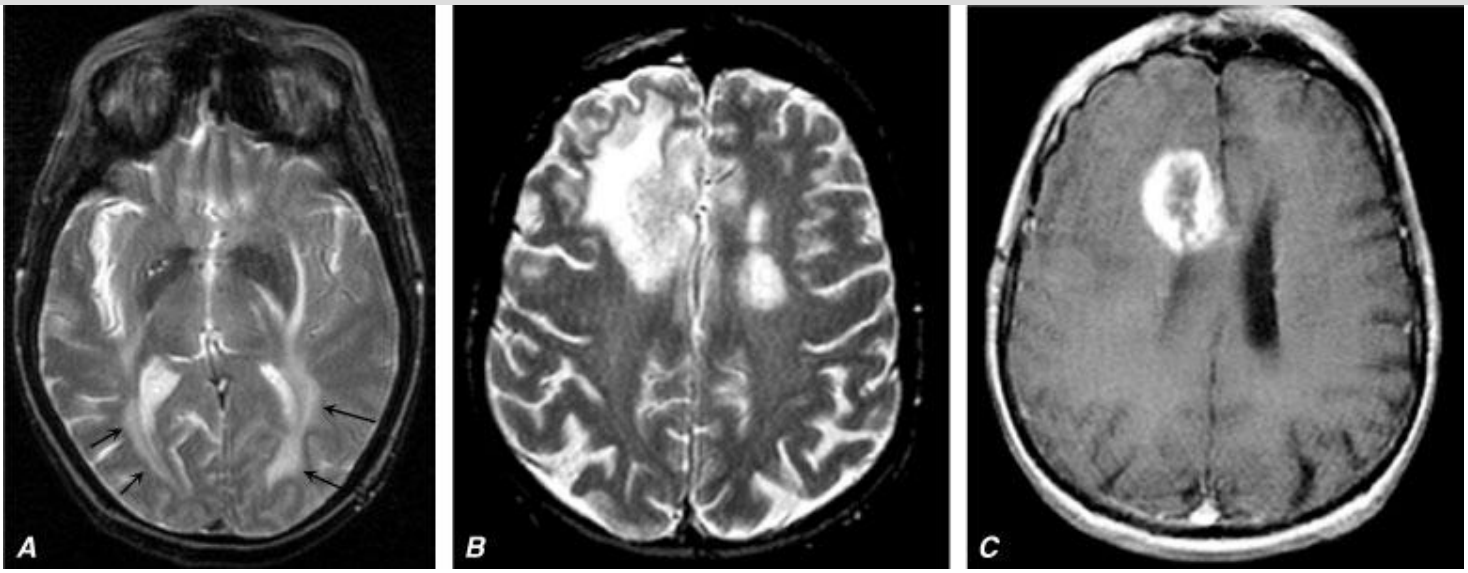
El sistema nervioso es vulnerable a las lesiones tardías inducidas por la radioterapia. Histológicamente, se produce desmielinización, degeneración hialina de las pequeñas arteriolas y, con el tiempo, infarto y necrosis cerebrales.

Las *lesiones agudas por radiación* aparecen durante la radioterapia o inmediatamente después. Ya es raro verlas, en virtud de los protocolos habituales de radioterapia externa, aunque pueden producirse después de la radiocirugía estereotáxica. Se manifiestan clínicamente por cefalea, somnolencia y empeoramiento de déficit neurológicos previos.

Las *primeras lesiones tardías por radiación* aparecen cuatro meses después de la radioterapia. En las imágenes de MR ponderada en T2 producen un aumento de señal en la sustancia blanca. En los niños, una forma frecuente de primera lesión tardía (lesión tardía precoz) por radioterapia es el *síndrome de la somnolencia*, en el que después de radiación cerebral total se presentan somnolencia y ataxia. La radiación de la médula espinal cervical puede producir el fenómeno de Lhermitte, una sensación en forma de descarga eléctrica al flexionar el cuello. Tanto las lesiones agudas como las tardías precoces producidas por la radioterapia responden a los esteroides y son trastornos autolimitados, que no parecen aumentar el riesgo de lesiones posradiación tardías.

Las *lesiones tardías ulteriores por radiación* dañan de modo permanente el sistema nervioso. Ocurren más de cuatro meses (por lo general ocho a 24 meses) después de haberse completado el tratamiento radioterápico; se ha descrito su comienzo hasta 15 años después de la radioterapia. Tras radiación cerebral total se presenta una demencia progresiva, algunas veces acompañada de apraxia de la marcha. En la MRI aparecen anomalías en la señal de la sustancia blanca (fig. 358-9). Después de la radiación focal del encéfalo surge necrosis de dicho tejido dentro del campo de radiación, lo cual origina una masa con mayor contraste (a menudo de forma anular). Por medio de MRI o CT es imposible diferenciar la necrosis por radiación de la recidiva del tumor, pero en PET o SPECT se puede demostrar que el metabolismo de glucosa aumenta en el tejido tumoral, mientras que disminuye en la necrosis por radiación. La espectroscopia por resonancia magnética puede demostrar una elevada concentración de lactato con una cantidad relativamente pequeña de colina en áreas de necrosis. A menudo se necesita extraer un fragmento para biopsia y así definir el diagnóstico preciso. Los nervios periféricos, incluidos los plexos braquial y lumbosacro, pueden presentar lesión tardía posradiación.

FIGURA 358-9.



Lesión por radiación. *A.* Lesión tardía ulterior por radiación un año después de la radiación cerebral total (5 500 cGy). Imagen de MR ponderada en T2 a nivel de los lóbulos temporales que muestra una señal hiperdensa anómala en la sustancia blanca periventricular (*flechas*). *B* y *C.* Necrosis por irradiación focal tres años después de la radioterapia (7 000 cGy) de un carcinoma nasofaríngeo. *B.* Imagen de MR axil ponderada en T2 que demuestra una lesión en el lóbulo frontal derecho rodeada de edema vasógeno. En el hemisferio izquierdo también existen anomalías de la señal. *C.* Imagen de MRI ponderada en T1 tras la administración de contraste, que muestra una lesión con refuerzo heterogéneo localizada en la circunvolución derecha del cíngulo.

Sin tratamiento, la necrosis por radiación del SNC puede actuar como una masa patológica en expansión, si bien es posible su resolución espontánea o después de administrar glucocorticoides. La necrosis posradiación progresiva se trata mejor con la extirpación quirúrgica si la esperanza de vida del enfermo es de seis meses, como mínimo, y la puntuación funcional de Karnofsky es mayor de 70. Existen informes anecdóticos de beneficio con anticoagulantes como heparina o warfarina. La lesión por radiación también acelera la ateroesclerosis en arterias de gran calibre, pero un incremento en el peligro de accidente cerebrovascular asume importancia sólo años después de la radioterapia.

Cuando el hipotálamo o la hipófisis se exponen a la radioterapia, es frecuente que se produzca una disfunción endocrina. La hormona del crecimiento es la hormona hipofisaria más sensible a la radioterapia, y la hormona estimulante del tiroides es la menos sensible. Corticotropina u hormona adrenocorticotrópica (ACTH), prolactina y gonadotropinas tienen sensibilidad intermedia.

La aparición de una segunda neoplasia es otro riesgo de la radioterapia que suele manifestarse muchos años después del tratamiento inicial. Dependiendo del campo radiado, aumenta el riesgo de padecer gliomas, meningiomas, sarcomas o cáncer de tiroides.

Complicaciones de la quimioterapia

Los protocolos de quimioterapia que se utilizan para tratar los tumores cerebrales primarios suelen basarse en el uso de nitrosureas y se toleran bien. De forma esporádica, las nitrosureas y otros fármacos utilizados en el tratamiento de las neoplasias del SNC producen estados de alteración mental (p. ej., confusión, depresión), ataxia y convulsiones. La quimioterapia que se utiliza en el tratamiento del cáncer diseminado es una causa mucho más frecuente de toxicosis del sistema nervioso. El cisplatino suele producir acúfenos y pérdida de audición bilateral para las frecuencias altas, sobre todo en los pacientes más jóvenes. Con una dosis acumulada de cisplatino superior a los 450 mg/m^2, puede producirse una neuropatía axonal y simétrica de grandes fibras y de predominio sensitivo; el paclitaxel (Taxol) produce un cuadro similar. El fluorouracilo y el arabinósido de citocina a altas dosis pueden producir una disfunción cerebelosa que remite tras suspender el tratamiento. La vincristina, que suele utilizarse en el tratamiento del linfoma, a veces provoca un íleo agudo que se asocia frecuentemente con la aparición de una neuropatía sensitivomotora, simétrica y distal progresiva, que causa un pie péndulo y parestesias.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.









McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Abrey LE et al: Treatment for primary CNS lymphoma: The next step. J Clin Oncol 18:3144, 2000 [PMID: 10963643]

Behin A et al: Primary brain tumors in adults. Lancet 361:323, 2003 [PMID: 12559880]

Bigner DD et al: *Russell and Rubinstein's Pathology of Tumors of the Nervous System*. New York, Oxford Univ Press, 1998

Glantz M et al: Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. Cancer 97:2262, 2003 [PMID: 12712481]

Gutmann DH et al: The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA 278:51, 1997 [PMID: 9207339]

Kaelin WG: Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. Nat Rev Cancer 2:673, 2002 [PMID: 12209156]

Kleihues SH, Cavanee WK (eds): *Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System*. Lyon, IARC Press, 2002

Loblaw DA, Laperriere NJ: Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: An evidence-based guideline. J Clin Oncol 16:1613, 1998 [PMID: 9552073]

McKusick VA (ed): *Online Mendelian Inheritance in Man*. URL: *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/*. Washington, DC, National Library of Medicine, 2003

Posner JB: *Neurologic Complications of Cancer*. Philadelphia, FA Davis, 1995

Reifenberger G, Louis DN: Oligodendroglioma: Toward molecular definitions in diagnostic neuro-oncology. J Neuropathol Exp Neurol 62:111, 2003 [PMID: 12578221]

Sanson M, Cornu P: Biology of meningiomas. Acta Neurochir 142:493, 2000 [PMID: 10898356]

Zhu Y, Parada LF: The molecular and genetic basis of neurological tumors. Nat Rev Cancer 2:616, 2002 [PMID: 12154354]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes: introducción

Los trastornos desmielinizantes se caracterizan por inflamación y destrucción selectiva de la mielina en el sistema nervioso central (SNC). El sistema nervioso periférico (SNP) queda indemne y muchos pacientes no tienen manifestaciones de enfermedades diseminadas coexistentes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (*multiple sclerosis*, MS) se caracteriza por la tríada de inflamación, desmielinización y gliosis (tejido cicatrizal); su evolución puede incluir recidivas-remisiones, o ser progresiva. Las lesiones suelen estar diseminadas en tiempo y sitio. La esclerosis afecta alrededor de 350 000 estadounidenses y 1.1 millones de personas a nivel mundial. En sociedades occidentales ocupa el segundo lugar en frecuencia después de los traumatismos como causa de discapacidad neurológica en las etapas temprana a media de la vida adulta. Las manifestaciones de la enfermedad varían de un cuadro benigno a otro de ataque incapacitante y evolución rápida que obliga a hacer profundos ajustes en el modo de vida.

Patogenia

Anatomía

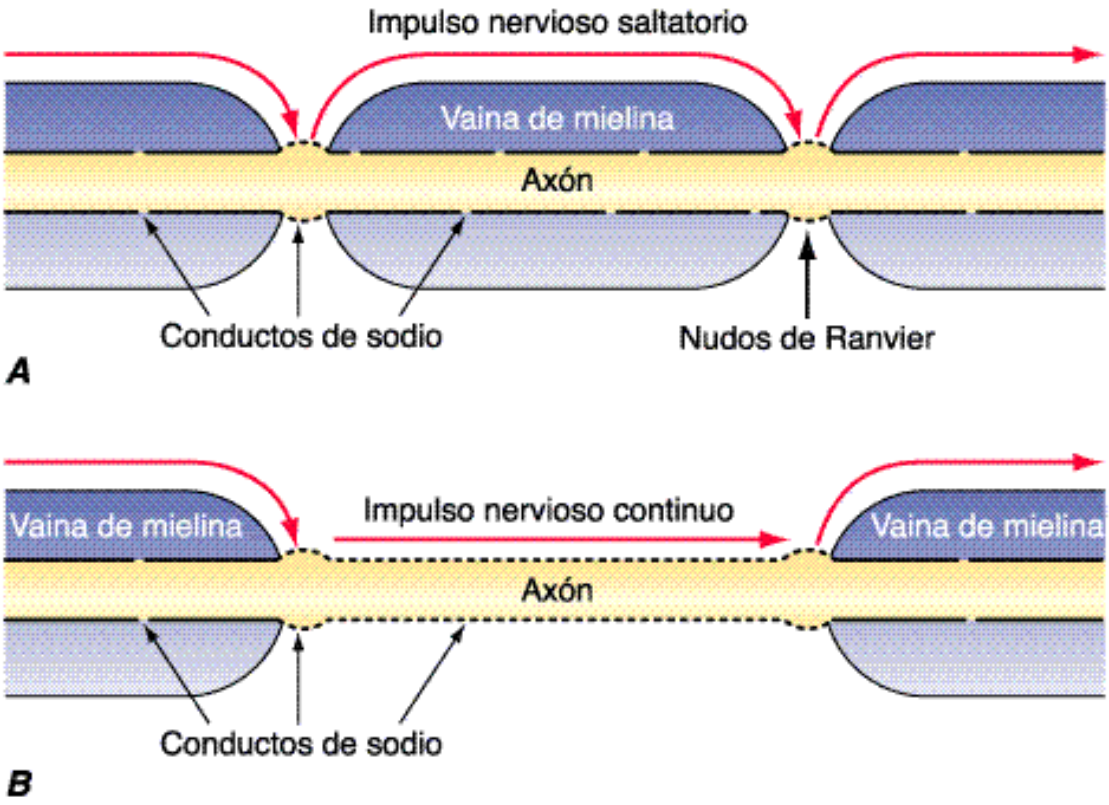
Las lesiones (placas) varían de 1 o 2 mm a varios centímetros. Las lesiones agudas se caracterizan por un "manguito" perivenular con mononucleares inflamatorios, predominantemente linfocitos T y macrófagos, que también infiltran la sustancia blanca vecina. En los sitios de la inflamación queda interrumpida la barrera hematoencefálica (*blood-brain barrier*, BBB) pero, a diferencia de lo que ocurre en la vasculitis, se conserva la pared de los vasos. En más de la mitad de los enfermos los autoanticuerpos específicos de mielina estimulan la desmielinización y activan a los macrófagos y las células de microglia (fagocitos del SNC derivados de médula ósea) que fagocitan los restos de mielina. Al avanzar las lesiones proliferan los astrocitos (gliosis). Los oligodendrocitos supervivientes o los que se diferencian a partir de neuroblastos pueden remielinizar parcialmente los axones "desnudos" y así producir las llamadas placas de sombra. Los estudios ultraestructurales de las lesiones de la MS sugieren que de un paciente a otro pueden variar los mecanismos patológicos subyacentes. Se ha observado heterogeneidad en cuanto a: 1) si el infiltrado de células inflamatorias se acompaña de depósitos de anticuerpos y activación del complemento y 2) si el "blanco de ataque" del proceso inmunopatológico es la propia vaina de mielina o el pericarion (cuerpo celular) del oligodendrocito. Un signo típico de la esclerosis múltiple es el no atacar axones, pero también puede haber destrucción axónica parcial o total. Pruebas indirectas sugieren que la pérdida axónica es una causa importante de discapacidad neurológica irreversible en la enfermedad.

Fisiología

La conducción nerviosa en los axones mielínicos se realiza de manera "saltatoria", en la cual el

impulso "salta" de un nudo de Ranvier al siguiente sin despolarizar la membrana axónica sobre la cual está la vaina de mielina en la zona internodal (fig. 359-1). Esto hace posible velocidades de conducción considerablemente mayores (casi 70 m/s) que las bajas velocidades (aproximadamente 1 m/s) generadas en la propagación continua en nervios amielínicos. Ocurre bloqueo de la conducción cuando el impulso nervioso no puede atravesar el segmento desmielinizado; esto se observa cuando la membrana del axón en reposo se hiperpolariza por la exposición de los conductos (canales) de potasio dependientes de voltaje que normalmente están ocultos debajo de la vaina de mielina. El fenómeno desmielinizante a menudo origina un bloqueo de conducción temporal, antes de que los conductos de sodio (concentrados originalmente en los nudos) tengan la posibilidad de redistribuirse en el axón "desnudo" (sin mielina) (fig. 359-1). Al final, la redistribución permite la propagación continua de potenciales de acción nerviosos en todo el segmento desmielinizado, pero antes que ello acaezca, las corrientes de fuga son demasiado grandes para que el impulso nervioso salte la distancia internodal, y no se produce la conducción. A veces el bloqueo de conducción es incompleto, y afecta por ejemplo las series de impulsos de alta frecuencia, pero no los de baja frecuencia. Es posible un bloqueo de conducción variable cuando hay hipertermia corporal o alteraciones metabólicas, y pudiera explicar algunas fluctuaciones (típicas de la MS) de una hora a otra, o en caso de fiebre o ejercicio. Ocurre lentificación de la conducción cuando los segmentos desmielinizados permiten sólo la propagación continua de impulsos nerviosos (conducción lenta).

FIGURA 359-1.



Conducción nerviosa en axones mielínicos y desmielinizados. *A.* Conducción saltatoria en axones mielínicos que ocurre cuando el impulso nervioso "salta" de un nudo de Ranvier al siguiente. Los conductos de sodio están concentrados en los nudos en que se realiza la despolarización axónica. *B.* Después de la desmielinización los conductos de sodio se redistribuyen en el axón y con ello permiten la propagación continua del potencial de acción nerviosa en esa zona.

Epidemiología

La frecuencia de esclerosis múltiple es aproximadamente el doble en mujeres que en varones. Suele comenzar entre 20 y 40 años (un poco más tarde en varones que en mujeres). En raras ocasiones el cuadro se manifiesta incluso desde los dos años de vida, o hasta el octavo decenio de la existencia.

La máxima prevalencia identificada de MS (250 casos por 100 000 personas) se ha detectado en las islas Orkney, al norte de Escocia, y cifras altas similares se observan en todo el norte de Europa, el norte de Estados Unidos y en Canadá. En cambio, la prevalencia es pequeña en Japón (dos casos por 100 000 habitantes), en otras partes de Asia, en África ecuatorial y en el Oriente Medio. En términos generales, la prevalencia aumenta con la latitud, aunque son notables algunas excepciones. Así, la esclerosis múltiple es rara en esquimales de Alaska en comparación con la de sujetos de raza blanca que viven en latitudes similares. De modo similar, los sudafricanos nativos muestran una prevalencia extraordinariamente menor en comparación con los sudafricanos de ascendencia europea que viven en la misma zona geográfica. A pesar de todo, algunos perfiles característicos de migración en diversas poblaciones pueden sugerir falsamente una relación entre MS y el clima. De este modo, cuando los escandinavos migraron a Estados Unidos o los escoceses lo hicieron a Nueva Zelanda, se asentaron preferentemente en sitios (como el norte de Estados Unidos o el sur de Nueva Zelanda) con climas semejantes a los de su lugar de origen. Tales consideraciones orientan hacia posibles mecanismos genéticos (véase más adelante en este capítulo), y no a la influencia del clima templado por sí mismo.

Cambios en incidencia y prevalencia

Los datos de estudios realizados en Estados Unidos, Europa, Australia y Oriente Medio sugieren que quizá esté en aumento la prevalencia de MS, aunque la mejoría en los métodos de diagnóstico pudiera explicar dicho cambio aparente. Otros informes sugieren que las personas que se desplazan de un área de elevada prevalencia a otra en que tal parámetro es bajo (o viceversa) antes de los 15 años de vida, "adoptan" el riesgo de MS en su nuevo entorno, en tanto que si migran después de esa edad, conservan el peligro correspondiente a su lugar de nacimiento. No hay certidumbre sobre la fiabilidad de estas observaciones, aunque si resultaran ciertas, sugerirían un factor ambiental en la patogenia de la esclerosis múltiple.

Notificación de grupos

En ocasiones se informa sobre grupos de casos de MS. A menudo estas "epidemias" aparentes no se pueden diferenciar fácilmente de los casos que surgen por azar, aunque algunos informes (como

los grupos de casos de esclerosis en las islas Faroe después de la ocupación inglesa durante la Segunda Guerra Mundial) son más convincentes que otros. Sin embargo, dicho "agrupamiento" parece más bien raro.

Relación de MS con traumatismos y estrés

Las pruebas existentes no apoyan ningún vínculo de traumatismos con el comienzo ni la exacerbación de la MS. En forma semejante, tampoco se ha corroborado que exista relación entre estrés y el comienzo o la exacerbación de la esclerosis, aunque este terreno no se puede estudiar fácilmente, por la dificultad de cuantificar el estrés.

Consideraciones Genéticas

Existe susceptibilidad genética a la esclerosis múltiple, como lo atestiguan las observaciones siguientes:

1. La prevalencia de MS es diferente en grupos étnicos que residen en el mismo entorno.

2. Los familiares de primero, segundo y tercer grados de pacientes de MS están expuestos a un mayor riesgo de la enfermedad. Los hermanos de sujetos afectados tienen un riesgo permanente de 2 a 5%, en tanto que el riesgo para padres o hijos de individuos atacados es un poco menor.

3. Los estudios en gemelos demuestran índices de concordancia de 25 a 30% en el caso de los monocigotos, en comparación con 2 a 5% solamente en los dicigotos (semejante al riesgo en hermanos no gemelos).

Es imposible explicar el mecanismo de herencia de la esclerosis múltiple por un simple modelo genético. La susceptibilidad probablemente es poligénica y cada gen contribuye con una fracción relativamente pequeña del riesgo total. También es posible que exista heterogeneidad genética (susceptibilidades diferentes entre las personas). El complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6p21 (el cual codifica proteínas que intervienen en la presentación de antígenos peptídicos a los linfocitos T) constituye la región de susceptibilidad de esclerosis múltiple más importante identificada hasta la fecha. La susceptibilidad de padecer la enfermedad se vincula con la región de clase II del MHC, específicamente con el alelo DR2 (DRB1*1501) y su haplotipo correspondiente. Otras regiones genéticas que se supone intervienen en la susceptibilidad a la MS están en las regiones cromosómicas 19q35 y 17q13.

Inmunología

El modelo de encefalomielitis alérgica experimental (*experimental allergic encephalomyelitis*, EAE) y los estudios del sistema inmunitario en pacientes de MS refuerzan el posible origen autoinmunitario de la enfermedad.

Linfocitos t autorreactivos

La proteína básica mielina (*myelin basic protein*, MBP) es un antígeno de células T importante en la EAE y quizá también en la MS del ser humano. A menudo se identifican linfocitos T reactivos a MBP activados en la sangre o el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con MS, y a veces también en

lesiones de dicha forma de esclerosis. Además, el DR2 puede influir en la respuesta autoinmunitaria, porque se une con gran avidez a un fragmento de MBP (que abarca los aminoácidos 89 a 96) y estimula la respuesta de linfocitos T a dicha autoproteína.

Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de mielina, como la glucoproteína mielínica de oligodendrocitos (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*, MOG), probablemente actúa de manera concertada con la respuesta de linfocitos T patógena para originar las lesiones desmielinizantes en muchos enfermos. Pruebas recientes sugieren que la presencia de anticuerpos contra MOG en el suero de personas con el síndrome aislado clínicamente (*clinically isolated syndrome*, CIS) tiene alto valor predictivo del desarrollo futuro de MS. Asimismo, en el LCR de individuos con MS se identifican signos de una respuesta inmunitaria humoral anormal. En LCR se detectan complejos de ataque a la membrana (por daño de anticuerpos mediado por complemento), y un valor elevado de inmunoglobulina (sintetizada localmente) en LCR es un signo característico de MS. En la mayoría de los casos se detecta anticuerpo oligoclonal (derivado de la expansión de un grupo escogido de plasmacitos). También se detecta inmunoglobulina oligoclonal en otras enfermedades inflamatorias crónicas, incluidas infecciones, y por tanto no es específica de la MS. El patrón de las bandas cromosómicas es peculiar en cada persona, y no han tenido éxito los intentos de identificar las "dianas" en que ejercen su acción dichos anticuerpos.

Citocinas

(cap. 295) Se piensa que citocinas T_H1 proinflamatorias como interleucina (IL) 2, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa e interferón (IFN) gamma son fundamentales en la patogenia de la MS, y algunas (como TNF-α e IFN-γ) pueden lesionar directamente los oligodendrocitos o las membranas de mielina. Sin embargo, quizá peque de simple la idea de un desequilibrio de T_H1 aislado como causa de MS. La presencia de autoanticuerpos en la MS sugiere que las citocinas T_H2 regulatorias (incluidas IL-4, -5 y -10) también pudieran intervenir en la patogenia. Además, las terapias basadas en T_H1 a menudo han sido inútiles, y en el caso de algunos inhibidores de TNF-α han sido dañinas para los pacientes.

Elementos desencadenantes

Por resonancia magnética (MRI) se han demostrado episodios de actividad patológica siete a 10 veces más frecuentes de los que se manifiestan clínicamente. Este dato indica que hay una gran reserva de actividad patológica subclínica en la MS, en especial durante las fases tempranas de la enfermedad. Se desconocen los elementos que desencadenan estos episodios, aunque el hecho de que algunos pacientes experimenten recidivas de infecciones inespecíficas de vías respiratorias altas sugiere que en la patogenia de MS quizá intervenga un mimetismo molecular entre virus y antígenos mielínicos o superantígenos víricos, que activan linfocitos T patógenos (cap. 299).

Microbiología

Como ya se dijo, las pruebas epidemiológicas refuerzan la importancia de la exposición ambiental en casos de MS. El riesgo de padecer esclerosis múltiple también guarda relación con un estatus socioeconómico alto, que pudiera reflejar mejoría en la higiene y sanidad y exposiciones iniciales tardías a agentes infecciosos. Por analogía, algunas infecciones por virus (como poliomielitis y sarampión) producen secuelas neurológicas más frecuentes cuando se retrasa la edad de la infección inicial. El modelo experimental de enfermedad desmielinizante inducida por virus mejor estudiado es la infección por virus de Theiler, un coronavirus murino semejante al del sarampión, que origina una infección crónica de oligodendrocitos con infiltración multifocal de linfocitos perivasculares y desmielinización, que se semeja mucho al cuadro de las lesiones de la esclerosis múltiple.

En el suero y el LCR de los individuos con MS se han detectado títulos altos de anticuerpos contra muchos virus, como los de sarampión, herpes simple, varicela, rubeola, virus de Epstein-Barr y de influenza C y algunas cepas de parainfluenza. Se han identificado en tejidos y líquidos de sujetos con MS innumerables virus y bacterias (o sus secuencias genómicas). En fecha reciente se dijo que los virus herpéticos humanos de tipo 6 (*human herpes virus type 6*, HHV-6) y *Chlamydia pneumoniae* intervienen como factores causales, aunque no se ha corroborado la participación de ningún agente infeccioso en la esclerosis múltiple.

Manifestaciones clínicas

La esclerosis múltiple puede comenzar en forma repentina o insidiosa. Los síntomas pueden ser intensos o tan insignificantes que la persona tal vez no acuda al médico durante meses o años. De hecho, en la necropsia de algunas personas que no tuvieron síntomas durante toda su vida se ha descubierto de manera inesperada que tenían MS. En otros casos, un estudio de resonancia magnética hecho por alguna causa no relacionada con el cuadro puede revelar signos de MS asintomática. Las manifestaciones de la enfermedad son muy variadas y dependen del sitio del SNC en que están las lesiones (cuadro 359-1). En la exploración por lo común se identifican signos de disfunción neurológica, a menudo en sitios asintomáticos. Por ejemplo, una persona inicialmente puede tener síntomas de una extremidad pélvica y signos en ambas.

Cuadro 359-1. Síntomas iniciales de la esclerosis múltiple

Síntoma	Porcentaje de casos	Síntoma	Porcentaje de casos
Pérdida sensitiva	37	Signo de Lhermitte	3
Neuritis óptica	36	Dolor	3
Debilidad	35	Demencia	2
Parestesias	24	Pérdida visual	2
Diplopía	15	Parálisis facial	1
Ataxia	11	Impotencia	1
Vértigo	6	Miocimia	1

Ataques paroxísticos	4	Epilepsia	1
Síntomas vesicales	4	Caídas	1

Fuente: Tomado de WB Matthews et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. New York, Churchill Livingstone, 1991.

La *debilidad de las extremidades* se puede manifestar en la forma de pérdida de la potencia o de la destreza, fatiga, o trastornos de la marcha. La debilidad inducida por el ejercicio es una manifestación característica de MS. Dicha manifestación corresponde al tipo de motoneurona superior (cap. 20) y se acompaña a menudo de otros signos piramidales como espasticidad, hiperreflexia y signos de Babinski. En ocasiones se pierde un reflejo tendinoso (lo que parece ser alguna lesión de motoneurona baja) si una lesión de MS interrumpe las fibras reflejas aferentes en la médula espinal.

La *espasticidad* (cap. 21) se acompaña a menudo de espasmos musculares espontáneos e inducidos por movimiento. Más de 30% de los sujetos con MS tienen espasticidad que va de moderada a intensa, particularmente en las extremidades pélvicas. Suele acompañarse de espasmos dolorosos, e interfiere en la capacidad de ambulación, trabajo o cuidado personal del enfermo. En ocasiones, la espasticidad brinda apoyo no voluntario del peso corporal durante la ambulación. En tales casos, las medidas para combatir la espasticidad pueden causar más daño que beneficio.

El cuadro inicial de la *neuritis óptica* (*optic neuritis*, ON) suele incluir disminución de la agudeza visual, "penumbra visual" o menor percepción del color (desaturación) en el campo central de la visión. Los síntomas pueden ser leves o evolucionar hasta la pérdida visual grave. En raras ocasiones se pierde del todo la percepción lumínica. Por lo común los síntomas visuales son monooculares, pero pueden afectar ambos ojos. Antes de la pérdida visual o junto con ella puede haber dolor periorbitario (agravado por movimientos de los ojos). Se puede identificar un defecto pupilar aferente (cap. 25). Los datos del examen del fondo de ojo pueden ser normales o señalar edema del disco óptico ("papilitis"). La palidez de éste (atrofia óptica) muy a menudo es consecuencia de ON. La uveítis es rara y debe plantear la posibilidad de que existan otras entidades patológicas en el diagnóstico. → ***La ON se expone en detalle en el capítulo 25.***

La visión borrosa en la esclerosis múltiple puede ser consecuencia de neuritis óptica o de diplopía. La que cede cuando se cubre un ojo es causada por diplopía.

La *diplopía* puede ocurrir a causa de oftalmoplejía internuclear (*internuclear ophthalmoplegia*, INO) o de parálisis del sexto par craneal (en raras ocasiones el tercero o el cuarto). Una INO consiste en dificultad para la aducción de un ojo, por lesión en el fascículo longitudinal medial ipsolateral (cap. 25). En el ojo en aducción suele observarse nistagmo intenso junto con una pequeña desviación asimétrica. La presencia de INO en ambos ojos sugiere fuertemente esclerosis múltiple. Otras perturbaciones frecuentes de la mirada en casos de MS incluyen: 1) parálisis en la visión horizontal; 2) síndrome de "uno y medio" (parálisis de la visión horizontal y además INO), y 3) nistagmo pendular adquirido.

Los *síntomas sensitivos* son diversos e incluyen parestesia (como punzadas, comezón, hormigueo,

picazón o ardor doloroso) e hipestesia (disminución de la sensación, insensibilidad o una sensación de que la zona está "muerta"). Son comunes también sensaciones desagradables (p. ej., que algunas partes del cuerpo están hinchadas o húmedas, cruentas o envueltas apretadamente). Las deficiencias sensitivas del tronco y los miembros pélvicos por debajo de una línea horizontal en el tronco (nivel sensitivo) sugieren que la médula espinal es el punto de origen de la perturbación sensitiva. Suele acompañarse de una sensación "en banda" y constricción alrededor del tronco. El dolor es un síntoma frecuente de MS y lo presentan más de la mitad de los pacientes. Puede surgir en cualquier sitio del cuerpo y cambiar con el paso del tiempo a otros sitios.

La *ataxia* por lo común se manifiesta como temblores cerebelosos (cap. 21). También puede abarcar la cabeza y el tronco o la voz, produciendo una disartria cerebelosa característica (habla escandida). A veces es difícil evaluar la extensión real de afección del cerebelo en una persona, porque los déficit motores y sensitivos pueden afectar la coordinación, y la debilidad puede interferir en las valoraciones de la coordinación.

La *disfunción vesical e intestinal* surge por causas diferentes, y a menudo coexisten tipos distintos de disfunción. Durante la micción refleja normal, la relajación del esfínter vesical (inervación adrenérgica alfa) queda coordinada con la contracción del músculo detrusor en la pared vesical (inervación colinérgica muscarínica). La emisión del chorro urinario se logra por la contracción esfinteriana coordinada, con relajación del detrusor. El estiramiento vesical (durante el llenado) activa dicho reflejo y es inhibido por estímulos suprarraquídeos (voluntarios o de entrada). En más de 90% de los individuos con MS se identifican síntomas de disfunción vesical, y en una tercera parte la disfunción ocasiona episodios semanales o más frecuentes de incontinencia.

La *hiperreflexia del detrusor*, al quedar anulada la inhibición supersegmentaria, origina polaquiuria, urgencia para la micción, nicturia y vaciamiento incontrolable de la vejiga. La *disinergia del esfínter del detrusor* por la pérdida de sincronización entre los músculos detrusor y esfinteriano origina dificultad para iniciar el chorro de orina, para detenerlo o para ambos fenómenos. También puede originar retención de orina, la permanencia de grandes volúmenes de orina residual después de la micción, incontinencia por rebosamiento e infección recurrente.

En más de 30% de los enfermos se observa *estreñimiento*. Con menor frecuencia (15%) ocurre urgencia para la defecación o *incontinencia rectal* pero puede ser un factor socialmente adverso.

La *disfunción cognitiva* puede incluir amnesia, disminución de la atención, dificultad para la solución de problemas, lentitud en la "modulación" de la información (procesamiento) y problemas de desplazamiento entre tareas cognitivas. Se pensó alguna vez que la euforia era característica de MS, pero en realidad es poco común y sólo se observa en menos de 20% de los enfermos. También se ha observado disfunción cognitiva lo suficientemente intensa para entorpecer las actividades de la vida diaria, pero es rara.

La *depresión* que presentan 50 a 60% de los pacientes puede ser reactiva, endógena o ser parte de la propia enfermedad y contribuir a la fatiga. El suicidio en personas con MS es 7.5 veces más

frecuente que en testigos de igual edad.

Hay *fatiga* en 90% de los pacientes, y en la mitad de ellos es moderada o intensa. Sus manifestaciones comprenden debilidad motora generalizada, escasa capacidad para la concentración, lasitud extrema, anergia, disminución de la resistencia física y una sensación abrumadora de agotamiento que obliga a la persona a reposar o dormir. La fatiga (sola o con otros síntomas) es la causa más frecuente de discapacidad laboral en MS. La exacerban las temperaturas elevadas, la depresión o el realizar un esfuerzo excepcional para desempeñar las actividades básicas de la vida diaria o por perturbaciones del sueño (como sería despertar frecuentemente por la noche para orinar). La fatiga por MS puede ser máxima a mitad de la tarde o continua en todo el día, y suele ser difícil de combatir.

La *disfunción sexual* es frecuente en MS. Los varones señalan impotencia, disminución del deseo erótico, menor sensibilidad de los genitales, retraso o anulación de la eyaculación e incapacidad de alcanzar y conservar la erección. Las mujeres indican insensibilidad en genitales, menor respuesta orgásmica y de la libido, sensaciones desagradables durante el coito y menor lubricación vaginal. La espasticidad de aductores (en las mujeres) interfiere también en el coito y a veces constituye un problema la incontinencia urinaria (en varones o mujeres).

La *debilidad facial* es causada por una lesión en la vía intraparenquimatosa del séptimo par craneal y se asemeja a la parálisis idiopática de Bell. Sin embargo, a diferencia de esta última, la debilidad facial en MS por lo común no se acompaña de pérdida ipsolateral de la sensación gustativa, ni de dolor retroauricular (cap. 355).

El *vértigo* puede surgir de modo repentino y asemejarse a la laberintitis aguda. Se piensa que proviene del tallo encefálico y no de un órgano terminal debido a la coexistencia de afección del trigémino o del facial, de nistagmo vertical o de nistagmo sin período de latencia hasta el comienzo, ninguna inversión de la dirección y ausencia de fatiga (cap. 20). En la esclerosis múltiple también se observa a veces hipoacusia, pero es poco frecuente.

Síntomas complementarios

La *sensibilidad al calor* se refiere a los síntomas del sistema nervioso producidos por el aumento de la temperatura central del cuerpo. Por ejemplo, durante una ducha caliente o con el ejercicio físico puede haber visión borrosa total o parcial transitoria en un solo lado (*síntoma de Uhthoff*). Es frecuente que los síntomas de MS empeoren de manera transitoria y a veces impresionante durante enfermedades febriles (véase más adelante en este capítulo "Ataques agudos o episodios desmielinizantes iniciales" en Tratamiento). Tales síntomas relacionados con el calor quizá son consecuencia de un bloqueo de conducción transitorio (véase antes en este capítulo).

El *síntoma de Lhermitte* es una sensación similar a un choque eléctrico (desencadenada por la flexión del cuello u otro movimiento) que se irradia por el dorso hasta las extremidades pélvicas. En raras ocasiones lo hace en las extremidades escapulares. Por lo común cede por sí solo, aunque puede persistir años. También se observa en otros trastornos de la columna cervical (p. ej.,

espondilosis cervical).

Los *síntomas paroxísticos* se diferencian por ser breves (30 s a 2 min), por la gran frecuencia con que aparecen (cinco a 40 episodios al día), o por el hecho de que no alteran la conciencia ni originan cambios en el electroencefalograma "de fondo" durante los episodios y siguen una evolución autolimitada que culmina en la desaparición espontánea (por lo común duran semanas o meses). Pueden ser desencadenados por la hiperventilación o el movimiento. Los síndromes incluyen el signo de Lhermitte; las contracciones tónicas de una extremidad, la cara o el tronco (crisis tónicas); la disartria-ataxia paroxística; las perturbaciones paroxísticas de la sensibilidad y otros síndromes menos definidos. Los síntomas paroxísticos quizá son consecuencia de descargas espontáneas que nacen en los bordes de placas desmielinizadas y se propagan por un mecanismo de efapsis a fascículos de sustancia blanca vecinos.

Cuando la lesión desmielinizante abarca el punto de entrada (o salida) de la raíz de los pares craneales quinto, séptimo y noveno, respectivamente, surge a veces neuralgia del trigémino, espasmo hemifacial y neuralgia del glosofaríngeo, respectivamente. La *neuralgia del trigémino* (*tic douloureux*) es un dolor facial muy breve y lancinante desencadenado a menudo por un impulso aferente que llega de la cara o los dientes. Muchos casos de neuralgia del trigémino no guardan relación con la esclerosis múltiple; sin embargo, la aparición de signos atípicos (cap. 355), como el hecho de que comience el cuadro antes de los 50 años, los síntomas bilaterales y la pérdida sensitiva objetiva o el dolor no paroxístico, deben despertar preocupación de que la esclerosis múltiple sea la causa de tales manifestaciones.

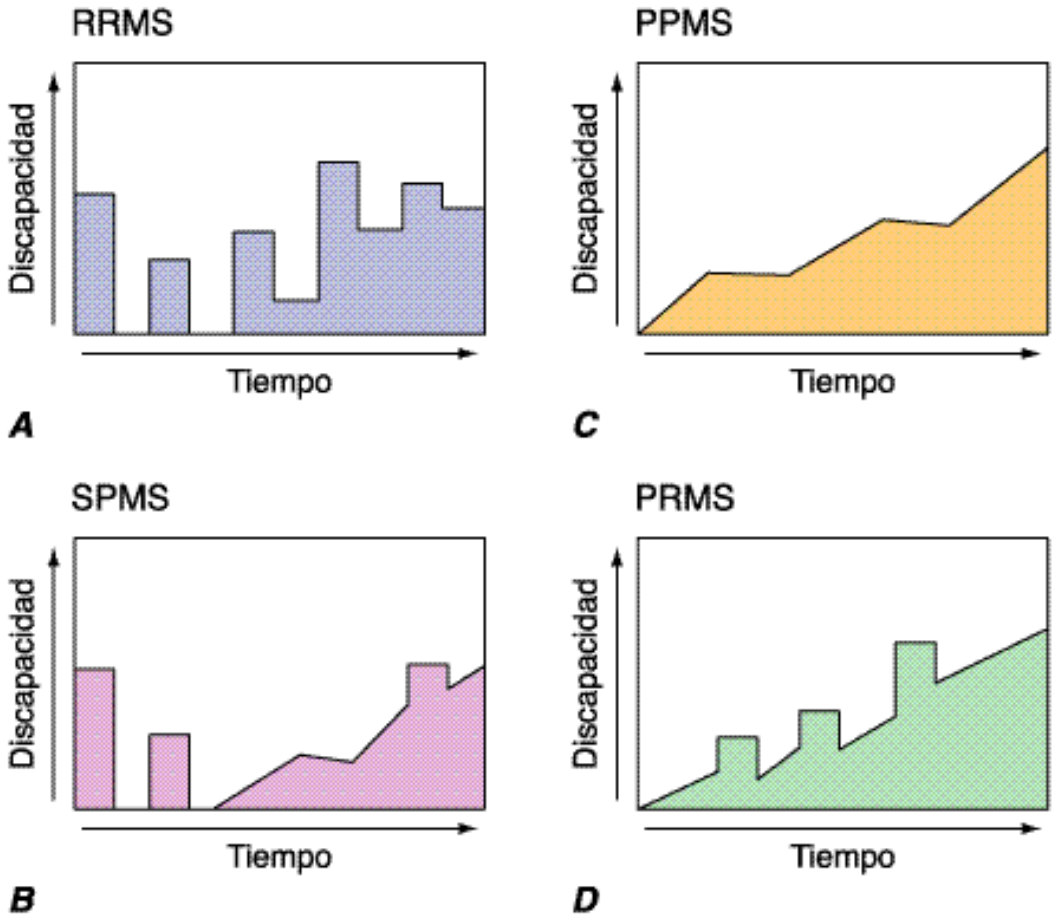
La *miocimia facial* consiste en contracciones rápidas y persistentes de los músculos de la cara (en particular la mitad inferior del orbicular de los ojos) o una contracción que se propaga lentamente por la cara. Es consecuencia de lesiones de los fascículos corticobulbares o el trayecto del nervio facial en el tallo encefálico.

Evolución de la enfermedad

Se han descrito cuatro tipos de esclerosis múltiple (fig. 359-2):

FIGURA 359-2.





Evolución clínica de la esclerosis múltiple (MS). *A.* MS recidivante-remitente. *B.* MS progresiva secundaria. *C.* MS progresiva primaria. *D.* MS progresiva-recidivante.

1. *Esclerosis múltiple recidivante-remitente* (*relapsing/remitting multiple sclerosis*, RRMS), que comprende 85% de los casos de MS en el comienzo y se caracteriza por ataques discretos con evolución de días o semanas (rara vez de horas). A menudo se produce la recuperación completa en las semanas o meses siguientes (fig. 359-2A). Sin embargo, si se afecta gravemente la ambulación durante un ataque, alrededor de la mitad de los enfermos no mejorarán. En el lapso intercrítico están estables sus funciones neurológicas.

2. *Esclerosis múltiple progresiva secundaria* (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS), que siempre comienza en la misma forma que la RRMS (fig. 359-2B). Sin embargo, en algún punto la evolución clínica de la forma recidivante cambia, al grado que se produce un deterioro continuo de las funciones, sin relación con los ataques agudos (que pueden continuar o cesar en la fase progresiva). La SPMS origina un grado mayor de discapacidad neurológica fija que la RRMS. Alrededor de la mitad de los individuos con RRMS terminarán por sufrir SPMS después de 15 años, y los lapsos de vigilancia más largos indican que la mayor parte de los casos de RRMS al final evolucionarán y se transformarán en SPMS. Por todo lo expuesto, al parecer la SPMS representa la fase tardía del mismo trastorno primario que la esclerosis múltiple recidivante-remitente.

3. *Esclerosis múltiple progresiva o primaria* (*primary progressive multiple sclerosis*, PPMS), que explica alrededor de 15% de los casos. Las personas no experimentan ataque sino un deterioro funcional constante desde que comienza la enfermedad (fig. 359-2C). En comparación con lo que ocurre en la RRMS, hay mayor igualdad en la distribución entre los dos sexos, la enfermedad comienza en etapa más tardía de la vida (media casi 40 años) y la discapacidad se presenta con mayor rapidez. No se sabe si la PPMS es un fenotipo poco común de la misma enfermedad primaria que la RRMS o si son enfermedades diferentes.

4. *Esclerosis múltiple progresiva-recidivante* (*progressive/relapsing multiple sclerosis*, PRMS), que se sobreañade a PPMS y SPMS y que comprende alrededor de 5% de los casos de MS. A semejanza del paciente con PPMS, los que sufren PRMS tienen un deterioro incesante en su cuadro desde que comienza la enfermedad. Sin embargo, a semejanza de lo que ocurre en la SPMS, a veces se sobreañaden ataques a su evolución progresiva (fig. 359-2D). Las etapas iniciales de la RPMS son idénticas a las de la PPMS (es decir, hasta el primer ataque clínico).

Diagnóstico

No se cuenta con un método definitivo para diagnosticar MS. Los criterios diagnósticos de MS clínicamente definida exigen documentar dos o más episodios de síntomas y dos o más signos que reflejen alteraciones en los fascículos de sustancia blanca anatómicamente no vecinos del SNC (cuadro 359-2). Los síntomas deben durar más de 24 h y surgir como episodios separados por un mes o más. Cuando menos debe estar presente en la exploración neurológica uno de los dos signos requeridos. El segundo puede ser corroborado por algunos métodos paraclínicos que muestran anormalidades, como MRI o potenciales evocados (*evoked potentials*, EP). En personas que experimentan evolución gradual de su discapacidad durante seis meses o más sin recidivas sobreañadidas, cabe recurrir a la cuantificación de IgG intrarraquídea y métodos visuales de EP para corroborar el diagnóstico.

Cuadro 359-2. Criterios diagnósticos de esclerosis múltiple

1. La exploración debe revelar anomalías *objetivas* del sistema nervioso central.
2. El ataque debe reflejar predominantemente enfermedad de los fascículos largos de sustancia blanca, que por lo común afecta: a) una vía piramidal; b) vías cerebelosas; c) fascículo longitudinal medial; d) nervio óptico, y e) columnas posteriores.
3. Los datos de exploración o anamnesis deben implicar el ataque de dos o más áreas del sistema nervioso central.
a. Se puede utilizar MRI para corroborar una segunda lesión cuando en la exploración se ha demostrado sólo un sitio de anormalidad. La MRI confirmatoria debe incluir cuatro lesiones que abarquen la sustancia blanca o tres lesiones si la localización es periventricular. Las lesiones aceptables deben tener más de 3 mm de diámetro. En personas mayores de 50 años hay que satisfacer dos de los criterios siguientes: a) lesión de más de 5 mm de diámetro; b) lesiones junto al "cuerpo" de los ventrículos laterales, y c) lesiones presentes en la fosa posterior.

b. Se pueden utilizar datos de respuestas evocadas para corroborar una segunda lesión que no se identifique en la exploración clínica.
4. El perfil clínico debe consistir en: a) dos o más episodios separados de empeoramiento de sitios diferentes en el SNC, con duración mínima cada uno de 24 h y que ocurran con una diferencia mínima de un mes o b) evolución gradual o escalonada en un lapso mínimo de seis meses, si se acompaña de incremento en la síntesis de IgG o dos o más bandas oligoclonales. Se puede utilizar MRI para corroborar la diseminación en el tiempo, si se advierte una nueva lesión ponderada en T2 o que se intensifica con gadolinio tres meses o más después de un síndrome clínico aislado.
5. El estado neurológico del enfermo no puede ser atribuido mejor a otra enfermedad.
CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS
1. *MS definida:* cumple los cinco criterios.
2. *MS probable:* cumple los cinco criterios excepto: a) sólo se corrobora una anormalidad objetiva a pesar de dos episodios sintomáticos o b) solamente hay un episodio sintomático a pesar de dos o más anormalidades subjetivas.
3. *Riesgo de MS:* se cumplen los criterios 1, 2, 3 y 5; la persona tiene solamente un episodio sintomático y una anormalidad objetiva.

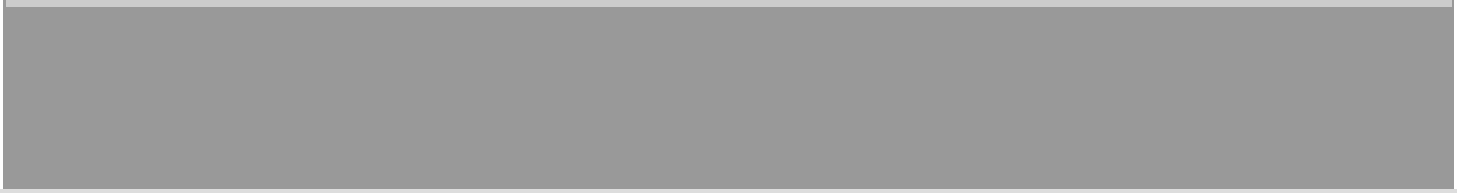
Nota: SNC, sistema nervioso central; MRI, resonancia magnetica; Gd, gadolinio.

Estudios diagnósticos

Resonancia magnética

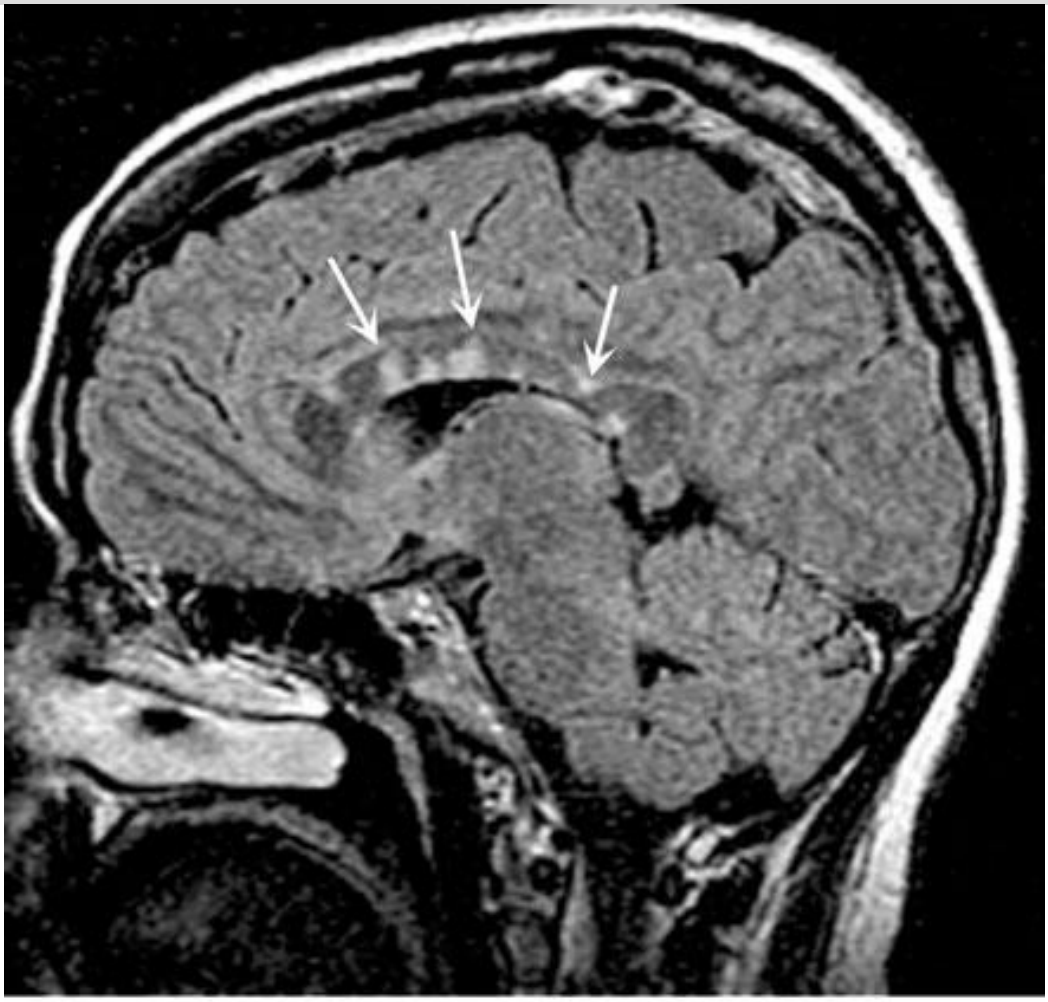
La MRI ha revolucionado el diagnóstico y el tratamiento de las esclerosis múltiples (fig. 359-3); en más de 95% de los enfermos se detectan anormalidades características. Hay un incremento en la permeabilidad vascular por interrupción de la barrera hematoencefálica, que se identifica por la fuga del gadolinio (Gd) intravenoso al interior del parénquima cerebral. Tal fuga aparece tempranamente en la evolución de una lesión por MS y es un marcador útil de inflamación. El contraste por gadolinio persiste incluso tres meses, y la placa residual de MS se torna visible por lapsos indefinidos en la forma de un área focal de hiperintensidad (lesión) en el estudio de espín-eco (ponderado en T2) y de densidad protónica. A menudo las lesiones están orientadas en sentido perpendicular a la superficie ventricular y corresponden a un perfil patológico de desmielinización perivenosa ("dedos" de Dawson). Las lesiones son multifocales en el encéfalo, el tallo encefálico y la médula espinal. Las que aparecen en la porción anterior del cuerpo calloso son útiles en el diagnóstico, porque tal sitio anatómico por lo común queda indemne en la enfermedad cerebrovascular. Se han planteado criterios diferentes para utilizar MRI en el diagnóstico de la esclerosis múltiple (cuadro 359-2).

FIGURA 359-3.

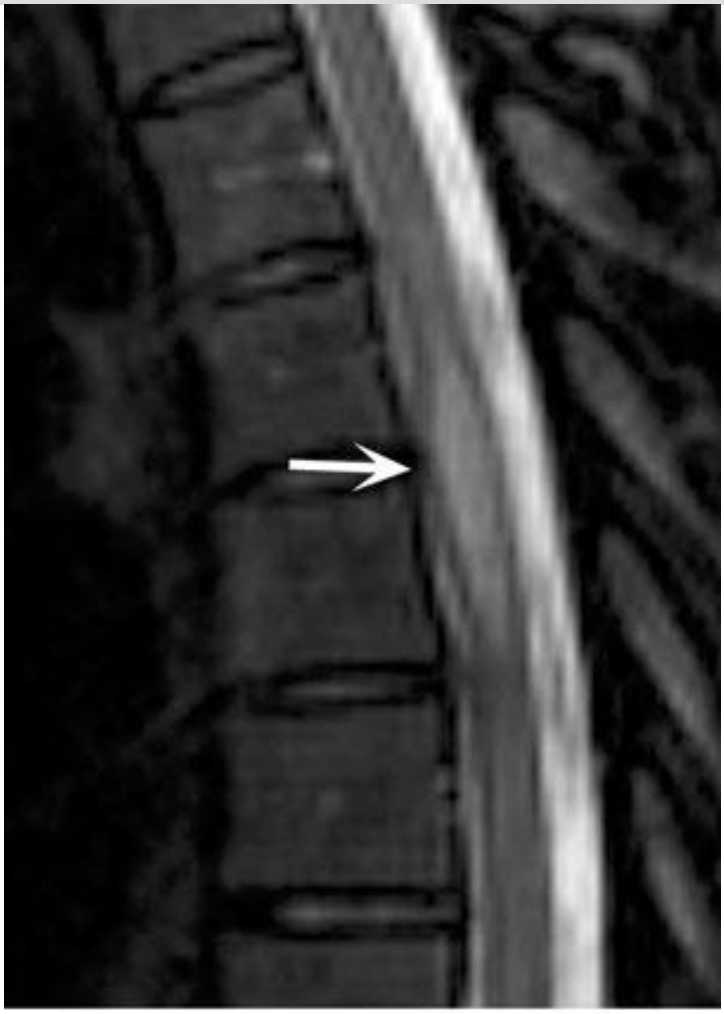




A



B



C



Signos de MS detectados por MRI. *A.* Imagen del primer eco axil obtenida de la secuencia ponderada en T2, que muestra múltiples anormalidades con señales brillantes en la sustancia blanca, signo típico de MS. *B.* Imagen sagital FLAIR (recuperación de inversión atenuada por líquido [*fluid attenuated inversion recovery*]), ponderada en T2 en que se ha suprimido la señal intensa del líquido cefalorraquídeo (LCR). Este líquido genera una imagen oscura, en tanto que las zonas de edema o desmielinización del cerebro generan una señal intensa, como se muestra aquí en el cuerpo calloso (*flechas*). Las lesiones en la porción anterior de dicho cuerpo son frecuentes en la MS y raras en las vasculopatías. *C.* Imagen espín-eco rápida sagital ponderada en T2 de la columna torácica, que muestra una lesión fusiforme de gran intensidad en la porción media de la médula torácica. *D.* Imagen sagital ponderada en T1 obtenida después de administrar ácido dietilenotriaminopentaacético (DTPA)-gadolinio por vía endovenosa, en que se observan zonas focales en que se ha transgredido la barrera hematoencefálica, que se identifica por regiones con gran intensidad de señal (*flechas*).

El volumen total de las anormalidades en las señales ponderadas en T2 ("el grueso de la enfermedad") muestra una correlación significativa (aunque pequeña) con la discapacidad clínica. Alrededor de 33% de las lesiones ponderadas en T2 tienen el aspecto de zonas hipointensas (agujeros negros) en los estudios ponderados en T1. Los "agujeros negros" pueden constituir un marcador mejor de la desmielinización irreversible y la pérdida axónica que las hiperintensidades T2, aunque incluso tal índice cuantitativo depende del momento en que se captura la imagen (adquisición); por ejemplo, la mayoría de las lesiones agudas ponderadas en T2 con contraste de gadolinio muestran oscurecimiento en T1.

Algunas características nuevas en MRI como la atrofia encefálica, las imágenes de razón de

transferencia de magnetización (*magnetization transfer ratio*, MTR) y la espectroscopia por resonancia magnética (*magnetic resonance spectroscopic imaging*, MRSI) protónica al final pueden servir como marcadores indirectos de discapacidad clínica. Por ejemplo, la MRSI puede cuantificar moléculas como *N*-acetilaspartato (NAA), un marcador de la integridad axónica, y por medio de MTR se podrá diferenciar entre desmielinización y edema.

Potenciales evocados

La medición de los potenciales evocados (o provocados) permite conocer la función en las vías aferentes (visual, auditiva y somatosensitiva) o eferentes (motoras). La técnica utiliza promediación por computadora para medir los potenciales eléctricos del SNC provocados por la estimulación repetitiva de nervios periféricos escogidos o del encéfalo. El procedimiento aporta abundante información cuando las vías estudiadas no están afectadas clínicamente. Por ejemplo, en la persona con un síndrome medular remitente y recidivante con déficit sensitivos en las extremidades inferiores, los EP somatosensitivos anormales después de estimulación del nervio tibial posterior aportan escasa información nueva. En contraste, en dicha circunstancia la anormalidad en un EP visual permitiría diagnosticar MS clínicamente definida (cuadro 359-2). En 80 a 90% de las personas con MS se identifican anormalidades en una o más de las modalidades de los potenciales provocados. Las anormalidades en este estudio no son específicas de la esclerosis múltiple, aunque un dato que sugiere desmielinización es el retraso prolongado en la latencia de un componente EP específico (contrario a una amplitud menor).

Líquido cefalorraquídeo (LCR)

Las anormalidades en el LCR que se identifican en MS incluyen pleocitosis de mononucleares y mayor concentración de IgG sintetizada en el interior del raquis. La proteína total del LCR por lo común es normal o un poco mayor. Varias fórmulas permiten diferenciar la IgG sintetizada dentro del raquis de la que ha penetrado pasivamente en el SNC desde el suero. Una fórmula (índice de IgG del LCR) expresa la razón de IgG/albúmina en LCR, dividida entre la misma razón en el suero. La rapidez de síntesis de IgG, que usa una fórmula más complicada, hace algunas suposiciones, pero utiliza las mismas mediciones de albúmina y de IgG de suero y LCR para calcular la velocidad de síntesis de IgG del SNC. La medición de las bandas oligoclonales (*oligoclonal banding*, OCB) en el LCR también valora la producción intrarraquídea de IgG. Esas bandas se detectan por medio de electroforesis en gel de agarosa. En 75 a 90% de las personas con MS se detectan dos o más de las bandas mencionadas. Éstas pueden no aparecer en el comienzo de la MS y en pacientes individuales aumenta el número de bandas con el paso del tiempo. Es importante estudiar pares de muestras de suero para descartar un origen periférico (fuera de SNC) de cualquier OCB detectada en el líquido cefalorraquídeo.

Una pleocitosis leve en LCR (más de 5 células/μl) aparece en alrededor de 25% de los enfermos, por lo común sujetos jóvenes con RRMS. La pleocitosis que excede de 75 células/μl, la presencia de leucocitos polimorfonucleares o una concentración proteínica mayor de 1.0 g/L (mayor de 100

mg/100 ml) en el LCR deben despertar la sospecha de que la persona quizá no tenga esclerosis múltiple.

Diagnóstico diferencial

Ningún signo o prueba clínica aislados confirmarán el diagnóstico de esclerosis múltiple. El diagnóstico se corrobora fácilmente en un adulto joven con síntomas recidivantes y remitentes que abarcan áreas de la sustancia blanca del SNC. Hay que pensar siempre en la posibilidad de que exista otra entidad patológica (cuadro 359-3), en particular cuando: 1) los síntomas se localizan exclusivamente en la fosa posterior, la unión craneocervical o la médula espinal; 2) el paciente tiene <15 o >60 años de edad; 3) el trastorno clínico avanza desde el comienzo; 4) la persona nunca experimentó síntomas de la vista, sensitivos o de la vejiga, o 5) los datos de métodos de laboratorio (MRI, LCR o EP) son atípicos. En forma semejante, los síntomas poco comunes o raros en casos de MS (como afasia, parkinsonismo, corea, demencia aislada, atrofia muscular intensa, neuropatía periférica, pérdida episódica de la conciencia, fiebre, cefalea, convulsiones o coma) deben intensificar la sospecha de que quizá exista otra entidad patológica. El diagnóstico suele ser difícil en personas cuyo comienzo fue rápido o "explosivo" (similar a una apoplejía) o con síntomas leves y datos normales en la exploración neurológica. En raras ocasiones la inflamación y la hinchazón intensa producen una masa que imita un tumor primario o metastásico. Los métodos específicos necesarios para descartar otros diagnósticos (enfermedades alternativas) variarán en cada situación clínica; sin embargo, probablemente sea necesario medir la velocidad de eritrosedimentación, el valor de B_{12} en suero, anticuerpos antinucleares (ANA) y laboratorios de investigación de enfermedades venéreas (VDRL), en todos los individuos en quienes se sospeche esclerosis múltiple.

Cuadro 359-3. Trastornos que pueden parecer esclerosis múltiple

Aguda, encefalomielitis diseminada (ADEM)
Antifosfolípidos, síndrome de anticuerpos
Behçet, enfermedad
Cerebral autosómica dominante, arteriopatía, infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)
Accidente cerebrovascular y enfermedad cerebrovascular isquémica
Congénitas, leucodistrofias (como adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática)
Generalizado, lupus eritematoso, y enfermedades vasculares del tejido conjuntivo relacionadas
Humana, infección por virus de la inmunodeficiencia (VIH)
Isquémica, neuropatía óptica (arterítica y no arterítica)
Lyme, enfermedad
Mitocóndrica, encefalopatía, con acidosis láctica y accidente cerebrovascular (MELAS)
Neoplasias (como linfoma, glioma, meningioma)

Sarcoide
Sífilis
Sjögren, síndrome
Tropical, paraparesia espástica (infección por HTLV I o II)
Vasculares, malformaciones (en particular fístulas AV en la duramadre de la columna)
Vasculitis (primarias del SNC o de otro tipo)
Vitamina B_{12}, deficiencia

Nota: HTLV, virus de leucemia/linfoma de células T del ser humano (*human T cell leukemia/lymphoma virus*); AV, arteriovenosa; SNC, sistema nervioso central; CADASIL, arteriopatía cerebral autosómica dominante, infartos subcorticales y leucoencefalopatía (*cerebral autosomal dominant arteriopathy, subcortical infarcts, and leukoencephalopathy*); MELAS, encefalopatía mitocóndrica con acidosis láctica y accidente cerebrovascular (*mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke*).

Pronóstico

La mayoría de los enfermos de MS presentan discapacidad neurológica progresiva. Quince años después del comienzo, sólo 20% de ellos no tendrán limitaciones funcionales; la mitad habrán avanzado hasta SPMS y necesitarán auxilio en la ambulación. Se sabe que 25 años después del comienzo, más de 80% de los pacientes de MS habrán alcanzado tal nivel de discapacidad. En 1988 se calculó que el coste económico anual total de la MS en Estados Unidos rebasaba los 6 800 millones de dólares.

Sin embargo, incluso si el pronóstico de discapacidad es grave para el paciente promedio, es difícil definir tal variable para el paciente individual. Algunos signos clínicos sugieren un pronóstico más favorable. Los individuos que desde el comienzo tienen ON o síntomas sensitivos, los que se recuperan totalmente de los primeros ataques, las personas que tienen menos de 40 años al comenzar la enfermedad (pero que no comenzó en la niñez), las mujeres, los sujetos con RRMS, los que muestran menos de dos recidivas en el primer año de la enfermedad y los pacientes con mínima deficiencia después de cinco años evolucionan mejor que los demás. En contraste, los sujetos con ataxia del tronco, temblor de acción, síntomas piramidales o progresión de su mal tienen mayores posibilidades de quedar discapacitados. Una evolución totalmente progresiva conlleva un pronóstico mucho más grave en todas las etapas del trastorno que la evolución acompañada de recidivas ocasionales.

Es importante mencionar que algunos pacientes con MS tienen una forma benigna de la enfermedad y nunca sufren discapacidad neurológica. Se piensa que es menor de 20% la posibilidad de MS benigna, aunque quizá sea una cifra subestimada por los estudios actuales de la evolución natural del trastorno. Una investigación reciente de individuos con MS benigna 15 años después del comienzo indicó que a pesar de que muchos tenían ya discapacidad a los 25 años de evolución, los individuos con datos totalmente normales en las exploraciones neurológicas no habían perdido su

evolución benigna.

En pacientes con el primer trastorno desmielinizante (es decir, un síndrome clínicamente aislado), la resonancia magnética del encéfalo aporta información pronóstica. Si hay tres o más lesiones típicas con tiempos de relajación T2, el peligro de que surja MS después de 10 años es de 70 a 80%. Por el contrario, si los signos de MRI del encéfalo son normales, es menor de 20% la posibilidad de que al final ocurra MS. De manera semejante, dos o más lesiones intensificadas con Gd en la evaluación inicial son fuertemente predictivas de MS futura, lo mismo que la aparición de nuevas lesiones ponderadas en T2 o nueva intensificación por gadolinio tres meses o más después del episodio. Las anormalidades típicas en EP y en el estudio de LCR aportan información pronóstica semejante, aunque tales relaciones no han sido definidas con precisión.

La muerte como consecuencia directa de MS es poco frecuente, si bien se ha calculado que la supervivencia a los 25 años es sólo 85% de lo esperado. El sujeto puede fallecer durante un ataque agudo de MS, pero tal situación es muy rara. Con mayor frecuencia la persona muere por alguna complicación de la esclerosis (como neumonía en una persona debilitada). También se produce la muerte por suicidio.

Efectos del embarazo

Las mujeres embarazadas que tienen MS experimentan menos ataques de los previstos durante la gestación (especialmente en el último trimestre), pero más ataques de los esperados en los primeros tres meses posparto. Al considerar en su totalidad el año del embarazo (nueve meses de embarazo y tres meses posparto) no se modifica la evolución global de la enfermedad. Por ello, las decisiones en cuanto al procrear hijos deben hacerse con base en: 1) el estado físico de la mujer; 2) su capacidad de cuidar de su hijo, y 3) la disponibilidad de apoyo social. El tratamiento que modifica la enfermedad por lo común se interrumpe en el embarazo, aunque al parecer es muy pequeño el riesgo real que conlleva el empleo de interferones y acetato de glatiramer (véase más adelante en este capítulo).

Tratamiento

El tratamiento actual de la esclerosis múltiple se divide en varias categorías: 1) el tratamiento de los ataques agudos a medida que ocurren; 2) la administración de agentes que modifican la enfermedad y que aplacan la actividad biológica de la MS, y 3) medidas sintomáticas. No existen tratamientos que estimulen la remielinización y la reparación de los nervios, pero sería muy conveniente contar con ellos.

La Puntuación Expandida de Kurtzke del Estado de Discapacidad (*Kurtzke Expanded Disability Status Score*, EDSS) es un índice que refleja las deficiencias neurológicas en la MS (cuadro 359-4). Proporciona una imagen útil y rápida del estado en que está una persona en un momento dado, y una imagen compuesta de la evolución en el tiempo. Muchos individuos con valores de EDSS menores de 3.5 tienen RRMS, caminan normalmente y no están discapacitados; en cambio, quienes tienen puntuaciones EDSS mayores de 5.5 tienen la forma progresiva de la enfermedad (SPMS o

PPMS), deficiencias de la locomoción y discapacidad ocupacional.

Cuadro 359-4. Sistemas de cuantificación de esclerosis múltiple

PUNTUACIÓN EXPANDIDA DE KURTZKE DEL ESTADO DE DISCAPACIDAD (EDSS)
0.0 = Exploración neurológica normal [todos los componentes de la prueba están en el grado 0 de estado funcional (FS)]
1.0 = No hay discapacidad, signos mínimos en un FS (es decir, grado 1)
1.5 = No hay discapacidad, signos mínimos en varios FS (más de un grado 1)
2.0 = Discapacidad mínima en un FS (un FS de grado 2, otros de grado 0 o 1)
2.5 = Mínima discapacidad en dos FS (dos FS de grado 2, otros en 0 o 1)
3.0 = Moderada discapacidad en un FS (un FS de grado 3, otras en 0 o 1) o discapacidad leve en tres o cuatro FS (tres o cuatro FS de grado 2; otros en 0 o 1) aunque la persona es totalmente ambulatoria
3.5 = Persona totalmente ambulatoria, pero con discapacidad moderada en un FS (uno grado 3) y uno o dos FS de grado 2; o dos FS de grado 3; o cinco FS de grado 2 (otros en 0 o 1)
4.0 = Sujeto ambulatorio que no necesita auxilio ni reposar en un tramo ≥500 m
4.5 = Sujeto ambulatorio que no necesita auxilio ni reposar en un tramo ≥300 m
5.0 = Sujeto ambulatorio que no necesita auxilio ni reposar en un tramo ≥200 m
5.5 = Sujeto ambulatorio que no necesita auxilio ni reposar en un tramo ≥100 m
6.0 = Se necesita auxilio unilateral para caminar unos 100 m con lapsos de reposo o sin ellos
6.5 = Se necesita auxilio bilateral constante para caminar unos 20 m sin reposar
7.0 = Imposibilidad de caminar más de 5 m incluso con auxilio; persona en silla de ruedas obligadamente; conduce por sí mismo la silla y cambia de sitio solo
7.5 = No puede caminar más que pocos pasos; obligadamente requiere de silla de ruedas; puede necesitar auxilio para cambios de sitio o transferencia
8.0 = Persona confinada esencialmente a la cama o silla de ruedas o que apenas se desplaza en esta última, pero fuera del lecho la mayor parte del día; aún es autosuficiente en muchas de las funciones de atención personal; por lo común usa eficazmente los brazos
8.5 = Persona confinada esencialmente a la cama gran parte del día; retiene todavía parte del uso eficaz de los brazos y puede desempeñar algunas funciones de cuidado personal
9.0 = Persona en cama, totalmente dependiente; se puede comunicar y comer
9.5 = Individuo en cama, totalmente dependiente que no puede comunicarse ni comer
10.0 = Fallecimiento por MS
PUNTUACIÓN DEL ESTADO FUNCIONAL (FS)
A. Funciones piramidales
0 = Normal
1 = Signos anormales sin discapacidad
2 = Discapacidad mínima

3 = Paraparesias o hemiparesias leves o moderadas o monoparesia intensa
4 = Paraparesias o hemiparesias intensas, cuadriparesias moderadas o monoplejía
5 = Paraplejía, hemiplejía o cuadriparesia intensa
6 = Cuadriplejía
B. Funciones cerebelosas
0 = Normal
1 = Signos anormales sin discapacidad
2 = Ataxia leve
3 = Ataxia troncal o de extremidades moderada
4 = Ataxia intensa de todas las extremidades
5 = Incapaz de realizar movimientos coordinados a causa de la ataxia
C. Funciones del tallo encefálico
0 = Normal
1 = Signos únicamente
2 = Nistagmo moderado u otra discapacidad leve
3 = Nistagmo intenso, debilidad intensa de músculos extraoculares o discapacidad moderada de otros pares craneales
4 = Disartria u otra discapacidad intensas
5 = Incapacidad de deglutir o hablar
D. Funciones sensitivas
0 = Normal
1 = Disminución únicamente del sentido de la vibración o el dibujo de figuras en una o dos extremidades
2 = Disminución leve en el sentido del tacto, del dolor o del sentido de la posición, y/o disminución moderada del sentido de la vibración en una o dos extremidades, o disminución sola del sentido de vibración en tres o cuatro extremidades
3 = Disminución moderada del sentido del tacto, el dolor o la posición, y/o pérdida esencial del sentido de vibración de una o dos extremidades, o disminución leve del sentido del tacto o del dolor, y/o disminución moderada en todas las pruebas proprioceptivas en tres o cuatro extremidades
4 = Disminución intensa del sentido del tacto o el dolor o pérdida de la propiocepción, sola o combinada en una o dos extremidades, o disminución moderada del sentido del tacto o del dolor, y/o disminución intensa de la propiocepción en más de dos extremidades
5 = Pérdida (esencialmente) de la sensación en una o dos extremidades, o disminución moderada del sentido del tacto o el dolor, y/o pérdida de la propiocepción en casi todo el cuerpo por debajo de la cabeza
6 = Se pierde esencialmente la sensación por debajo de la cabeza
E. Defecación y micción
0 = Normal

1 = Urgencia, dificultad para el inicio de la micción o retención leves
2 = Urgencia, dificultad para iniciar la micción, retención fecal o urinaria leves, o incontinencia urinaria rara
3 = Incontinencia urinaria frecuente
4 = Necesidad de sondaje casi constante
5 = Pérdida de la función vesical
6 = Pérdida de las funciones vesical y rectal
F. Funciones visuales (u ópticas)
0 = Normal
1 = Escotoma con agudeza visual (corregida) mayor de 20/30
2 = Ojo peor con escotoma con agudeza visual máxima (corregida) de 20/30 a 20/59
3 = Ojo peor con gran escotoma, o disminución moderada de los campos visuales, pero con agudeza visual máxima (corregida) de 20/60 a 20/99
4 = Ojo peor con notable disminución de campos y agudeza máxima (corregida) de 20/100 a 20/200; grado 3 y además agudeza máxima del mejor ojo de 20/60 o menor
5 = Ojo peor con agudeza visual máxima (corregida) menor de 20/200; grado 4 y además agudeza máxima del ojo mejor de 20/60 o menos
6 = Grado 5 y además agudeza visual máxima del ojo mejor de 20/60 o menos
G. Funciones cerebrales (o mentales)
0 = Normal
1 = Sólo alteraciones del estado de ánimo (no afectan la puntuación EDSS)
2 = Disminución leve en los proceso mentales
3 = Disminución moderada de los procesos mentales
4 = Disminución intensa de los procesos mentales
5 = Síndrome encefálico crónico: profundo o persona incompetente

Fuente: Tomado de JF Kurtzke, Neurology 33:1444, 1983.

Ataques agudos o episodios desmielinizantes iniciales

Al mostrar la persona un deterioro agudo es importante analizar si dicho cambio refleja actividad nueva de la enfermedad o una "seudoexacerbación" que es consecuencia de incremento en la temperatura ambiental, fiebre o una infección. En esos casos no es adecuada la corticoterapia. Los glucocorticoides se utilizan para tratar los primeros ataques o exacerbaciones agudas. Con ellos se obtiene beneficio clínico a breve plazo al aplacar la intensidad y acortar la duración de los episodios. No se ha dilucidado si el tratamiento brinda beneficio a largo plazo en la evolución de la enfermedad. Como resultado, a menudo no se tratan los ataques leves. La fisioterapia y la ergoterapia pueden ser útiles en la movilidad y la destreza manual.

El tratamiento con glucocorticoides consiste en metilprednisolona por vía endovenosa a razón de 500 a 1 000 mg/día durante tres a cinco días, sin una fase de disminución progresiva, o seguida de

un ciclo de prednisona ingerible que comienza con dosis de 60 a 80 mg/día, para disminuirla poco a poco en el curso de dos semanas. Suele ser posible el tratamiento con el sujeto ambulatorio. Si no se dispone de la terapéutica intravenosa o es incómoda cabe recurrir a los glucocorticoides ingeridos.

Entre los efectos adversos de la administración de glucocorticoides por lapsos breves están retención de líquidos, pérdida de potasio, incremento ponderal, trastornos estomacales, acné y labilidad emocional. Es conveniente utilizar de manera simultánea una dieta hiposódica con abundante potasio y evitar el uso de diuréticos que causan la pérdida de este último mineral. Puede ser útil el carbonato de litio (300 mg dos veces al día por vía oral) para combatir la labilidad emocional y el insomnio que acompañan a la corticoterapia. Los individuos con el antecedente de ulceropatía péptica pueden necesitar cimetidina (400 mg dos veces al día) o ranitidina (150 mg dos veces al día).

La plasmaféresis (siete intercambios: 54 ml/kg o 1.1 volúmenes plasmáticos por intercambio, cada 48 h durante 14 días) puede beneficiar a sujetos con ataques fulminantes de desmielinización (no sólo MS) que no mejoran con los glucocorticoides. A pesar de ello, ante su coste alto y la información apenas preliminar de su eficacia, hay que pensar en el uso de tal procedimiento sólo en casos seleccionados.

Terapias modificadoras de la enfermedad en formas recidivantes de MS (RRMS y SPMS con exacerbaciones)

Actualización--> En Estados Unidos se ha aprobado el uso de cuatro de estos fármacos: 1) IFN-β1a (Avonex); 2) IFN-β1a (Rebif); 3) IFN-β1b (Betaseron) y 4) acetato de glatiramer (Copaxone). Cada uno de esos tratamientos también se usa en pacientes con SPMS que aún padecen ataques, porque la SPMS puede ser difícil de distinguir de la RRMS y los estudios clínicos sugieren que dichos pacientes también obtienen beneficios terapéuticos. En estudios clínicos de fase III los pacientes que recibieron IFN-β1b, IFN-β1a y acetato de glatiramer presentaron un 30% menos de exacerbaciones clínicas y menos lesiones nuevas por MRI en comparación con los que recibieron placebo. La mitoxantrona (Novantrone), un inmunosupresor, también ha sido autorizada en los Estados Unidos aunque, debido a su toxicidad potencial, se suele reservar para pacientes con discapacidad progresiva en los que han fracasado otros tratamientos.

Interferón beta y acetato de glatiramer

El IFN-β es un interferón de la clase I identificado originalmente por sus propiedades antivíricas. Sin embargo, su eficacia en la MS probablemente se debe a propiedades inmunomoduladoras: 1) regulación a la baja de la expresión de las moléculas de MHC sobre las células presentadores de antígenos; 2) inhibición de los niveles de citocinas proinflamatorias y aumento de los de las citocinas reguladoras; 3) inhibición de la proliferación de las células T y 4) limitación del tráfico de células inflamatorias en el CNS. El acetato de glatiramer es un polipéptido sintético aleatorio, compuesto por cuatro aminoácidos (ácido L-glutámico, L-lisina, L-alanina y L-tirosina); su mecanismo de acción puede incluir: 1) inducción de células T supresoras específicas de antígeno; 2)

unión a moléculas MHC, desplazando así a la MBP ligada o 3) modificación del equilibrio entre citocinas proinflamatorias y reguladoras.

El IFN-β reduce la frecuencia de ataques (medida clínicamente o por MRI) en pacientes con MS. También mejora los índices de gravedad de enfermedad como la evolución por EDSS y la carga de enfermedad comprobada por MRI. La eficacia del IFN-β en pacientes con SPMS es menos convincente que la que tiene en pacientes con RRMS. Hay que pensar en el uso de IFN-β en pacientes con RRMS o con SPMS con recidivas sobreañadidas. En pacientes con SPMS pero sin recaídas no se ha establecido la eficacia. Al parecer, dosis más elevadas de IFN-β tienen una eficacia ligeramente mayor pero también es más probable que produzcan anticuerpos neutralizantes, lo que puede reducir el beneficio clínico (ver más adelante).

El acetato de glatiramer también reduce la tasa de ataque (medida clínicamente o por MRI) en la RRMS y puede ser beneficioso para los índices de gravedad de la enfermedad, aunque esto está peor establecido que para la tasa de recidiva. Por lo tanto, hay que considerar el uso de dicho fármaco en pacientes con RRMS. Sin embargo, su utilidad en la enfermedad progresiva es totalmente desconocida.

El IFN-β1a (Avonex), en dosis de 30 μg, se administra por vía intramuscular una vez a la semana. El IFN-β1a (Rebif), en dosis de 44 μg, se administra por vía subcutánea tres veces por semana. El IFN-β1b (Betaseron), en dosis de 250 μg, se administra por la misma vía a días alternos. El acetato de glatiramer, en dosis de 20 mg, se administra por vía subcutánea cada día. Los efectos secundarios frecuentes del tratamiento con IFN-β incluyen síntomas seudogripales (p.ej.: fiebre, escalofríos y mialgias) y anomalías leves en los análisis rutinarios (p.ej.: valores elevados de los estudios de función hepática o linfopenia). En raras ocasiones se produce hepatotoxicidad más grave. El IFN-β subcutáneo también produce reacción en el sitio de la inyección como, por ejemplo, dolor, eritema, induración o, en raras ocasiones, necrosis cutánea. Los efectos secundarios se tratan habitualmente con la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos y con el uso de un autoinyector. También se han descrito depresión, aumento de la espasticidad y cambios cognitivos, aunque estos síntomas también pueden ser debidos a la enfermedad subyacente. En cualquier caso, los efectos secundarios del tratamiento con IFN-β suelen ceder con el tiempo.

De un 2 a un 10% de los pacientes que reciben IFN-β1a (Avonex), de un 15 a un 25% de los que reciben IFN-β1a (Rebif) y de un 30 a un 40% de los receptores de IFN-β1b (Betaseron) desarrollan anticuerpos neutralizantes contra el IFN-β que pueden desaparecer con el tiempo. Algunos datos sugieren que los anticuerpos neutralizantes reducen la eficacia, especialmente por criterios MRI. Sin embargo, los datos disponibles actualmente son bastante discrepantes. Por otra parte, hay pocas situaciones en las que es necesaria la medición de anticuerpos. Por lo tanto, en un paciente que evoluciona satisfactoriamente con el tratamiento no debe importar la presencia de anticuerpos; por el contrario, en caso de no obtener resultados satisfactorios debe plantearse un tratamiento alternativo, aunque no se detecten anticuerpos.

Con el acetato de glatiramer también se producen reacciones en el sitio de inyección, pero son

menos intensas que con el IFN-β1b. Alrededor del 15% de los pacientes presentan uno o más episodios de rubefacción, opresión torácica, disnea, palpitaciones y ansiedad después de la inyección. Esta reacción sistémica es imprevisible, breve (duración < 1 h) y no suele recurrir.

Natalizumab

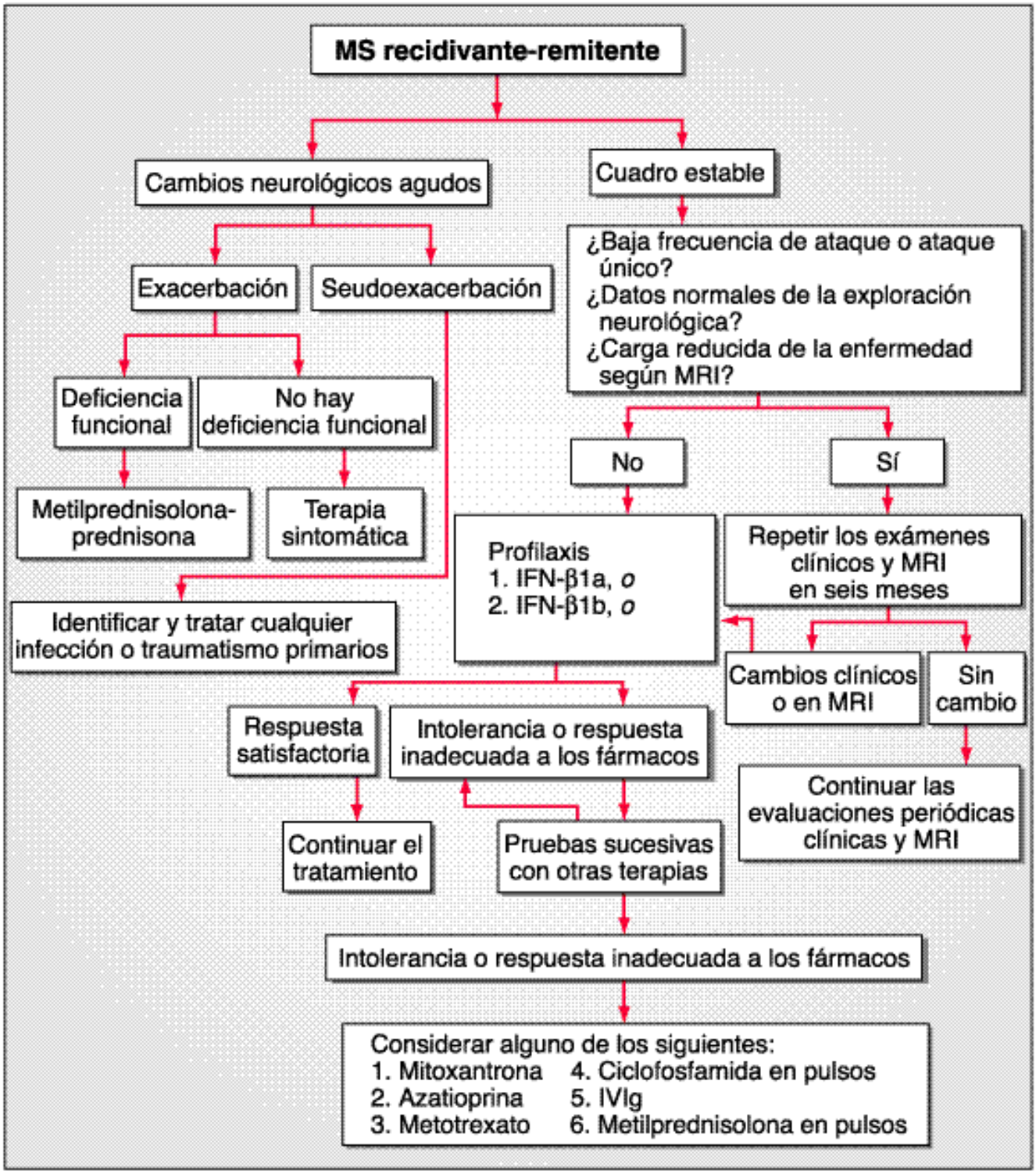
Este tratamiento es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la integrina alfa-4 de los linfocitos inhibiendo el acoplamiento de las células T a las células endoteliales y su migración a través de la barrera hematoencefálica. El natalizumab fue autorizado por la FDA en noviembre de 2004 en base a los datos de un año de estudios clínicos en curso que sugerían que era unas dos veces más eficaz que otros tratamientos modificadores de la enfermedad para prevenir ataques de MS. Se administra por infusión cada cuatro semanas. En aproximadamente el 1% de los pacientes que lo reciben se presentan reacciones de hipersensibilidad y alrededor del 6% desarrollan anticuerpos neutralizantes que pueden reducir la eficacia de este tratamiento. Desafortunadamente, el natalizumab fue retirado temporalmente del mercado en marzo de 2005 después de que dos pacientes tratados con natalizumab e IFN-β1a, en combinación, presentaron la infección vírica leucoencefalopatía multifocal progresiva.

La eficacia de estos tratamientos a largo plazo sigue siendo, en gran parte, desconocida. En el caso de los interferones, los claros efectos beneficiosos reduciendo la tasa de recaídas y, lo más importante, reduciendo la inflamación del CNS, como se deduce por MRI, no se han visto acompañados de éxitos similares en el tratamiento de pacientes con síntomas progresivos (véase más adelante). Esta discordancia ha llevado a reconsiderar que el proceso patológico de la MS tiene dos fases distintas: inflamatoria y neurodegenerativa. En el modelo propuesto, la fase inflamatoria produce ataques y la neurodegenerativa, progresión. Es probable que tras los síntomas progresivos de MS se encuentre una pérdida gradual de axones y este proceso podría deberse, hipotéticamente, a la pérdida de las influencias tróficas que proporciona la mielina intacta. Si esto es cierto, un ataque de MS en los comienzos de la evolución podría llevar a un síntoma progresivo muchos años más tarde. Debido a esta posibilidad muchos expertos creen actualmente que para la mayoría de los pacientes con MS es adecuado un tratamiento muy precoz con un fármaco modificador de la enfermedad. Es razonable retrasar el inicio del tratamiento en pacientes con 1) exploraciones neurológicas normales; 2) un único ataque o una baja frecuencia de ataques y 3) una baja carga de enfermedad determinada por MRI cerebral. Los pacientes no tratados deben ser seguidos estrechamente con MRI cerebral periódica y, si los resultados indican enfermedad evolutiva subclínica, se replantea la necesidad de tratamiento.

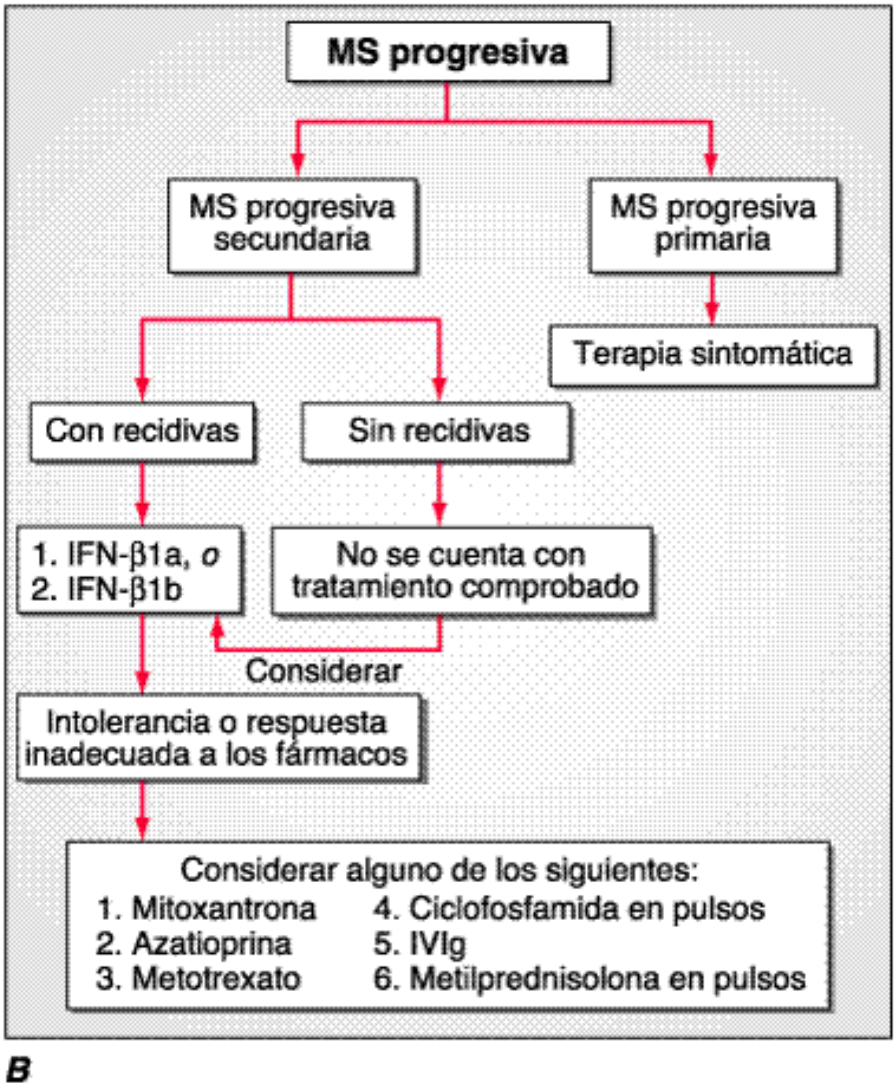
Hasta hace poco tiempo, la mayoría de los pacientes tratados con formas recidivantes de MS recibían IFN-β como tratamiento de primera línea. El natalizumab parece ser el más eficaz de los tratamientos modificadores de la enfermedad autorizados por la FDA para la MS y, probablemente, será ampliamente usado como producto de primera línea par muchos pacientes. Sin embargo, debe hacerse hincapié en que se desconoce el perfil de seguridad del natalizumab a largo plazo. Probablemente es desaconsejable cambiar a natalizumab en pacientes a los que les va bien con

interferón o con acetato de glatiramer; en cambio, es probable que se deba cambiar el tratamiento a pacientes que siguen teniendo ataques frecuentes o incapacidad progresiva, independientemente del fármaco escogido en primer lugar (fig. 359-4). Se desconoce el valor del tratamiento combinado. <--Actualización

FIGURA 359-4.



A



Algoritmo de decisiones terapéuticas en la esclerosis múltiple.

Clorhidrato de mitoxantrona

La mitoxantrona (Novantrone), una antracenediona, ejerce su acción antineoplásica al: 1) intercalarse en el DNA y producir roturas catenarias y enlaces cruzados intercatenarios; 2) interferir en la síntesis de RNA, y 3) inhibir la topoisomerasa II, que participa en la reparación del DNA. En Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA) aprobó su uso con base en un solo estudio (relativamente pequeño) de fase III en seres humanos realizado en Europa, además de los datos de otro estudio de fase II todavía más pequeño terminado antes. La mitoxantrona, según la FDA, está indicada más ampliamente que cualquier tratamiento actual de MS. Por esa razón, también está indicado su empleo en SPMS, PRMS y en individuos con RRMS en fase de empeoramiento (se definen como aquellos individuos cuyo estado neurológico permanece significativamente anormal en la fase intercrítica). A pesar de tales indicaciones amplias, los datos que refuerzan su eficacia son más débiles que en el caso de otras terapias aprobadas.

La mitoxantrona puede producir problemas en el corazón (como miocardiopatía, decremento de la fracción de expulsión de ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca congestiva irreversible). Como resultado, no se recomienda llegar a la dosis acumulativa mayor de 140 mg/m^2. En las dosis aprobadas (12 mg/m^2 cada tres meses), la duración máxima del tratamiento puede ser de sólo dos

a tres años. Asimismo, más de 40% de las mujeres presentarán amenorrea que puede ser permanente. Por último, existe el peligro de leucemia aguda, complicación que ya ha sido notificada en varios pacientes de MS tratados con mitoxantrona.

Dados estos peligros, será mejor no usar mitoxantrona como agente de primera línea contra RRMS o SPMS recidivante. Es razonable considerar su uso en individuos seleccionados con evolución progresiva después de que han sido ineficaces otras terapias aprobadas.

Terapias modificadoras de la enfermedad contra SPMS sin recidivas

Es probable que las dosis altas de IFN-β ejerzan un efecto beneficioso en individuos con SPMS que aún sufren recidivas agudas. Quizá el IFN-β sea ineficaz en personas con SPMS que no presentan en ese momento ataques agudos.

La mitoxantrona ha sido aprobada para individuos con MS progresiva, pero ésta no es la población estudiada en la investigación fundamental. Por ello es imposible hacer alguna recomendación basada en pruebas en cuanto a su empleo en tal situación.

PPMS

En la actualidad ningún tratamiento disponible ha sido promisorio para combatir PPMS. En fecha reciente se interrumpió un estudio de fase III con acetato de glatiramer en pacientes de PPMS porque al parecer fue ineficaz. Está en marcha una investigación de la mitoxantrona es esta enfermedad.

Uso en casos de RRMS y SPMS de productos que tienen otras aplicaciones

Se ha utilizado la *azatioprina* (2 a 3 mg/kg de peso corporal) predominantemente en SPMS. Los metaanálisis de investigaciones publicadas sugieren que apenas es eficaz para disminuir los índices de recidiva, aunque no se ha demostrado su beneficio para frenar la evolución de la discapacidad.

En un estudio se demostró que el *metotrexato* (7.5 a 20 mg/semana) aminora el avance de la función de la extremidad escapular en la SPMS. Debido a la posibilidad de hepatopatía irreversible, algunos expertos recomiendan después de dos años de tratamiento hacer una biopsia a ciegas de hígado.

La *ciclofosfamida* (700 mg/m^2 cada 60 días) puede ser útil en individuos refractarios a las terapias que por lo demás: 1) tienen buena salud; 2) son ambulatorios, y 3) tienen menos de 40 años de edad. Debido a que la ciclofosfamida puede usarse por períodos mayores de tres años, suele ser preferible a la mitoxantrona.

El *concentrado de inmunoglobulina intravenosa* (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) aplicado en pulsos mensuales (hasta 1 g/kg) por dos años como máximo, al parecer aminora los índices de exacerbación anuales. Sin embargo, su empleo es limitado debido a su alto coste, las dudas acerca de la dosis óptima, e incertidumbre en cuanto a su efecto en el pronóstico a largo plazo de discapacidad.

En un estudio en que la *metilprednisolona* se administró en pulsos intravenosos de dosis altas

mensuales, aminoró el avance de la discapacidad (véase antes en este capítulo).

Otros tratamientos supuestamente útiles

Muchos tratamientos propuestos contra la MS nunca han sido sometidos a escrutinio científico; entre ellos se incluyen dietoterapias (como la dieta de Swank, además de otras), megadosis de vitaminas, orotato de calcio, veneno de abejas, calostro de vaca, oxígeno hiperbárico, procarina (combinación de histamina y cafeína), quelación, acupuntura, acupresión, algunos productos fitoterápicos chinos y la eliminación de amalgamas de mercurio en piezas dentales, entre otros. Es importante que los pacientes no emprendan tratamientos costosos, no probados o potencialmente peligrosos. Muchos de ellos no tienen factibilidad biológica. Por ejemplo, nunca se ha descrito algún caso fiable de intoxicación por mercurio que se asemeje a la esclerosis múltiple típica.

En la MS se ha sugerido la participación de virus herpético humano 6, clamidias o ambos, pero tales señalamientos no han sido confirmados y no se ha probado el uso de antivíricos ni antibióticos con ese fin.

Terapia sintomática

Los bloqueadores de canales de potasio (como 4-aminopiridina, 10 a 40 mg/día; y 3,4-di-aminopiridina, 40 a 80 mg/día) pueden ser útiles para combatir la *debilidad*, en particular los síntomas termosensibles. En dosis altas pueden originar convulsiones. Los dos agentes mencionados no han sido aprobados por la FDA, pero pueden obtenerse en farmacias que preparan productos oficinales en algunas zonas de Estados Unidos.

La *ataxia-temblor* a menudo es intratable. En este sentido a veces son útiles productos como clonazepam, 1.5 a 20 mg/día; misoline, 50 a 250 mg/día; propranolol, 40 a 200 mg/día; u ondansentrón, 8 a 16 mg/ día. Las "muñequeras" a veces aplacan el temblor de mano o brazo. Se ha probado la talamotomía o la estimulación cerebral profunda, con resultados ambivalentes.

La *espasticidad* y los *espasmos* pueden mejorar con fisioterapia, ejercicio regular y distensión. Es de enorme importancia evitar los factores desencadenantes (como infecciones, impacciones fecales o úlceras de decúbito). Entre los medicamentos que pueden ser eficaces están lioresal (20 a 120 mg/ día), diazepam (2 a 40 mg/día), tizanidina (8 a 32 mg/día), dantroleno (25 a 400 mg/día) y clorhidrato de ciclobenzaprina (10 a 60 mg/día). En caso de espasticidad intensa es posible obtener alivio sustancial con la bomba de lioresal (que aplica directamente el fármaco en el líquido cefalorraquídeo).

El *dolor* se trata con anticonvulsivos (carbamazepina, 100 a 1 000 mg/día; fenilhidantoína, 300 a 600 mg/día; o gabapentina, 300 a 3 600 mg/día); antidepresivos (amitriptilina, 25 a 150 mg/día; nortriptilina, 25 a 150 mg/día; desipramina, 100 a 300 mg/día; o venlafaxina, 75 a 225 mg/día), o con antiarrítmicos (mexiletina, 300 a 900 mg/día). Si los fármacos son ineficaces, habrá que enviar al paciente para que se someta a un programa integral de tratamiento del dolor.

El tratamiento de la *disfunción vesical* se orienta mejor por datos de pruebas urodinámicas. La restricción de líquidos durante la noche o la micción voluntaria frecuente suelen ser útiles en la

hiperreflexia del detrusor. Si los métodos mencionados son ineficaces, tal vez ayuden bromuro de propantelina (10 a 15 mg/día), oxibutinina (5 a 15 mg/día), sulfato de hicosamina (0.5 a 0.75 mg/día) o tartrato de tolteridina (2 a 4 mg/día). La administración simultánea de seudoefedrina (30 a 60 mg) a veces es beneficiosa.

La *disinergia del detrusor o esfínter* puede mejorar con la fenoxibenzamina (10 a 20 mg/día) o el clorhidrato de terazosina (1 a 20 mg/día). La pérdida de la contracción refleja de la pared vesical puede mejorar con betanecol (30 a 150 mg/día). Sin embargo, en ambos cuadros suele ser necesario el sondaje vesical.

Las *infecciones de vías urinarias* deben ser tratadas inmediatamente. Los individuos con grandes volúmenes residuales de orina posmiccional están predispuestos a ellas. La acidificación de la orina (con jugo de arándano o vitamina C) es una medida preventiva que inhibe la proliferación de algunas bacterias. A veces se necesita administrar antibióticos con fines profilácticos, pero puede originar colonización por gérmenes resistentes. El sondaje intermitente es útil a veces para evitar las infecciones recurrentes.

El tratamiento del *estreñimiento* incluye dietas con fibra vegetal y líquidos en abundancia. Son útiles los laxantes naturales o de otro tipo. La *incontinencia fecal* puede mejorar con disminución de la cantidad de fibra vegetal en los alimentos.

La *depresión* debe ser tratada, y entre los agentes útiles para ese fin están los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (fluoxetina, 20 a 80 mg/día, o sertralina, 50 a 200 mg/día); los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, 25 a 150 mg/día, nortriptilina, 25 a 150 mg/día o desipramina, 100 a 300 mg/día) y los antidepresivos no tricíclicos (venlafaxina, 75 a 225 mg/día).

La *fatiga* puede mejorar con dispositivos de auxilio, ayuda en el hogar o tratamiento satisfactorio de la espasticidad. Los individuos con nicturia frecuente pueden beneficiarse del consumo de anticolinérgicos a la hora de acostarse. La fatiga primaria por MS puede mejorar con amantadina (200 mg/día), pemolina (37.5 a 75 mg/día), metilfenidato (5 a 25 mg/día) o modafinil (100 a 400 mg/día).

Los *problemas cognitivos* pueden mejorar con clorhidrato de donepezilo, un inhibidor de colinesterasa (10 mg/día).

Los *síntomas paroxísticos* mejoran en grado impresionante con dosis pequeñas de anticonvulsivos (acetazolamida, 200 a 600 mg/día; carbamazepina, 50 a 400 mg/día; fenilhidantoína, 50 a 300 mg/día, o gabapentina, 600 a 1 800 mg/día).

La *termosensibilidad* mejora a veces si se evita el calor o con el uso de aire acondicionado o dispositivos de enfriamiento.

La *disfunción sexual* puede mejorar con lubricantes para facilitar la estimulación genital y la estimulación erótica. También es útil corregir el dolor, la espasticidad, la fatiga y la disfunción vesical y rectal. El sildenafil (50 a 100 mg) 1 o 2 h antes del coito es el tratamiento ordinario para

conservar las erecciones.

Terapias experimentales promisorias

Están en estudio innumerables ensayos clínicos que incluyen: 1) terapias de combinación; 2) dosis de IFN-β mayores de las que se prescriben actualmente; 3) anticuerpos monoclonales contra integrina alfa$_4$ para evitar la adherencia de linfocitos a superficies endoteliales, contra CD52 para inducir la depleción global de linfocitos o contra CD20 para la depleción selectiva de linfocitos B; 4) el empleo de estatinas como inmunomoduladores; 5) estriol para inducir un estado similar al embarazo; 6) trasplantes de médula ósea, y 7) trasplantes de células de Schwann.

Variantes clínicas de ms

La *neuromielitis óptica* (NMO) o síndrome de Devic consiste en ataques separados de neuritis óptica (ON) aguda y mielitis. La ON puede ser unilateral o bilateral y anteceder o seguir a un ataque de mielitis en días, meses o años. A diferencia de lo que se observa en la MS, en la NMO no ocurre afección de tallo encefálico, cerebelo ni esfera cognitiva, y en la MRI los signos del encéfalo son típicamente normales. En la MRI suele advertirse una región focal de mayor contraste que incluye turgencia y cavitación que se extiende por tres o más segmentos de médula espinal. En el estudio histopatológico de las lesiones se pueden advertir zonas de necrosis y engrosamiento de la pared de los vasos. Actualización--> En el suero de algunos pacientes con NMO, se han identificado autoanticuerpos que se unen a los endotelios cerebrales y que reconocen el canal para el agua acuaporina-4 localizado, en los pies de los astrocitos de la barrera hematoencefálica. <--Actualización La NMO, menos frecuente en sujetos de raza blanca que en asiáticos y africanos, puede visualizarse mejor como un síndrome de causas diversas. Algunos individuos tienen un trastorno autoinmunitario generalizado, a menudo lupus eritematoso diseminado, síndrome de Sjögren, vasculitis con p-ANCA (anticuerpo citoplásmico antineutrófilos perinuclear [*perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*]) o una enfermedad mixta del tejido conjuntivo. En otros enfermos el comienzo se vincula con una infección aguda por virus de varicela-zoster o VIH. Sin embargo, más a menudo la NMO es idiopática y quizá represente una variante de esclerosis múltiple.

En algunos casos el cuadro inicial es de NMO evidente pero hay cambios periventriculares en las imágenes de MR que denotan MS típica. Además, en el modelo EAE de MS, la inmunización con péptidos de MOG puede producir un trastorno similar a NMO. No se han estudiado de manera rigurosa terapias contra MS que modifiquen la enfermedad en casos de NMO. Los ataques agudos por lo común son tratados con altas dosis de glucocorticoides, como se hace en las exacerbaciones de MS (véase antes en este capítulo). Ante la posibilidad de que la NMO sea mediada por anticuerpos, en episodios agudos que no mejoran con glucocorticoides se ha utilizado de manera empírica la plasmaféresis. A veces se usan inmunosupresores o interferones, con la esperanza de evitar nuevas recidivas.

La *MS aguda* (*variante de Marburgo*) es un cuadro de desmielinización fulminante que suele

culminar en la muerte en término de uno a dos años. Lo típico es que no haya remisiones. El diagnóstico se corrobora por biopsia o por necropsia y en ellas se advierte desmielinización muy amplia, pérdida axónica, edema e infiltración por macrófagos. También se observan placas delimitadas. Datos recientes apoyan fuertemente un proceso mediado por anticuerpos en las lesiones desmielinizantes. Al parecer la variante de Marburgo no sigue a infección o vacunación, y no se sabe si tal síndrome constituye una forma extrema de MS u otra enfermedad. No se han hecho investigaciones comparativas de fármacos; se han probado glucocorticoides en dosis altas, plasmaféresis y ciclofosfamida, pero con beneficio incierto.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Encefalomielitis diseminada aguda

La encefalomielitis diseminada aguda (*acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM) sigue un curso monofásico y se vincula a menudo con el antecedente de vacunación (encefalomielitis posvacunal) o infección (encefalomielitis posinfecciosa). El signo definitorio de ADEM es la presencia de pequeños focos muy diseminados de inflamación perivenular y desmielinización. En su forma más explosiva, la leucoencefalitis hemorrágica aguda de Weston-Hurst, las lesiones son vasculíticas y hemorrágicas y la evolución clínica es devastadora.

La encefalomielitis posvacunal puede presentarse después de administrar vacunas antivariolosas y algunas antirrábicas. La forma posinfecciosa muy a menudo se vincula con los exantemas víricos de la niñez. El antecedente más común es la infección por virus de sarampión (uno en 1 000 casos). A nivel mundial, la encefalomielitis por sarampión aún es frecuente, aunque el empleo de vacuna con el virus vivo ha reducido de manera impresionante su incidencia en países desarrollados. Rara vez surge un cuadro similar a ADEM después de aplicar la vacuna con virus del sarampión vivo (uno a dos casos en 10^6 vacunaciones). La ADEM más a menudo se vincula con infecciones por varicela (un caso en 4 000 a 10 000 personas). Puede ocurrir después de infección por los virus de rubeola, paperas, influenza, parainfluenza y mononucleosis infecciosa y también por *Mycoplasma*. Algunas personas tienen una infección inespecífica de vías respiratorias altas o ninguna enfermedad previa.

Se puede detectar en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de muchos individuos con ADEM una respuesta inmunitaria a MBP; dicha respuesta ha sido detectada con mayor nitidez después de aplicar vacuna antirrábica y luego de infecciones por el virus de sarampión. En este último caso puede haber inducción de respuestas inmunitarias a diversos antígenos del sistema nervioso central (SNC), pero sólo la respuesta a MBP se correlaciona con la génesis de ADEM. Muchos casos de encefalomielitis posvacunal pueden ser consecuencia de sensibilización con material encefálico que contamina las vacunas víricas. No han sido fructíferos los intentos de demostrar una invasión vírica directa del sistema nervioso central.

Manifestaciones clínicas

En casos graves, el comienzo es repentino y la evolución rápida (horas o días). En la ADEM posinfecciosa el síndrome neurológico suele comenzar en fase tardía de la evolución de un cuadro vírico, a medida que desaparece el exantema. La fiebre reaparece y pueden ocurrir cefalea, meningismo y letargia que culmina en coma. Las convulsiones son frecuentes. Siempre aparecen

signos de enfermedad neurológica diseminada (como hemiparesia o cuadriparesia), respuestas plantares extensoras (Babinski), hiporreflexia o hiperreflexia tendinosa, pérdida de la sensibilidad y afección del tallo encefálico. En la ADEM por varicela por lo común se advierte afección del cerebelo. Hay incremento leve del valor de proteínas en LCR [0.5 a 1.5 g/L (50 a 150 mg/100 ml)]. En 80% de los enfermos se identifica pleocitosis linfocítica, por lo general de 200 linfocitos/μl. Algunos pacientes tienen cifras mayores o un cuadro mixto de polimorfonucleares-linfocitos en los primeros días de la enfermedad. Se han señalado bandas oligoclonales transitorias en LCR. En MRI se puede advertir extensa intensificación por gadolinio de la sustancia blanca en encéfalo y médula espinal.

Diagnóstico

El diagnóstico se confirma con facilidad si existe el antecedente de vacunación o alguna enfermedad exantemática reciente. En casos graves en que predomina la afección cerebral, es difícil descartar la encefalitis aguda por infección por herpes simple u otros virus. En la ADEM es frecuente que los síntomas y signos diseminados comiencen de manera simultánea, pero ello es raro en la MS. De modo similar, meningismo, somnolencia o coma o convulsiones sugieren ADEM y no MS. A diferencia de lo observado en la MS, en la ADEM el ataque del nervio óptico suele ser bilateral, y la mielopatía transversa, completa. Los signos en MRI que pueden reforzar el diagnóstico de ADEM comprenden anormalidades extensas y relativamente simétricas de la sustancia blanca, e intensificación por gadolinio (Gd) de todas las zonas anormales, lo cual denota enfermedad activa y evolución monofásica.

Tratamiento

El tratamiento inicial incluye dosis altas de glucocorticoides como se haría contra las exacerbaciones de la esclerosis múltiple (véase antes en este capítulo). Los enfermos que no mejoran pueden beneficiarse de un ciclo de plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa. El pronóstico refleja la gravedad del cuadro agudo primario. La encefalomielitis postsarampionosa conlleva un índice de mortalidad de 5 a 20%, y casi todas las personas que sobreviven quedan con secuelas neurológicas permanentes. Los niños que se recuperan pueden sufrir convulsiones persistentes y trastornos conductuales y del aprendizaje.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Adams CWM et al: Pathology, histochemistry and immunocytochemistry of lesions in acute multiple sclerosis. J Neurol Sci 92:291, 1989 [PMID: 2809622]

Archelos JJ et al: The role of B cells and autoantibodies in multiple-sclerosis. Ann Neurol 47:694, 2000 [PMID: 10852535]

Beck RW et al: A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. N Engl J Med 326:581, 1992 [PMID: 1734247]

Berger T et al: Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. N Engl J Med 349:139, 2003 [PMID: 12853586]

Confavreux C et al: Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. N Engl J Med 339:285, 1998 [PMID: 9682040]

Cree BAC et al: Neuromyelitis optica. Semin Neurol 22:105, 2002 [PMID: 12524556]

Durelli L et al: Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: Results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). Lancet 359:1453, 2002 [PMID: 11988242]

European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon β-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. Lancet 352:1491, 1998

Fazekas F et al: Randomized placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Lancet 349:589, 1997 [PMID: 9057729]

Genain C et al: Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. Nat Med 5:2, 1999

Goodin DS et al: Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 58:169, 2002 [PMID: 11805241]

Goodin DS: Perils and pitfalls in the interpretation of clinical trials: A reflection on the recent experience in multiple sclerosis. Neuroepidemiology 18:53, 1999 [PMID: 10023128]

Goodin DS et al: The relationship of MS to physical trauma and psychological stress: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 52:1737, 1999 [PMID: 10371517]

Gronseth GS, Ashman EJ: Practice parameter: The usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 54:1720, 2000 [PMID: 10802774]

Harding AE et al: Occurrence of a multiple sclerosis-like illness in women who have a Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation. Brain 115:979, 1992 [PMID: 1393514]

Hartung HP: Immune-mediated demyelination. Ann Neurol 33:563, 1993 [PMID: 8498835]

Hartung HP et al: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet 360:2018, 2002 [PMID: 12504397]

Hemachudha T et al: Myelin basic protein as an encephalitogen in encephalomyelitis and polyneuritis following rabies vaccination. N Engl J Med 316:369, 1987 [PMID: 2433582]

IFN Multiple Sclerosis Study Group: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 43:655, 1993

Jacobs LD et al: Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 39:285, 1996 [PMID: 8602746]

Jacobs LD et al: Intramuscular interferon beta 1a initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. N Engl J Med 343:898, 2000 [PMID: 11006365]

Johnson KP et al: Extended use of glatiramer acetate (copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Neurology 50:701, 1998 [PMID: 9521260]

Kesselring J et al: Acute disseminated encephalomyelitis: Findings and the distinction from multiple sclerosis. Brain 113:291, 1990 [PMID: 2328406]

Kurtzke JF, Hyllested K: Multiple sclerosis in the Faeroe Islands: II. Clinical update, transmission, and the nature of MS. Neurology 36:307, 1986 [PMID: 3951697]

Loevner LA et al: Characterization of multiple sclerosis plaques with T1-weighted MR and quantitative magnetization transfer. Am J Neuroradiol 16:1473, 1995 [PMID: 7484636]

Lucchinetti C et al: Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol 47:707, 2000 [PMID: 10852536]

The Multiple Sclerosis Genetics Group: A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex. Nat Genet 13:469, 1996

The Multiple Sclerosis Genetics Group: Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggests genetic heterogeneity. Hum Mol Gen 7:8, 1998

Myrianthopoulos NC: Genetic aspects of multiple sclerosis, in *Handbook of Clinical Neurology*, vol 3: *Demyelinating Diseases*, JC Koetsier (ed). New York, Elsevier, 1985

Noseworthy JH et al: Medical progress: Multiple sclerosis. N Engl J Med 343:938, 2000 [PMID: 11006371]

The OWIMS Study Group: Evidence of interferon β-1a dose response in relapsing-remitting MS. Neurology 53:679, 1999

Oksenberg J et al: Mapping multiple sclerosis susceptibility to the HLA-DR locus in African Americans. Am J Hum Genet 74:160, 2004 [PMID: 14669136]

Oksenberg JR, Hauser SL: The molecular pathogenesis of multiple sclerosis, in *Molecular Neurology*, JB Martin (ed). New York, Scientific American Medicine, 1998

Panitch H et al: Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. Neurology 59:1496, 2002 [PMID: 12451188]

Paty DW et al: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. Analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 43:662, 1993 [PMID: 8469319]

PRISMS Study Group: Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Lancet 352:1498, 1998

Rudick RA: Disease-modifying drugs for relapsing-remitting multiple sclerosis and future directions for multiple sclerosis therapeutics. Arch Neurol 56:1079, 1999 [PMID: 10488808]

Sadovnick AD et al: Parent-child concordance in multiple sclerosis. Ann Neurol 29:252, 1991 [PMID: 2042941]

SPECTRIMS Study Group: Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. Neurology 56:1496, 2001

Stone LA et al: Blood-brain barrier disruption on contrast-enhanced MRI in patients with mild relapsing-remitting multiple sclerosis: Relationship to course, gender, and age. Neurology 45:1122, 1995 [PMID: 7783875]

Stuve O, Zamvil S: Pathogenesis, diagnosis, and treatment of acute disseminated encephalomyelitis. Curr Opin Neurol 12:395, 1999 [PMID: 10555827]

Waxman SG: Clinical course and electrophysiology of multiple sclerosis. Adv Neurol 47:1, 1988 [PMID: 3278517]

Weiner HL et al: Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: Final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. Neurology 43:910, 1993 [PMID: 8388090]

Weinshenker BG: The epidemiology of multiple sclerosis. Neurol Clin 14:291, 1996 [PMID: 8827172]

——— et al: A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory disease. Ann Neurol 46:878, 1999

Wekerle H, Hohlfeld R: Molecular mimicry in multiple sclerosis. N Engl J Med 349:185, 2003 [PMID: 12853593]

Whetten-Goldstein K et al: A comprehensive assessment of the cost of multiple sclerosis in the United States. Mult Scler 4:419, 1998 [PMID: 9839302]

Youssef S et al: The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. Nature 420:78, 2000

Yudkin PL et al: Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. Lancet 338:1051, 1991 [PMID: 1681364]

Zamvil SS, Steinman L: The T lymphocyte in experimental allergic encephalomyelitis. Annu Rev Immunol 8:579, 1990 [PMID: 2188675]

Zhao GJ et al: Effect of interferon beta-1b in MS: Assessment of annual accumulation of PD/T2 activity on MRI. UBC MS/MRI Analysis Group and the MS Study Group. Neurology 54:200, 2000 [PMID: 10636148]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Meningitis, encefalitis, absceso encefálico y empiema: introducción

Las infecciones agudas del sistema nervioso constituyen algunos de los problemas más importantes en medicina, porque el paciente puede sobrevivir si se emprende la identificación oportuna, se hacen decisiones eficientes y el tratamiento se inicia de manera rápida. Estos síndromes clínicos peculiares incluyen meningitis bacteriana aguda, meningitis vírica, encefalitis, infecciones focales como los abscesos encefálicos y el empiema subdural, y tromboflebitis infecciosa. Cada uno puede presentarse con un pródromo inespecífico de fiebre y cefalea, el cual en un sujeto que había estado sano puede considerarse en un principio benigno hasta que (con excepción de lo que ocurre en la meningitis vírica) aparecen alteraciones de la conciencia, signos neurológicos focales o convulsiones. Para el tratamiento oportuno es fundamental diferenciar en forma inmediata cada uno de los trastornos referidos, identificar el microorganismo patógeno que los causa y emprender la terapéutica con los antimicrobianos apropiados.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

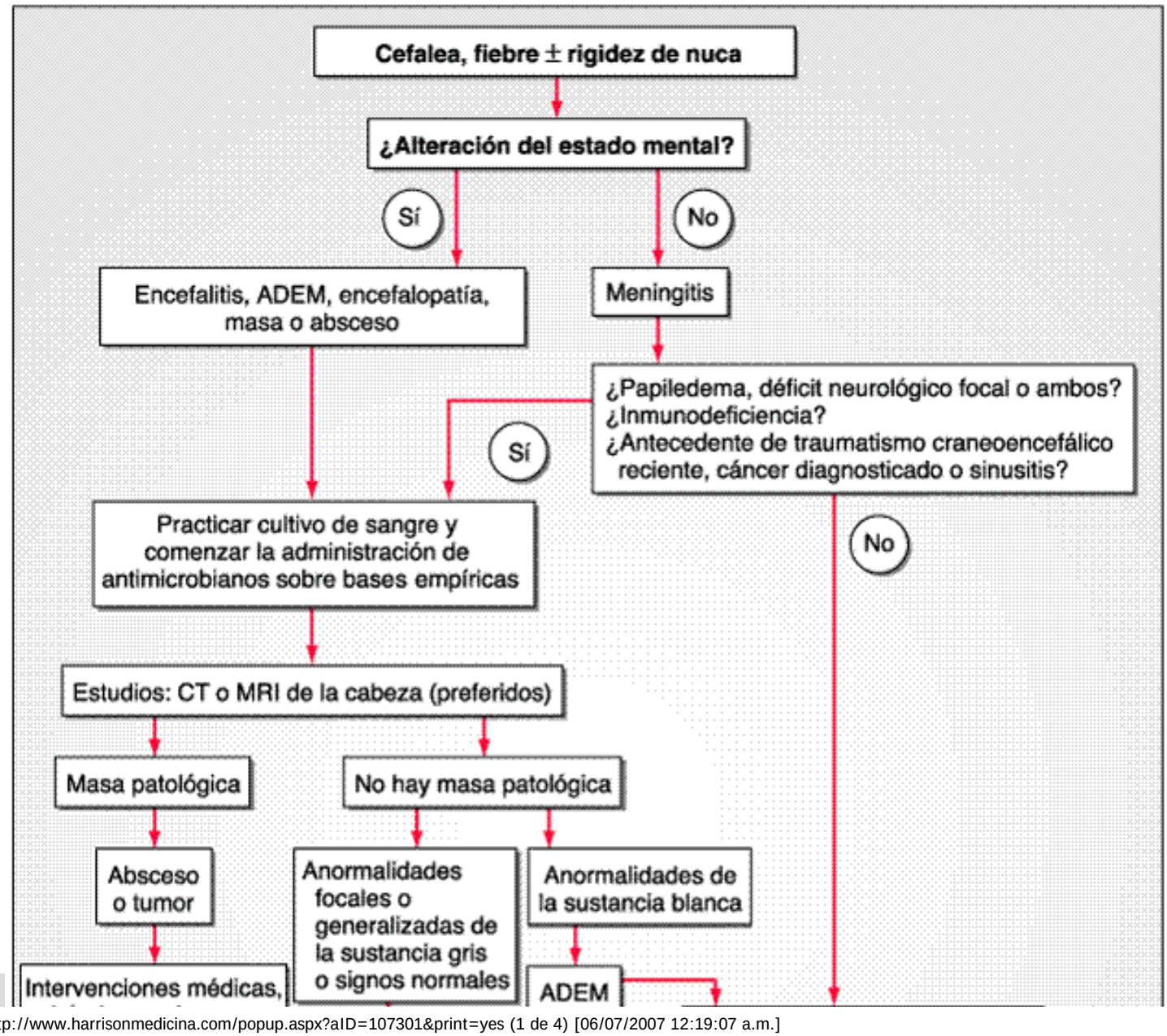
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

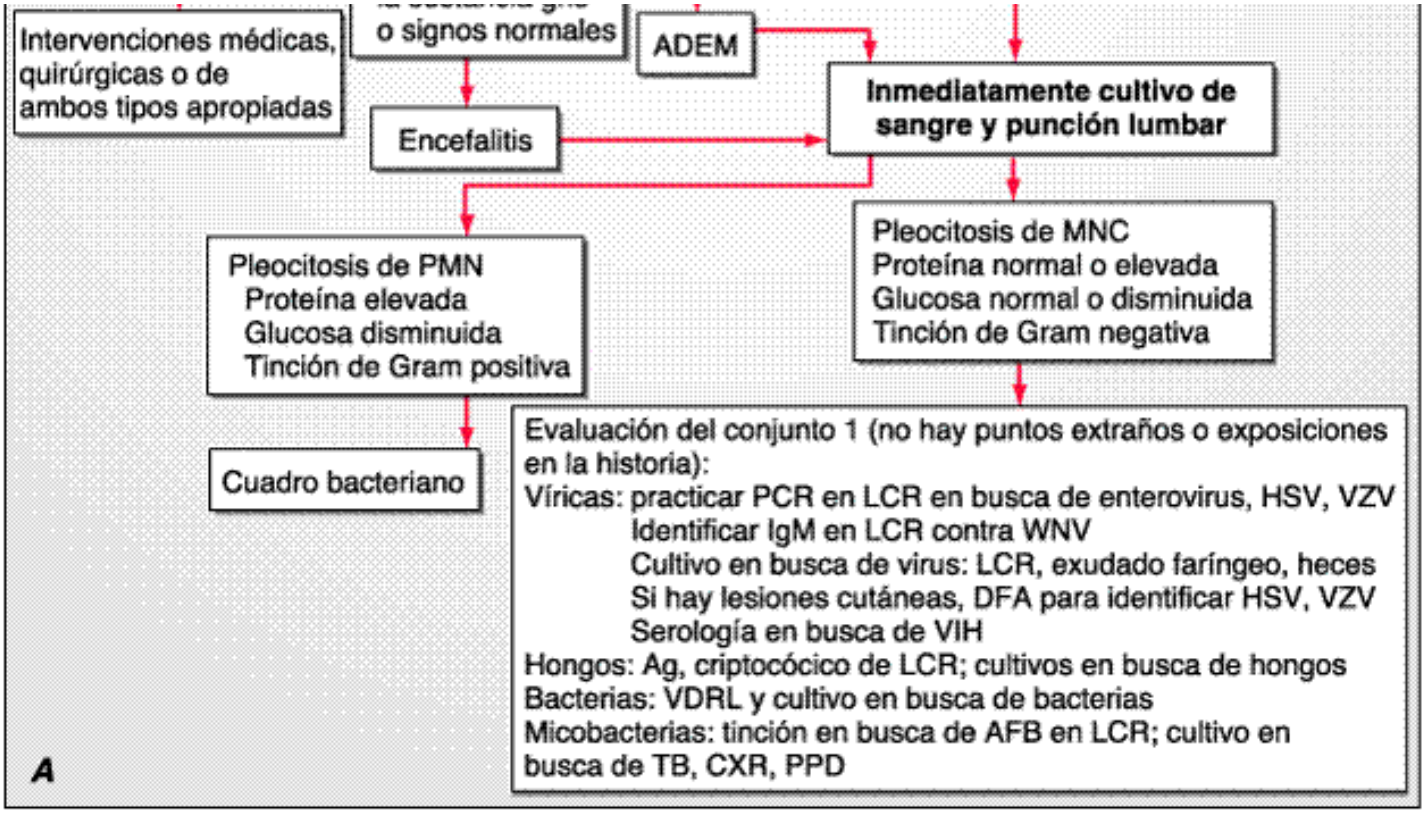
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

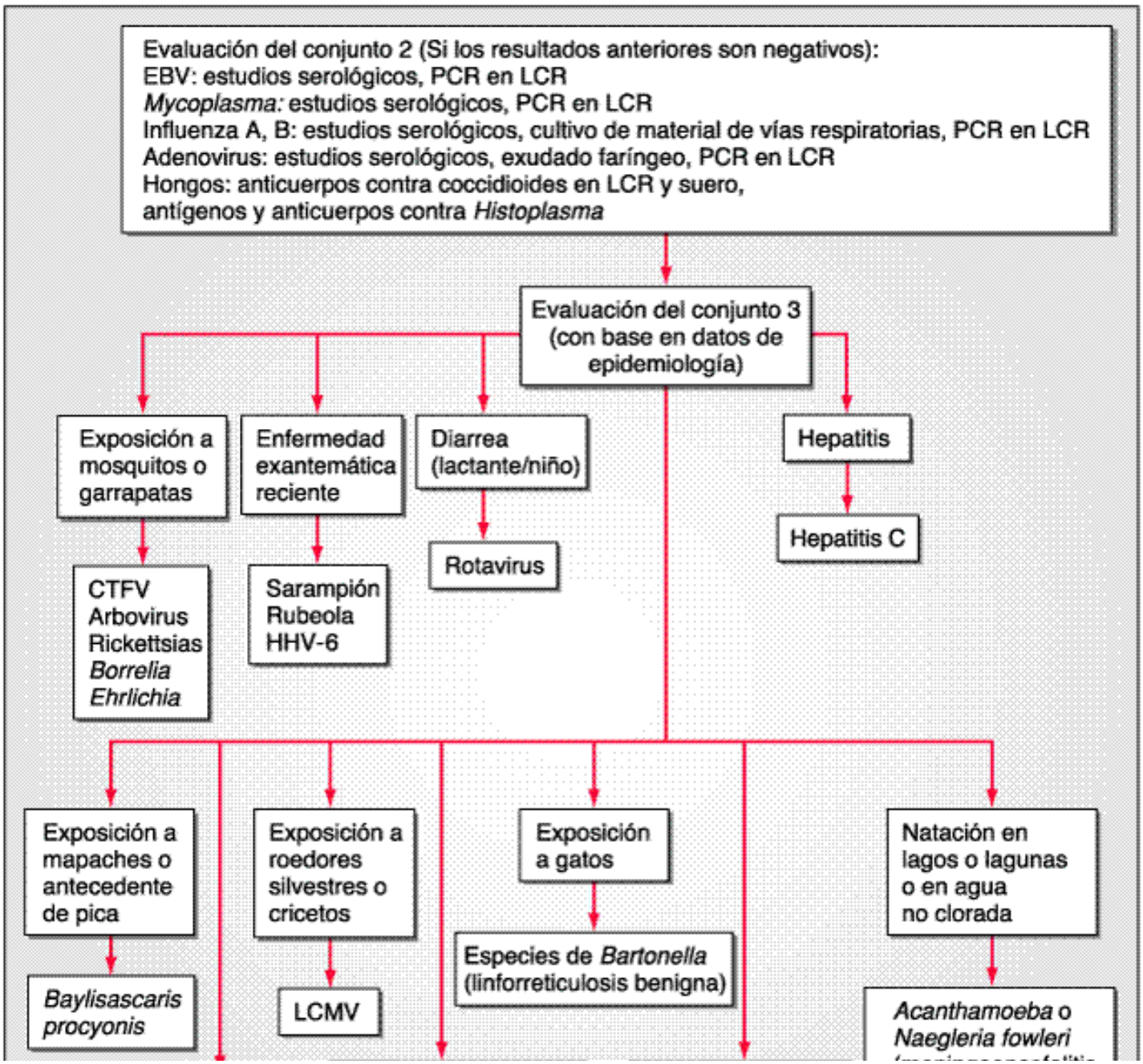
Estudio del paciente

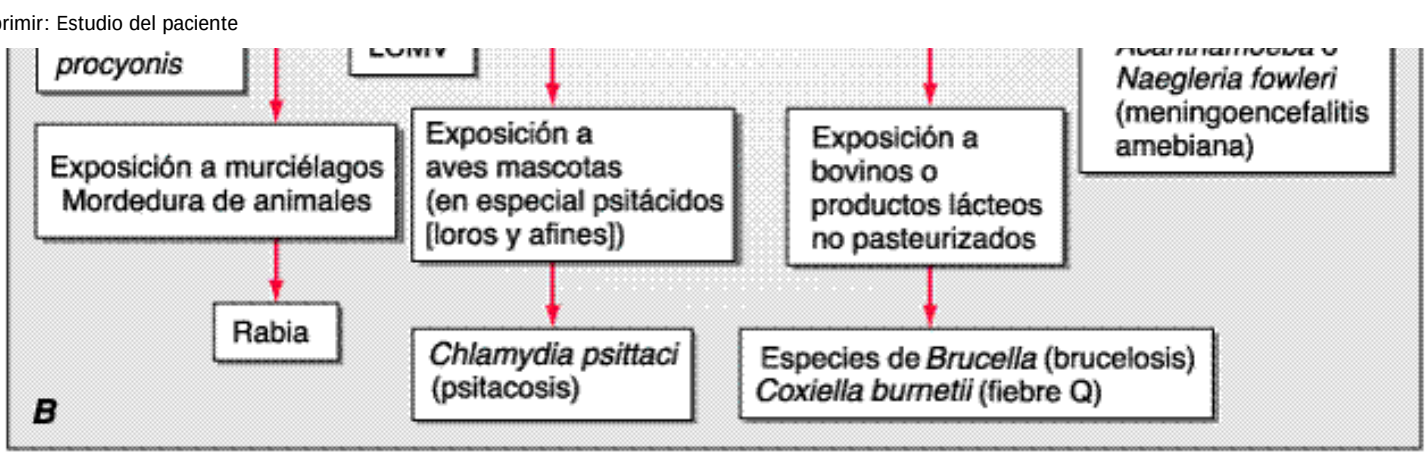
(Fig. 360-1). La medida inicial incluye dilucidar si la infección afecta predominantemente el espacio subaracnoideo ("meningitis") o si hay signos de ataque generalizado o focal del tejido encefálico en los hemisferios cerebrales, el cerebelo o el tronco encefálico. Si una infección vírica lesiona directamente el tejido encefálico se conoce al cuadro como "encefalitis", en tanto que las infecciones focales por bacterias, hongos o parásitos que afectan ese tejido se clasifican como "cerebritis" o "abscesos", según la presencia o ausencia de una cápsula.

FIGURA 360-1.




Intervenciones médicas, quirúrgicas o de ambos tipos apropiadas
o signos normales
ADEM
Encefalitis
Inmediatamente cultivo de sangre y punción lumbar
Pleocitosis de PMN
Proteína elevada
Glucosa disminuida
Tinción de Gram positiva
Cuadro bacteriano
Pleocitosis de MNC
Proteína normal o elevada
Glucosa normal o disminuida
Tinción de Gram negativa
Evaluación del conjunto 1 (no hay puntos extraños o exposiciones en la historia):
Víricas: practicar PCR en LCR en busca de enterovirus, HSV, VZV
Identificar IgM en LCR contra WNV
Cultivo en busca de virus: LCR, exudado faríngeo, heces
Si hay lesiones cutáneas, DFA para identificar HSV, VZV
Serología en busca de VIH
Hongos: Ag, criptocócico de LCR; cultivos en busca de hongos
Bacterias: VDRL y cultivo en busca de bacterias
Micobacterias: tinción en busca de AFB en LCR; cultivo en busca de TB, CXR, PPD
A


Evaluación del conjunto 2 (Si los resultados anteriores son negativos):
EBV: estudios serológicos, PCR en LCR
Mycoplasma: estudios serológicos, PCR en LCR
Influenza A, B: estudios serológicos, cultivo de material de vías respiratorias, PCR en LCR
Adenovirus: estudios serológicos, exudado faríngeo, PCR en LCR
Hongos: anticuerpos contra coccidioides en LCR y suero, antígenos y anticuerpos contra Histoplasma
Evaluación del conjunto 3 (con base en datos de epidemiología)
Exposición a mosquitos o garrapatas
Enfermedad exantemática reciente
Diarrea (lactante/niño)
Hepatitis
CTFV
Arbovirus
Rickettsias
Borrelia
Ehrlichia
Sarampión
Rubeola
HHV-6
Rotavirus
Hepatitis C
Exposición a mapaches o antecedente de pica
Exposición a roedores silvestres o cricetos
Exposición a gatos
Natación en lagos o lagunas o en agua no clorada
Baylisascaris procyonis
LCMV
Especies de Bartonella (linforreticulosis benigna)
Acanthamoeba o Naegleria fowleri



A. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de sujetos en quienes se sospechan infecciones del sistema nervioso central. ADEM, encefalomielitis diseminada aguda; CT, tomografía computadorizada; MRI, resonancia magnética; PMN, polimorfonucleares; MNC, mononucleares (*mononuclear cells*); LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; HSV, virus de herpes simple; VZV, virus de varicela-zoster; WNV, virus del Nilo occidental; DFA, anticuerpo fluorescente directo (*direct fluorescent antibody*); Ag, antígeno; VDRL, laboratorios de investigación de enfermedades venéreas; AFB, bacilo acidorresistente; TB, tuberculosis; CXR, radiografía de tórax (*chest X-ray*); PPD, derivado proteínico purificado (*purified protein derivative*); EBV, virus de Epstein-Barr, CTFV, virus de la fiebre por garrapatas de Colorado (*Colorado tick fever virus*); HHV, virus herpético humano (*human herpesvirus*); LCMV, virus de la coriomeningitis linfocítica (*lymphocytic choriomeningitis virus*).

La rigidez de la nuca es el signo patognomónico de la irritación meníngea y aparece cuando el cuello resiste la flexión pasiva. Los signos de Kernig y Brudzinski son manifestaciones clásicas de irritación meníngea. El *signo de Kernig* se busca con el individuo en decúbito dorsal. El operador flexiona el muslo sobre el abdomen con la rodilla en flexión; los intentos de extensión pasiva de la rodilla desencadenan dolor en caso de haber irritación meníngea. El *signo de Brudzinski* se identifica con el paciente en decúbito dorsal; es positivo cuando la flexión pasiva del cuello origina flexión espontánea de las caderas y la rodilla. La sensibilidad y la especificidad de ambos signos no son seguras, si bien se les busca frecuentemente en la exploración física. Los dos pueden estar ausentes o ser mínimos en sujetos de muy corta edad o muy ancianos, en individuos inmunodeficientes o con depresión mental profunda. La elevada prevalencia de espondilopatía cervical en ancianos puede originar un resultado positivo falso en lo que toca a la rigidez de la nuca.

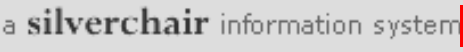
El tratamiento inicial se guía por algunas consideraciones: 1) Es necesario emprender lo más pronto posible el tratamiento empírico siempre que el clínico piense que una de las entidades diagnósticas importantes es la meningitis bacteriana. 2) Todos los individuos que en fecha reciente sufrieron traumatismo craneoencefálico, tienen inmunodeficiencia, lesiones cancerosas o neoplasias del sistema nervioso central (SNC) diagnosticadas o signos neurológicos focales que incluyan papiledema o menor nivel de conciencia deben ser sometidos a tomografía computadorizada (CT) o resonancia magnética (MRI) del encéfalo antes de emprender la punción lumbar (*lumbar puncture*, LP). En estos casos es importante no esperar los resultados de estudios y emprender de inmediato la antibioticoterapia sobre bases empíricas, pero se practicará antes de realizar estudios imagenológicos y punción lumbar. 3) Sólo raramente ocurren en la meningitis vírica ("aséptica") depresión profunda del estado psíquico (somnolencia, coma), convulsiones o déficit neurológicos focales; los individuos con tales síntomas deben ser hospitalizados para una evaluación más detallada y para que reciban tratamiento empírico contra la meningoencefalitis bacteriana o vírica. 4) Los sujetos inmunocompetentes que tienen un nivel

normal de conciencia, que no han recibido antimicrobianos y cuyo perfil de líquido cefalorraquídeo (LCR) es compatible con meningitis vírica (pleocitosis linfocítica y concentración normal de glucosa) pueden ser tratados en consulta externa si hay seguridad de contacto y vigilancia apropiados. Si la persona en quien se sospecha meningitis vírica no mejora en 48 h, habrá que revalorarla de inmediato por medio de un estudio neurológico y médico general de vigilancia, y se repetirán las investigaciones imagenológicas y de laboratorio, que a menudo incluirán una segunda punción lumbar.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.









McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Meningitis bacterianas agudas

Definición

La meningitis bacteriana es una infección supurativa aguda localizada dentro del espacio subaracnoideo. Se acompaña de una reacción inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) que puede producir disminución del nivel de conciencia, convulsiones, aumento de la presión intracraneal (ICP) y accidentes cerebrovasculares. La reacción inflamatoria afecta meninges, espacio subaracnoideo y parénquima cerebral (*meningoencefalitis*).

Epidemiología

La meningitis bacteriana es la forma más frecuente de infección intracraneal purulenta, con incidencia anual en Estados Unidos de más de 2.5 casos por 100 000 habitantes. La epidemiología de la meningitis bacteriana ha cambiado notablemente en años recientes y refleja una disminución impresionante de la incidencia de meningitis por *Haemophilus influenzae* y una disminución menor de los casos por *Neisseria meningitides*, a consecuencia de la introducción y el uso cada vez más amplio de vacunas contra los dos microorganismos. En la actualidad los agentes patógenos que más a menudo causan meningitis bacterianas de origen comunitario son *Streptococcus pneumoniae* (aproximadamente 50%); *N. meningitidis* (casi 25%), estreptococos del grupo B (alrededor de 15%) y *Listeria monocytogenes* (casi 10%). En la actualidad *H. influenzae* provoca menos de 10% de los casos de meningitis bacteriana en casi todas las series.

Etiología

S. pneumoniae (cap. 121) es el patógeno que más a menudo ocasiona meningitis en adultos mayores de 20 años, y es el microorganismo identificado en casi la mitad de los casos notificados (1.1 por 100 000 personas al año). Existen varios trastornos predisponentes que agravan el peligro de meningitis neumocócica, y el más importante es la neumonía por neumococos. Otros factores de riesgo incluyen la coexistencia de sinusitis u otitis media aguda o crónica por neumococos, alcoholismo, diabetes, esplenectomía, hipogammaglobulinemia, deficiencia de complemento y traumatismo craneoencefálico con fractura de base de cráneo y salida de líquido cefalorraquídeo por las vías nasales (rinorrea de LCR). La mortalidad sigue siendo de alrededor de 20% a pesar del uso de antibióticos.

Neisseria meningitidis (cap. 127) origina 25% de los casos de meningitis bacteriana (0.6 casos por 100 000 personas al año) e incluso 60% de los casos en niños y adultos jóvenes de dos a 20 años de edad. La aparición de petequias o zonas purpúricas en la piel puede ser un signo importante que orienta hacia el diagnóstico de infección por meningococos. En algunos pacientes la enfermedad es fulminante y causa la muerte en término de horas de haber comenzado los síntomas. La infección puede ser iniciada por la colonización nasofaríngea, que origina el estado de portador asintomático o la enfermedad meningocócica invasora. El riesgo de enfermedad invasora después de la colonización nasofaríngea depende tanto de los factores de virulencia bacteriana como de los mecanismos de defensa inmunitaria del hospedador, entre ellos la capacidad de éste de producir anticuerpos antimeningocócicos y de lisar los meningococos, tanto por la vía clásica del complemento

como por la alternativa. Las personas que sufren algún déficit de cualquiera de los componentes del complemento, incluida la properdina, tienen susceptibilidad muy alta a las infecciones meningocócicas.

Los bacilos entéricos gramnegativos constituyen una causa cada vez más frecuente de meningitis en individuos con enfermedades crónicas y debilitantes como diabetes, cirrosis o alcoholismo y en aquéllos con infecciones crónicas de vías urinarias. La meningitis por gramnegativos también complica intervenciones neuroquirúrgicas y en particular craneotomía.

En épocas pasadas el estreptococo del grupo B o *S. agalactiae* era el que causaba la meningitis predominante en neonatos, pero se le ha notificado con frecuencia cada vez mayor en personas mayores de 50 años, en particular los que tienen algún trastorno primario oculto.

Listeria monocytogenes (cap. 123) ha sido una causa cada vez más importante de meningitis en neonatos (menos de un mes de vida), embarazadas, personas mayores de 60 años y sujetos inmunodeficientes de todas las edades. La infección se contagia al ingerir alimentos contaminados por *Listeria*. Se han informado casos de listeriosis humana de origen alimentario por la ingestión de ensalada de col, leche, quesos tiernos y algunos tipos de alimentos rápidos que comprenden carnes frías y salchichas crudas.

La frecuencia de meningitis por *H. influenzae* de tipo b (Hib) en niños ha disminuido de manera impresionante desde la aparición de la vacuna conjugada Hib, aunque se han comunicado casos raros de meningitis por Hib en niños vacunados. Más a menudo, *H. influenzae* produce meningitis en niños y adultos sin vacunar.

Staphylococcus aureus y el estafilococo coagulasanegativo (cap. 120) son los microorganismos que con mayor frecuencia producen meningitis tras intervenciones neuroquirúrgicas, sobre todo de derivación de una hidrocefalia, o como complicación del uso de reservorios subcutáneos de tipo Ommaya para la administración de quimioterapia intratecal.

Fisiopatología

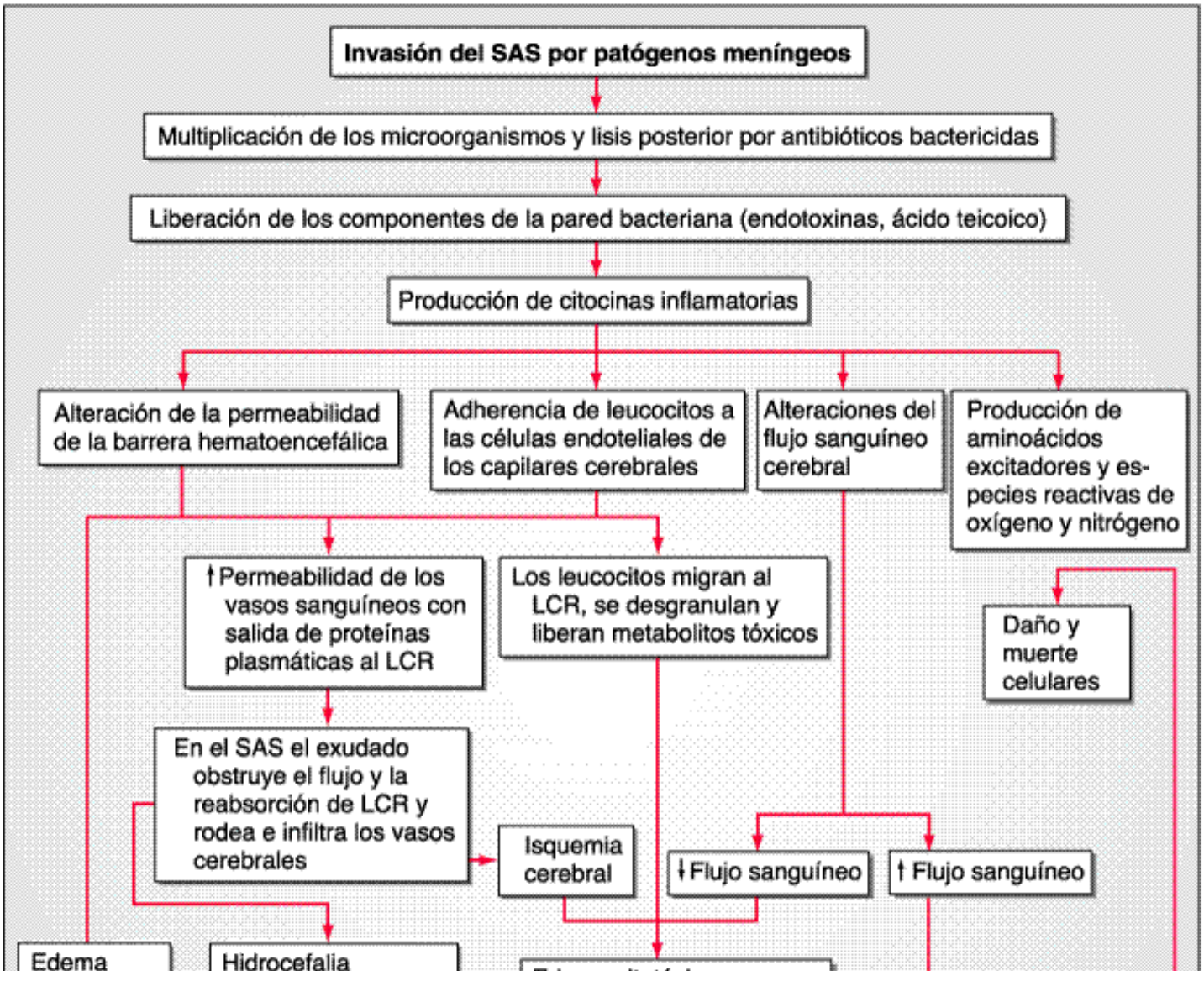
Las bacterias que con mayor frecuencia producen meningitis, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, colonizan inicialmente la nasofaringe uniéndose a las células del epitelio nasofaríngeo. A continuación, las bacterias son transportadas a través de las células epiteliales en vacuolas de pared membranosa hacia el espacio intravascular, o invaden este espacio creando separaciones entre las uniones intercelulares herméticas apicales de las células del epitelio cilíndrico. Una vez que las bacterias acceden al torrente sanguíneo son capaces, gracias a su cápsula de polisacáridos, de eludir la fagocitosis de los neutrófilos y la actividad bactericida de la vía clásica del complemento. Ya en el torrente sanguíneo, las bacterias pueden llegar a los plexos coroideos intraventriculares. La infección de las células epiteliales de los plexos coroideos permite a las bacterias el acceso directo al LCR. Algunas bacterias, como *S. pneumoniae*, pueden adherirse directamente a las células endoteliales de los capilares cerebrales y, después, migrar a través de estas células o entre ellas hasta alcanzar el LCR. Una vez aquí, las bacterias pueden multiplicarse rápidamente debido a la ausencia de defensas inmunitarias eficaces del hospedador. El LCR normal contiene pocos leucocitos y cantidades relativamente pequeñas de proteínas del complemento y de inmunoglobulinas. La escasez de estas dos últimas impide la opsonización eficaz de las bacterias, un prerrequisito imprescindible para que los neutrófilos las fagociten. La fagocitosis de las bacterias también se ve alterada por la naturaleza líquida del LCR, que es menos propicio para la fagocitosis que un sustrato hístico (tisular) sólido.

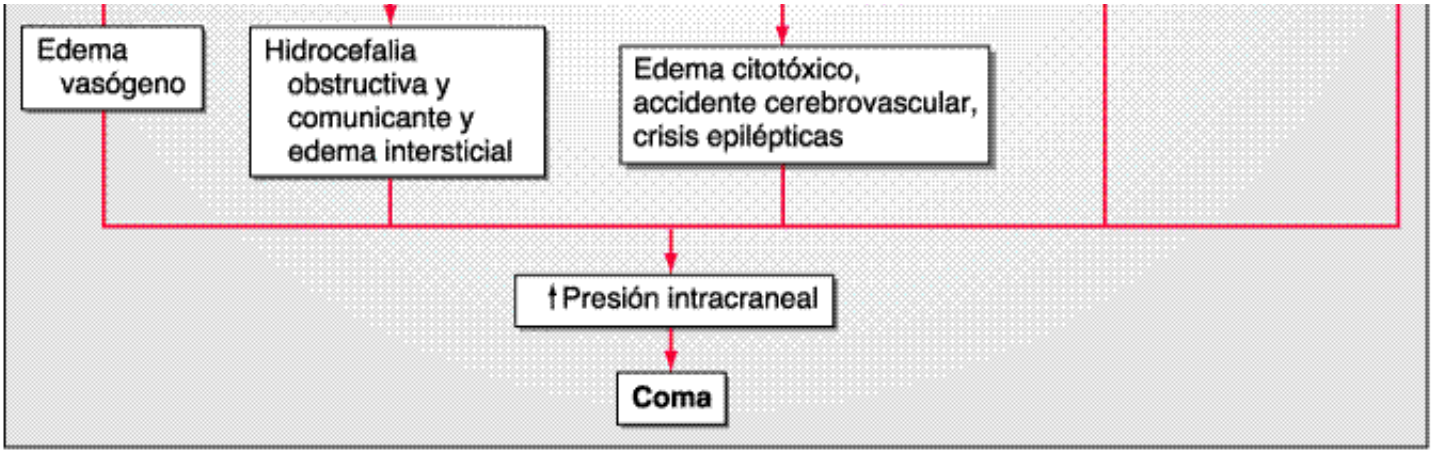
Un paso fundamental en la patogenia de la meningitis bacteriana es la reacción inflamatoria que la invasión de las bacterias provoca. Muchas de las manifestaciones y complicaciones neurológicas de las meningitis

bacterianas son consecuencia de la respuesta inmunitaria contra el patógeno invasor, más que de un daño hístico directo producido por las bacterias. En consecuencia, el daño neurológico puede avanzar incluso después de que el LCR haya sido esterilizado por el tratamiento antibiótico.

La lisis de las bacterias, con la consiguiente liberación en el espacio subaracnoideo de componentes de su pared celular, es el primer paso de la inducción de la respuesta inflamatoria y de la formación de un exudado purulento en el espacio subaracnoideo (fig. 360-2). Los componentes de la pared celular, como las moléculas de lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias gramnegativas y el ácido teicoico y los peptidoglucanos de *S. pneumoniae*, inducen la inflamación meníngea estimulando la producción de citocinas y de quimiocinas inflamatorias por la microglia, los astrocitos, los monocitos, las células endoteliales de los microvasos y los leucocitos del LCR. En los modelos experimentales de meningitis las citocinas, como el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) y la interleucina (IL) 1, aparecen en el LCR al cabo de 1 a 2 h tras la inoculación intracisternal de LPS. Esta respuesta de las citocinas va seguida rápidamente de aumento de la concentración de proteínas y de leucocitos en el LCR. Los leucocitos y las células tisulares que son estimuladas por el TNF y la IL-1 también producen y secretan quimiocinas (citocinas que inducen la migración quimiotáctica de los leucocitos) y otras citocinas proinflamatorias. Además, la bacteriemia y las citocinas inflamatorias inducen la producción de aminoácidos excitadores, de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (radicales de oxígeno libre, óxido nítrico y peroxinitritos), y de otros mediadores que pueden provocar la muerte de las células cerebrales.

FIGURA 360-2.





Fisiopatología de las complicaciones neurológicas de la meningitis bacteriana. SAS, espacio subaracnoideo (*subarachnoid space*); LCR, líquido cefalorraquídeo.

Gran parte de la fisiopatología de la meningitis bacteriana es consecuencia directa del aumento de los valores en el LCR de citocinas y quimiocinas. El TNF y la IL-1 actúan sinérgicamente aumentando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que induce la formación de edema vasogénico y la salida de proteínas del suero hacia el espacio subaracnoideo (fig. 360-2). El exudado subaracnoideo compuesto de material proteináceo y de leucocitos obstruye el flujo de LCR a través del sistema ventricular y disminuye la capacidad reabsortiva de las granulaciones aracnoideas en los senos durales, produciendo hidrocefalia tanto obstructiva como comunicante y edema intersticial concomitante.

Las citocinas inflamatorias aumentan la expresión de las selectinas en las células endoteliales de los capilares cerebrales y en los leucocitos, lo que permite a estos últimos adherirse a las células endoteliales vasculares y, posteriormente, migrar hacia el LCR. La adherencia de los leucocitos a las células del endotelio capilar aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos, permitiendo la salida de proteínas del plasma hacia el LCR, que se añaden al exudado inflamatorio. La desgranulación de los neutrófilos hace que se liberen metabolitos tóxicos que contribuyen al edema citotóxico y al daño y muerte celulares. Al contrario de lo que se pensaba en un principio, los leucocitos del LCR probablemente contribuyen poco a resolver la infección bacteriana del líquido cefalorraquídeo.

En las primeras fases de la meningitis se produce un incremento del flujo sanguíneo cerebral, seguido de decremento de dicho flujo junto con la pérdida de la autorregulación cerebrovascular (cap. 258). También ocurre angostamiento de las grandes arterias de la base del encéfalo por la presión que ejerce el exudado purulento en el espacio subaracnoideo y la infiltración de células inflamatorias en la pared arterial con engrosamiento de la íntima (*vasculitis*), y puede ocasionar isquemia e infarto, obstrucción de ramas de la arteria cerebral media por trombosis, trombosis de los grandes senos venosos del cerebro y tromboflebitis de las venas de la corteza cerebral. La combinación de edemas intersticial, vasógeno y citotóxico hace que aumente la presión intracraneal y causa coma. La hernia encefálica por lo común es consecuencia de los efectos del edema cerebral, focal o generalizado; también intervienen la hidrocefalia y la trombosis de senos de la duramadre o de venas corticales.

Manifestaciones clínicas

La meningitis puede presentarse como una enfermedad aguda fulminante que avanza rápidamente en pocas horas, o como una infección subaguda que empeora progresivamente a lo largo de varios días. La tríada clínica clásica consta de fiebre, cefalea y rigidez de nuca. Cada uno de estos signos y síntomas ocurre en más de 90% de los casos. En más de 75% de los pacientes presentan alteración del estado mental, que puede oscilar desde

el letargo hasta el coma. Náuseas, vómitos y fotofobia son también manifestaciones frecuentes.

Hasta en 20 a 40% de los pacientes las convulsiones forman parte del cuadro clínico inicial de una meningitis bacteriana. Las convulsiones focales suelen deberse a isquemia o infarto arterial focal, a trombosis hemorrágica de las venas corticales o a edema focal. La actividad convulsiva generalizada y el estado epiléptico pueden ser causados por hiponatriemia, anoxia cerebral y, con menor frecuencia, los efectos tóxicos de antimicrobianos como la penicilina en dosis altas.

El aumento de la ICP es una complicación esperada de las meningitis bacterianas y es, en esta enfermedad, la causa principal de obnubilación y coma. En más de 90% de los pacientes la presión de apertura del LCR es >180 mmH_2O y en 20% es >400 mmH_2O. Los signos de aumento de la ICP son disminución o deterioro del nivel de conciencia, edema de papila, pupilas dilatadas que reaccionan poco a la luz, parálisis del sexto par craneal, posturas de descerebración y reflejo de Cushing (bradicardia, hipertensión y respiraciones irregulares). La complicación más fatídica de la hipertensión intracraneal es la herniación cerebral. La incidencia de herniación en los pacientes con meningitis bacteriana se estima en 1 a 8% de los casos.

Algunos signos clínicos específicos pueden orientar el diagnóstico de microorganismos individuales y se exponen con mayor detalle en capítulos específicos dedicados a dichos agentes patógenos. El más importante de estos signos es la erupción de la meningococemia, que comienza en la forma de maculopápulas eritematosas difusas que se asemejan al exantema vírico, pero las lesiones cutáneas de la meningococemia rápidamente se transforman en petequias. Estas últimas aparecen en tronco y extremidades pélvicas, en las membranas mucosas y las conjuntivas, y a veces en las palmas y las plantas.

Diagnóstico

Si se sospecha meningitis bacteriana, hay que obtener inmediatamente sangre para cultivo y emprender sin tardanza la antibioticoterapia sobre bases empíricas. El diagnóstico de meningitis bacteriana se hace por estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) (cuadro 360-1). La decisión de practicar estudios neuroimagenológicos (CT o MRI) antes de la punción lumbar exige buen juicio clínico. En la persona inmunocompetente sin antecedentes recientes de traumatismo craneoencefálico, que tiene un nivel normal de conciencia y ningún signo de papiledema o de déficit neurológicos focales, una maniobra segura es la punción lumbar sin practicar previamente estudios neuroimagenológicos. Si se retrasa la punción para la práctica de los estudios mencionados, habrá que emprender antibioticoterapia sobre bases empíricas después de haber practicado los cultivos de sangre. La antibioticoterapia que se emprende unas horas antes de la punción lumbar no modificará significativamente el recuento de leucocitos o la concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo, aunque no impedirá la identificación visual de microorganismos por medio de la tinción de Gram.

Cuadro 360-1. Anormalidades de líquido cefalorraquídeo (LCR) en la meningitis bacteriana

Presión de abertura	>180 mmH_2O
Número de leucocitos	10 a 10 000/μl; predominio de neutrófilos
Número de eritrocitos	Ausente en punción no traumática
Concentración de glucosa	<2.2 mmol/L (<40 mg/100 ml)
LCR/glucosa sérica	<0.4
Concentración de proteína	>0.45 g/L (>45 mg/100 ml)
Tinción de Gram	Positiva en >60%
Cultivo	Positivo en >80%
Aglutinación de látex	El estudio puede ser positivo en individuos con meningitis por *S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae* de tipo b, *E. coli,* y estreptococos del grupo B
Lisados con antígeno de Limulus	Resultado positivo en caso de meningitis por gramnegativos
PCR para detectar DNA bacteriano	Estudio en fase de investigación

Nota: PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Las alteraciones típicas del LCR en la meningitis bacteriana (cuadro 360-1) son: 1) leucocitosis polimorfonuclear (PMN) (>100 células/μl en 90% de los casos); 2) decremento de la concentración de glucosa [<2.2 mmol/L (<40 mg/100 ml), una tasa de LCR/glucosa sérica de <0.4, o ambas cosas, en casi 60% de los pacientes]; 3) aumento de la concentración de proteínas [>0.45 g/L (>45 mg/100 ml) en 90% de los casos], y 4) aumento de la presión de apertura (>180 mmH_2O en 90% de los casos). Los cultivos bacterianos del LCR son positivos en más de 80% de los pacientes, y la tinción de Gram del LCR demuestra la presencia de microorganismos en más de 60% de los casos.

Las concentraciones de glucosa en el LCR <2.2 mmol/L (<40 mg/100 ml) son anormales, y pueden llegar a verse valores de cero en la meningitis bacteriana. El empleo de la tasa de LCR/glucosa sérica corrige la hiperglucemia que puede enmascarar un decremento relativo de la concentración de glucosa en el LCR. La concentración de glucosa en el LCR está disminuida cuando la tasa de LCR/glucosa sérica es menor de 0.6. Una tasa de LCR/glucosa sérica menor de 0.40 es muy sugerente de meningitis bacteriana, aunque puede verse también en otros procesos, como la meningitis micótica, tuberculosa y carcinomatosa. La concentración de glucosa en el LCR tarda de 30 min a varias horas en equilibrarse con el valor en sangre; por este motivo, la administración de 50 ml de glucosa al 50% (D50) antes de la punción lumbar, como es práctica habitual en los servicios de urgencia, probablemente no altera en grado significativo la concentración de glucosa en el LCR, a menos que hayan transcurrido varias horas entre la administración de glucosa y la punción lumbar.

La prueba de aglutinación con látex (*latex agglutination*, LA) para la detección de antígenos bacterianos de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* de tipo b, estreptococos del grupo B y *Escherichia coli* K1 en el LCR es muy útil para establecer un diagnóstico rápido de meningitis bacteriana, sobre todo en los pacientes que han sido tratados previamente con antibióticos y en los que la tinción de Gram y el cultivo del LCR son negativos. La prueba de aglutinación de látex tiene *especificidad* de 95 a 100% para *S. pneumoniae* y *N. meningitidis,* por lo que una prueba positiva para estos microorganismos es prácticamente diagnóstica de meningitis bacteriana. Sin embargo, la *sensibilidad* de esta prueba en el LCR es sólo de 70 a 100% para la detección de antígenos de *S. pneumoniae*, y de 33 a 70% para la detección de antígenos de *N. meningitidis*, por lo que una prueba negativa no excluye una infección por estos agentes. La prueba del lisado de amebocitos de *Limulus* (cacerola de mar) es una prueba diagnóstica rápida para la detección de endotoxinas de gramnegativos en el LCR, y por

ello es útil para establecer el diagnóstico de meningitis bacteriana por gramnegativos. Esta prueba tiene especificidad de 85 a 100% y sensibilidad cercana a 100%. Es decir, en prácticamente todos los pacientes con meningitis bacterianas por gramnegativos la prueba del lisado de amebocitos de *Limulus* es positiva, aunque pueden producirse falsos negativos. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR no son tan útiles en el diagnóstico de las meningitis bacterianas como lo son en el diagnóstico de las infecciones víricas del SNC. Se ha desarrollado una prueba de PCR en LCR para detectar DNA bacteriano, pero aún tienen que conocerse mejor su sensibilidad y especificidad antes de que pueda definirse su cometido en el proceso diagnóstico.

En casi todos los sujetos con meningitis bacteriana es necesario practicar estudios neuroimagenológicos en el curso de su enfermedad. La MRI es preferible a la CT debido a su superioridad para demostrar la presencia de áreas de edema y de isquemia cerebrales. En los pacientes con meningitis bacteriana es frecuente que tras la administración de gadolinio se produzca un refuerzo meníngeo difuso, el cual sin embargo no es diagnóstico de meningitis, pues aparece en toda enfermedad del SNC asociada a un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Si existen lesiones cutáneas petequiales deben someterse a biopsia. El exantema de la meningococemia se origina por la siembra dérmica de microorganismos que lesionan el endotelio vascular y la biopsia de la piel puede revelar en la tinción de Gram cuál es el microorganismo responsable.

Diagnóstico diferencial

La meningoencefalitis vírica, y en particular la causada por virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV), puede remedar el cuadro inicial de la meningitis bacteriana (véase "Encefalitis" más adelante en este capítulo). La encefalitis por HSV suele comenzar con cefalea, fiebre, alteración de la conciencia, déficit neurológicos focales (como disfasia, hemiparesia) y convulsiones focales o generalizadas. Los resultados de los estudios con LCR, métodos neuroimagenológicos y trazos electroencefalográficos (EEG) permiten diferenciar entre la encefalitis por HSV y la meningitis bacteriana. El perfil típico en LCR en caso de infecciones víricas del sistema nervioso central es el de pleocitosis linfocítica con concentración normal de glucosa, a diferencia de la pleocitosis a base de polimorfonucleares y la hipoglucorraquia que es característica de la meningitis bacteriana. En la meningitis bacteriana no complicada no se identifican anormalidades en la resonancia magnética (salvo el mayor contraste meníngeo). En contraste, en la encefalitis por HSV por lo regular se detectan cambios del parénquima, en particular en los lóbulos orbitofrontales y temporal medial. Algunos individuos con encefalitis por HSV muestran un perfil periódico peculiar en el EEG (véase más adelante en este capítulo).

Las rickettsiosis pueden asemejarse a las meningitis bacterianas (cap. 158). La fiebre moteada o exantemática de las Montañas Rocosas (*Rocky Mountain spotted fever*, RMSF) se transmite por la picadura de una garrapata y es producida por la bacteria *Rickettsia rickettsii*. Esta enfermedad con frecuencia se manifiesta por fiebre alta, postración, mialgias, cefalea, náuseas y vómitos. La mayoría de los pacientes presenta un exantema característico en las primeras 96 h desde el comienzo de los síntomas. Esta erupción es inicialmente un exantema maculopapular eritematoso, que puede ser difícil de distinguir del que produce la meningococemia. Esta erupción avanza a un exantema petequial, luego a un exantema purpúrico y, si no se trata, a necrosis de la piel o a gangrena. El color de las lesiones cambia desde el rojo brillante al rojo muy oscuro y, a continuación, del verde amarillento al negro. La erupción comienza característicamente en las muñecas y los tobillos, para extenderse tanto distal como proximalmente en el transcurso de unas horas; llega a afectar las palmas y las plantas. El diagnóstico se confirma mediante la tinción con inmunofluorescencia de los especímenes de la biopsia cutánea.

También hay que pensar en la presencia de infecciones focales supuradas del sistema nervioso central (véase más adelante en este capítulo), incluidos el empiema subdural y epidural y los abscesos encefálicos, en particular cuando se identifican signos neurológicos focales. Se realiza inmediatamente la resonancia magnética en todo individuo en quien se sospeche meningitis y que muestre signos focales, para detectar infección intracraneal y buscar áreas acompañantes de infección en los senos o las apófisis mastoides.

Diversos trastornos no infecciosos del SNC pueden parecerse a la meningitis bacteriana. La principal entidad en estos casos es la hemorragia subaracnoidea (*subarachnoid hemorrhage*, SAH) (cap. 349). Otras posibilidades incluyen meningitis química al romperse el contenido de una neoplasia y pasar al LCR (p. ej., desde un glioma quístico, o un quiste epidermoide o dermoide o un craneofaringioma); meningitis por hipersensibilidad inducida por fármacos; meningitis carcinomatosa o linfomatosa; la que ocurre en trastornos inflamatorios como sarcoide, lupus eritematoso generalizado (SLE) y enfermedad de Behçet; apoplejía hipofisaria y síndromes uveomeningíticos (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada).

En algunas ocasiones hay que incluir la meningitis de evolución subaguda (cap. 361) entre las entidades que integran el diagnóstico diferencial de la meningitis aguda. Sus causas principales incluyen *Mycobacterium tuberculosis* (cap. 150), *Cryptococcus neoformans* (cap. 186), *Histoplasma capsulatum* (cap. 183), *Coccidioides immitis* (cap. 184) y *Treponema pallidum* (cap. 153).

Tratamiento

Tratamiento antimicrobiano empírico

(cuadro 360-2) La meningitis bacteriana es una urgencia médica. El objetivo es comenzar el tratamiento antibiótico en los primeros 60 min de la llegada del paciente al servicio de urgencias. En aquellos pacientes en que se sospeche una meningitis bacteriana debe comenzarse un tratamiento antimicrobiano empírico antes de conocer los resultados de la tinción de Gram y de los cultivos del LCR. *S. pneumoniae* (cap. 119) y *N. meningitidis* (cap. 127) son los microorganismos que con mayor frecuencia producen las meningitis extrahospitalarias. Debido a la aparición de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y a cefalosporinas, el tratamiento empírico en niños y adultos de las meningitis bacterianas extrahospitalarias debería incluir una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona o cefotaxima) y vancomicina. La ceftriaxona o la cefotaxima proporcionan buena cobertura contra *S. pneumoniae*, estreptococos del grupo B y *H. influenzae* sensibles, y una razonable cobertura contra *N. meningitidis.* La cefepima es una cefalosporina de amplio espectro de la cuarta generación, cuya actividad *in vitro* es semejante a la de cefotaxima o ceftriaxona contra *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* y mayor contra especies de *Enterobacter* y *Pseudomonas aeruginosa*. En estudios en seres humanos se ha demostrado que la cefepima equivale a la cefotaxima en el tratamiento de meningitis neumocócica y meningocócica sensibles a penicilina, pero no se ha definido su eficacia en la meningitis bacteriana causada por neumococos, especies de *Enterobacter* y *P. aeruginosa* todos resistentes a penicilina y cefalosporina. Al tratamiento empírico debe añadirse ampicilina para cubrir *L. monocytogenes* en niños menores de tres meses de edad y en personas mayores de 55 años, o en aquéllas en que se sospeche una alteración de la inmunidad celular como consecuencia de enfermedad crónica, trasplante de órgano, embarazo, enfermedad neoplásica o tratamiento inmunodepresor. En las meningitis intrahospitalarias, sobre todo en las que se producen tras las intervenciones neuroquirúrgicas, estafilococos y bacterias gramnegativas son los agentes etiológicos más frecuentes, incluyendo *P. aeruginosa*. En estos pacientes, el tratamiento empírico debería incluir una combinación de vancomicina y ceftazidima. En los pacientes neuroquirúrgicos y en los neutropénicos, ceftriaxona y cefotaxima deben sustituirse por ceftazidima, ya que ésta es la única cefalosporina con actividad aceptable contra *P. aeruginosa* en el SNC. El meropenem es un carbapenémico muy

activo *in vitro* contra *L. monocytogenes*, y también se ha demostrado su eficacia en casos de meningitis causada por *P. aeruginosa*; posee actividad satisfactoria contra neumococos resistentes a penicilina. En la meningitis experimental por neumococos, la actividad del meropenem fue similar a la propia de la ceftriaxona, aunque inferior a la de vancomicina, para esterilizar los cultivos de LCR. No ha sido suficiente el número de pacientes de meningitis bacteriana que se incluyeron en las investigaciones clínicas del meropenem para evaluar definitivamente su eficacia.

Cuadro 360-2. Antibióticos utilizados en el tratamiento empírico de meningitis bacteriana e infecciones focales del SNC[a]

Indicación	Antibióticos
Productos pretérmino o neonatos menores de un mes de vida	Ampicilina + cefotaxima
Lactantes de uno a tres meses	Ampicilina + cefotaxima o ceftriaxona
Niños inmunocompetentes mayores de tres meses de vida y adultos menores de 55 años	Cefotaxima o ceftriaxona + vancomicina
Adultos >55 años y adultos de cualquier edad con alcoholismo u otras enfermedades debilitantes	Ampicilina + cefotaxima o ceftriaxona + vancomicina
Meningitis de origen nosocomial, meningitis postraumática o después de cirugía neurológica, pacientes neutropénicos o sujetos con deterioro de la inmunidad de tipo celular	Ampicilina + ceftazidima + vancomicina

	Dosis diaria total e intervalo entre una y otra dosis	
Antimicrobiano	**Niños (mayores de un mes de vida)**	**Adultos**
Ampicilina	200 (mg/kg)/día, cada 4 h	12 g/día, cada 4 h
Cefepima	150 (mg/kg)/día, cada 8 h	6 g/día, cada 8 h
Cefotaxima	200 (mg/kg)/día, cada 6 h	12 g/día, cada 4 h
Ceftazidima	150 (mg/kg)/día, cada 8 h	6 g/día, cada 8 h
Ceftriaxona	100 (mg/kg)/día, cada 12 h	4 g/día, cada 12 h
Gentamicina	7.5 (mg/kg)/día, cada 8 h[b]	7.5 (mg/kg)/día, cada 8 h
Meropenem	120 (mg/kg)/día, cada 8 h	3 g/día, cada 8 h
Metronidazol	30 (mg/kg)/día, cada 6 h	1 500-2 000 mg/día, cada 6 h
Nafcilina	100-200 (mg/kg)/día, cada 6 h	9-12 g/día, cada 4 h
Penicilina G	400 000 (U/kg)/día, cada 4 h	20-24 millones U/día, cada 4 h
Vancomicina	60 (mg/kg)/día, cada 6 h	2 g/día, cada 12 h[b]

[a] Todos los antibióticos se administran por vía intravenosa; las dosis señaladas se usan en el supuesto de que la función de riñones e hígado es normal.

[b] Es importante ajustar las dosis con base en las concentraciones máxima y mínima de los antibióticos en suero; la concentración terapéutica de la gentamicina es: máxima: 5-8 μg/ml; mínima: <2 μg/ml; la concentración terapéutica de la vancomicina es: máxima: 25-40 μg/ml; mínima: 5-15 μg/mililitro.

Tratamiento antimicrobiano específico

Meningitis meningocócica

(cuadro 360-3) Aunque ceftriaxona y cefotaxima proporcionan empíricamente cobertura adecuada contra *N. meningitidis*, la penicilina G continúa siendo el antibiótico más adecuado para la meningitis meningocócica producida por cepas sensibles a él. Se han identificado cepas de *N. meningitidis* con moderada resistencia a la penicilina, pero los pacientes infectados con estas cepas han sido tratados con éxito con penicilina. Es necesario probar la susceptibilidad a la penicilina y a la ampicilina de las cepas de *N. meningitidis* aisladas en el LCR, y si se encuentra resistencia, la penicilina debe sustituirse por cefotaxima o por ceftriaxona. Para la meningitis meningocócica no complicada basta con siete días de antibioticoterapia intravenosa. El caso inicial y todos los que han mantenido un contacto estrecho con él deberían recibir quimioprofilaxis, con un régimen de dos días de rifampicina (600 mg cada 12 h durante dos días en adultos y 10 mg/kg cada 12 h por dos días en niños mayores de un año). No se recomienda el uso de rifampicina en mujeres embarazadas. Como alternativa, los adultos pueden tratarse con una dosis de ciprofloxacina (750 mg), una dosis de azitromicina (500 mg), o una dosis intramuscular (IM) de ceftriaxona (250 mg). Se entiende por personas que han mantenido un contacto estrecho con el paciente a aquéllas que han tenido contacto con las secreciones bucofaríngeas, ya sea a través de besos o por compartir juguetes, bebidas o cigarrillos.

Cuadro 360-3. Antimicrobianos contra infecciones del SNC por bacterias, según cada microorganismo patógeno[a]

Microorganismo	Antibióticos
Neisseria meningitidis	
Sensible a penicilina	Penicilina G o ampicilina
Resistente a penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima
Streptococcus pneumoniae	
Sensible a penicilina	Penicilina G
Sensibilidad intermedia a penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima
Resistente a penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima + vancomicina
Bacilos gramnegativos (excepto especies de *Pseudomonas*)	Ceftriaxona o cefotaxima
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidima
Especies de *Staphylococcus*	
Sensibles a meticilina	Nafcilina
Resistentes a meticilina	Vancomicina
Listeria monocytogenes	Ampicilina + gentamicina
Haemophilus influenzae	Ceftriaxona o cefotaxima
Streptococcus agalactiae	Penicilina G o ampicilina
Bacteroides fragilis	Metronidazol
Especies de *Fusobacterium*	Metronidazol

[a] Las dosis son las indicadas en el cuadro 360-2.

Meningitis neumocócica

La terapia antimicrobiana de la meningitis por neumococos comienza con el uso de una cefalosporina (ceftriaxona, cefotaxima o cefepima) y vancomicina. En el caso de todas las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en LCR se evaluará la sensibilidad a penicilina y cefalosporinas. Una vez que se conocen los resultados del

antibioticograma, el tratamiento puede modificarse conforme a esos resultados (cuadro 360-3). En el caso de la meningitis por *S. pneumoniae*, se considera que una cepa de este microorganismo es sensible a la penicilina cuando la concentración inhibidora mínima (MIC) es <0.06 µg/ml, que tiene resistencia intermedia cuando la MIC es de 0.1 a 1 µg/ml, y que la resistencia es muy alta cuando la MIC es >1 µg/ml. Las cepas de *S. pneumoniae* que tienen MIC para las cefalosporinas ≤0.5 µg/ml se consideran sensibles a las cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, cefepima). Aquellas cepas con MIC de 1 µg/ml se considera que tienen resistencia intermedia, y aquéllas con una MIC Š2 µg/ml son consideradas resistentes. En las meningitis por neumococo con MIC para la cefotaxima o la ceftriaxona ≥0.5 µg/ml, el tratamiento con cefotaxima o con ceftriaxona suele ser adecuado. Si la MIC es >1 µg/ml, el antibiótico que debe emplearse es la vancomicina. La rifampicina puede asociarse a la vancomicina debido a su acción sinérgica, pero no se recomienda su uso en monoterapia porque aparecen rápidamente resistencias.

Para confirmar la esterilización del LCR, a los pacientes que sufren una meningitis por *S. pneumoniae* hay que repetirles la punción lumbar cuando hayan transcurrido 24 a 36 h desde el comienzo del tratamiento antibiótico. Si tras 24 a 36 h de tratamiento antibiótico el LCR no se ha esterilizado, esto debe interpretarse como un signo de resistencia al antibiótico. Los pacientes con cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina y a las cefalosporinas que no responden al tratamiento intravenoso con vancomicina sola pueden beneficiarse de añadir vancomicina por vía intraventricular. Es preferible la vía de administración intraventricular a la intratecal, porque con esta última no siempre se consiguen unas concentraciones adecuadas de vancomicina en los ventrículos cerebrales. Para la meningitis neumocócica se aconseja un tratamiento de dos semanas con antibiótico intravenoso.

Meningitis por *L. monocytogenes*

La meningitis producida por este microorganismo se trata con ampicilina durante al menos tres semanas (cuadro 360-3). Suele añadirse gentamicina (2 mg/kg de dosis de carga seguidos de 5.1 mg/kg/día administrados cada 8 h y ajustados según los valores séricos y la función renal). La combinación de trimetoprim (10 a 20 mg/kg/día) y sulfametoxazol (50 a 100 mg/kg/día) administrados cada 6 h constituye una alternativa en los pacientes alérgicos a la penicilina.

Meningitis estafilocócica

La meningitis por cepas sensibles de *S. aureus* o estafilococos coagulasanegativos se trata con nafcilina (cuadro 360-3). La vancomicina es el fármaco que debe emplearse contra los estafilococos resistentes a la meticilina y para aquellos pacientes alérgicos a la penicilina. En estos pacientes deben hacerse controles del LCR durante el tratamiento. Si después de 48 h de tratamiento con vancomicina intravenosa el LCR no se ha esterilizado, puede añadirse vancomicina intratecal o intraventricular, en una dosis de 20 mg diarios.

Meningitis por bacilos gramnegativos

En el tratamiento de las meningitis por bacilos gramnegativos resultan igual de eficaces las cefalosporinas de tercera generación cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima, con la excepción de la meningitis producida por *P. aeruginosa*, que debe tratarse con ceftazidima (cuadro 360-3). Para el tratamiento de las meningitis por bacilos gramnegativos se recomiendan tres semanas de antibióticos intravenosos.

Tratamiento complementario

La liberación de componentes de la pared celular bacteriana por los antibióticos bactericidas da lugar a la producción de las citocinas inflamatorias IL-1 y TNF en el espacio subaracnoideo. La dexametasona ejerce su

efecto beneficioso inhibiendo la síntesis de IL-1 y de TNF a nivel del mRNA, disminuyendo la resistencia a la reabsorción del LCR, y estabilizando la barrera hematoencefálica. El fundamento para administrar dexametasona 20 min antes del tratamiento antibiótico se basa en que inhibe la producción de TNF por los macrófagos y la microglia, pero sólo si se administra antes de que estas células sean activadas por las endotoxinas. La dexametasona no altera la producción de TNF una vez que ésta ha sido ya inducida. Los resultados de los ensayos clínicos del tratamiento con dexametasona en niños, la mayoría con meningitis producidas por *H. influenzae* y *S. pneumoniae,* han demostrado su eficacia para disminuir la inflamación meníngea y secuelas neurológicas como la incidencia de pérdida de audición de tipo neurosensitivo.

En una investigación prospectiva hecha en Europa sobre el tratamiento complementario contra la meningitis bacteriana aguda en 301 adultos, se observó que la dexametasona disminuyó el número de resultados desfavorables (15 en comparación con 25%, $p = 0.03$) incluida la muerte (7 en comparación con 15%, $p = 0.04$). Los beneficios fueron más notables en sujetos con meningitis neumocócica. Se administraron 10 mg de dexametasona por vía intravenosa 15 a 20 min antes de la primera dosis de un antimicrobiano y se repitió la misma dosis cada 6 h durante cuatro días. Los resultados fueron confirmados en una segunda investigación de dexametasona en adultos con meningitis neumocócica. En circunstancias óptimas la administración de dexametasona debe comenzarse 20 min antes de la primera dosis de antibióticos, o al menos no después de ésta. Es poco probable que se obtenga beneficio significativo si se emprende el uso del corticoesteroide después de 6 h de haberse iniciado la administración del antimicrobiano. La dexametasona puede disminuir la penetración de vancomicina en el líquido cefalorraquídeo y retrasa la esterilización de dicho líquido en modelos experimentales de meningitis por *S. pneumoniae*. Como consecuencia, es importante comparar con enorme cuidado los beneficios posibles cuando la vancomicina sea el antibiótico más indicado. Como otra posibilidad se puede administrar vancomicina por la vía intraventricular.

Hipertensión intracraneal

El tratamiento urgente de la hipertensión intracraneal comprende elevación de la cabeza del paciente 33 a 45, hiperventilación con intubación ($PaCO_2$ 25 a 30 mmHg), y manitol. Los pacientes con hipertensión intracraneal deben tratarse en una unidad de cuidados intensivos: la medición exacta de la presión intracraneal se consigue mejor mediante un sistema intracraneal de control de la presión. → ***El tratamiento de la hipertensión intracraneal se expone detalladamente en el capítulo 258.***

Pronóstico

Las meningitis producidas por *H. influenzae, N. meningitidis* o estreptococos del grupo B tienen mortalidad de 3 a 7%; las producidas por *L. monocytogenes*, de 15%, y las debidas a *S. pneumoniae*, de 20%. En términos generales, el riesgo de muerte por una meningitis bacteriana aumenta con: 1) disminución del nivel de conciencia en el momento del ingreso hospitalario, 2) aparición de convulsiones en las primeras 24 h del ingreso, 3) signos de hipertensión intracraneal, 4) edad temprana (lactantes) o >50 años, 5) presencia de otros trastornos simultáneos como choque, necesidad de ventilación asistida, o ambos factores a la vez y 6) retraso en el comienzo del tratamiento. En algunas series se han considerado como factores predictivos de mayor mortalidad y de peor pronóstico el decremento de la concentración de glucosa en el LCR [<2.2 mmol/L (<40 mg/100 ml)] y un marcado incremento de la concentración de proteínas en el LCR [>3 g/L (>300 mg/100 ml)]. Casi 25% de los sobrevivientes de una meningitis bacteriana sufren secuelas de grado moderado a grave, aunque la incidencia exacta varía con el agente infeccioso responsable. Las secuelas más frecuentes consisten en disminución de la capacidad intelectual, alteración de la memoria, crisis epilépticas, hipoacusia y mareo, y trastornos de la marcha.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16394301]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Meningitis vírica aguda

Cuadro clínico

La meningitis vírica se inicia con fiebre, cefalea y signos de irritación meníngea junto con un perfil inflamatorio del líquido cefalorraquídeo (véase más adelante en este capítulo). La fiebre puede acompañarse de malestar general, mialgias, anorexia, náuseas y vómitos, dolor abdominal o diarrea. No es infrecuente ver un grado leve de letargo o somnolencia. La presencia de alteraciones más profundas de la conciencia, como estupor, coma o gran confusión, debe llevar a considerar un diagnóstico alternativo. De modo similar, la presencia de crisis epilépticas, parálisis de pares craneales u otros signos o síntomas focales neurológicos sugiere afección del parénquima y no es típica de una meningitis vírica no complicada. La cefalea asociada a la meningitis vírica es de localización normalmente frontal o retroorbitaria, y a menudo se asocia a fotofobia y dolor con el movimiento ocular. En la mayoría de los casos hay rigidez de nuca, aunque puede ser leve y presentarse sólo en los últimos grados de la flexión anterior del cuello. Por lo general faltan los signos de irritación meníngea intensa, como los de Kernig y Brudzinski.

Etiología

En la mayoría de las series, los enterovirus son responsables de 75 a 90% de todos los casos de meningitis aséptica (cuadro 360-4). Los virus que pertenecen al género *Enterovirus* son miembros de la familia Picornaviridae e incluyen los virus coxsackie, virus ECHO, polio y los enterovirus humanos 68 a 71. Empleando diferentes técnicas diagnósticas en el LCR, como reacción en cadena de la polimerasa (PCR), cultivos y serología, en 75 a 90% de todos los casos de meningitis vírica puede encontrarse una causa vírica específica. Los cultivos del LCR son positivos en 30 a 70% de los pacientes, dependiendo de la frecuencia del aislamiento de cada agente vírico. Alrededor de dos terceras partes de los casos de meningitis aséptica con cultivo negativo tienen etiología vírica específica que puede identificarse mediante las pruebas de PCR en el LCR (véase más adelante en este capítulo).

Cuadro 360-4. Virus que causan meningitis y encefalitis agudas

Virus más comunes	Frecuencia menor	Raras veces
MENINGITIS AGUDA		
Enterovirus	HSV-1	Adenovirus
Arbovirus	LCMV	CMV
VIH	VZV	EBV
HSV-2		Influenza A, B, parainfluenza, paperas, rubeola
ENCEFALITIS AGUDA		
Arbovirus	CMV	Adenovirus, CTFV, hepatitis C, influenza A, LCMV, parainfluenza, rabia, rotavirus y rubeola
Enterovirus	EBV	
HSV-1	VIH	
	Virus de las paperas	

Nota: CMV, citomegalovirus; CTFV, virus de la fiebre por garrapatas de Colorado (*Colorado tick fever virus*); EBV, virus de Epstein-Barr; HSV, virus del herpes simple; LCMV, virus de la coriomeningitis linfocítica (*lymphocytic choriomeningitis virus*); VZV, virus de varicela-zoster.

Epidemiología

Es imposible determinar la incidencia exacta de la meningitis vírica en Estados Unidos, ya que la mayoría de los casos no se declaran a las autoridades sanitarias públicas, aunque un estimado razonable sería de alrededor de 75 000 casos al año. Hay un incremento sustancial de los casos durante los meses de verano y la primera parte del otoño, lo que refleja el predominio estacional de las infecciones por enterovirus y arbovirus, con incidencia mensual máxima aproximada de un caso declarado por cada 100 000 habitantes. La llamativa predilección estacional de algunos de los virus que causan meningitis puede proporcionar valiosas pistas para establecer el diagnóstico (cuadro 360-5).

Cuadro 360-5. Prevalencia estacional de los virus que con frecuencia causan meningitis

Verano y principios de otoño	Otoño e invierno	Invierno y primavera	No estacional
Arbovirus	LCMV	Virus de las paperas	HSV
Enterovirus			VIH

Nota: Abreviaturas como en el cuadro 360-4.

Diagnóstico de laboratorio

Estudio del LCR

La prueba de laboratorio más importante para el diagnóstico de la meningitis es el examen del LCR. El perfil típico de la meningitis vírica consiste en pleocitosis linfocitaria (25 a 500 células/μl), proteínas ligeramente elevadas [0.2 a 0.8 g/L (20 a 80 mg/100 ml)], concentración normal de

glucosa y presión de apertura normal o ligeramente elevada (100 a 350 mmH_2O). Los microorganismos *no pueden* verse en las muestras teñidas con técnica de Gram o con tinción para bacilos acidorresistentes, ni con tinciones en fresco del LCR con tinta china. En raras ocasiones predominan los polimorfonucleares (PMN) en las primeras 48 h de la enfermedad, en particular en sujetos con infecciones por virus ECHO 9, virus del Nilo occidental o virus de la encefalitis equina oriental o las paperas. Estudios recientes sugieren que en algunos individuos con la infección por virus del Nilo occidental la pleocitosis de polimorfonucleares persiste incluso una semana antes de cambiar al predominio de linfocitos. A pesar de dichas excepciones, la presencia de pleocitosis por PMN en el LCR de un sujeto en quien se sospecha meningitis vírica debe hacer que el clínico piense inmediatamente en otra entidad diagnóstica, que incluya meningitis bacterianas o infecciones parameníngeas. En las meningitis víricas, el recuento total de células por microlitro en el LCR generalmente se sitúa entre 25 y 500, aunque a veces se ven recuentos celulares de varios miles, sobre todo en las infecciones producidas por el virus de la coriomeningitis linfocitaria (*lymphocytic choriomeningitis virus*, LCMV) y por el de las paperas. En las infecciones víricas las cifras de glucosa en el LCR suelen ser normales, aunque pueden estar disminuidas en 10 a 30% de los casos debidos al virus de las paperas, así como en los casos de infección por el LCMV y, con menor frecuencia, en las infecciones por virus ECHO, otros enterovirus, virus del herpes simple de tipo 2 (HSV-2) o virus de la varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV). Como regla general, una pleocitosis linfocitaria con cifra baja de glucosa debe sugerir la presencia de meningitis por hongos, listeria o tuberculosis, o enfermedades no infecciosas (p. ej., sarcoidosis, meningitis neoplásica).

Se ha planteado, como estudios que permiten diferenciar entre meningitis vírica y bacteriana o como marcadores de tipos específicos de infecciones víricas (p. ej., infección por VIH), la realización de métodos que miden en LCR los valores de proteínas, enzimas y mediadores, como proteína C reactiva, ácido láctico, deshidrogenasa láctica, neopterina, quinolinato, interleucinas 1β y 6, receptor soluble de IL-2, microglobulina β_2 y factor de necrosis tumoral, pero no hay certeza de su sensibilidad y especificidad y no se les utiliza ampliamente con fines diagnósticos.

Amplificación del ácido nucleico vírico por la reacción en cadena de la polimerasa

La amplificación por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de DNA o RNA específicos de virus obtenidos de LCR se ha vuelto el método más importante para el diagnóstico de infecciones víricas en el sistema nervioso central. En las infecciones de dicho sistema por enterovirus y HSV, la PCR se ha tornado el método diagnóstico más indicado y es sustancialmente más sensible que los cultivos en busca de virus. La PCR del HSV también es un método diagnóstico importante en personas con episodios recurrentes de meningitis "aséptica", muchos de los cuales tienen DNA de HSV amplificables en el LCR, a pesar de la negatividad de los cultivos víricos. La PCR de LCR también se utiliza sistemáticamente para el diagnóstico de infecciones víricas en SNC causadas por citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) y virus de varicela-zoster.

Cultivo de LCR

Los resultados globales del cultivo del LCR para el diagnóstico de infecciones víricas son decepcionantes, debido tal vez a la concentración generalmente baja de virus infecciosos presentes y la necesidad de adaptar los procedimientos de aislamiento para los virus específicos. Para el aislamiento de los virus deben obtenerse 2 ml de LCR y llevarse pronto al laboratorio de microbiología, donde deben refrigerarse y procesarse lo antes posible. Como regla general, las muestras de LCR para aislamiento de virus nunca deben almacenarse a −20°C, porque los virus a menudo son inestables a esta temperatura, y la mayoría de los congeladores tienen ciclos preliminares "sin hielo" que serían perjudiciales para la estabilidad del virus. Probablemente, la mejor forma de conservar un virus más de 24 h sea a −70°C en un congelador.

Otras muestras en las que se pueden aislar virus

Los virus pueden aislarse en otros lugares y líquidos corporales diferentes del LCR, como en garganta, heces, sangre y orina. Los enterovirus y adenovirus pueden encontrarse en las heces; los arbovirus, algunos enterovirus y el LCMV, en la sangre; el virus de las paperas y los citomegalovirus (CMV), en la orina, y los enterovirus, el virus de las paperas y los adenovirus, en lavados faríngeos. Durante las infecciones enterovíricas, la eliminación del virus en las heces persiste por varias semanas. La presencia de enterovirus en las heces no es diagnóstica y puede ser el resultado de siembra del virus a partir de una infección enterovírica previa, y también puede detectarse en algunos individuos asintomáticos durante epidemias por enterovirus.

Pruebas serológicas

Para algunos virus, como los arbovirus, como el virus del Nilo occidental (*West Nile virus*, WNV), las pruebas serológicas continúan siendo un instrumento diagnóstico muy útil, pero dichas pruebas tienen menos utilidad en el caso de virus como HVS, VZV, CMV y EBV, para los cuales la prevalencia de seropositividad a los anticuerpos es elevada en la población general. En la mayoría de los casos el diagnóstico de la infección vírica depende de la posibilidad de comprobar en el suero del paciente una seroconversión entre la fase aguda y la de convalecencia (obtenido normalmente después de dos a cuatro semanas), o demostrando la presencia de anticuerpos IgM específicos del virus. Corroborar la síntesis intrarraquídea de anticuerpos específicos contra virus, como se demuestra por un mayor índice de IgG o por la presencia de anticuerpos de tipo IgM en el LCR, suele ser muchísimo más útil que los estudios serológicos séricos solos, y puede aportar datos provisionales de infección del SNC. Los anticuerpos de tipo IgM en suero y LCR por lo común persisten sólo unos meses después de la infección aguda, aunque hay excepciones a la regla. Por ejemplo, se ha demostrado la persistencia de IgM contra WNV en algunos individuos durante más de un año después de la infección aguda. Por desgracia, el lapso que media entre el comienzo de la infección y la generación de anticuerpos específicos de un virus en el hospedador suele denotar que los datos serológicos son útiles más bien para la corroboración retrospectiva de un diagnóstico específico, y no para el diagnóstico o tratamiento urgentes.

La electroforesis en agarosa o el enfoque isoeléctrico de las gammaglobulinas del LCR pueden revelar la presencia de bandas oligoclonales. Éstas se han encontrado asociadas a diferentes infecciones víricas, como las causadas por VIH, virus linfotrópico de células T del ser humano (*human T cell lymphotropic virus*, HTLV) de tipo 1, VZV, virus de las paperas, virus de la panencefalitis esclerosante subaguda (*subacute sclerosing panencephalitis*, SSPE) y virus de rubeola-panencefalitis progresivas. Los anticuerpos asociados se dirigen a menudo contra las proteínas del virus. La detección de bandas oligoclonales puede tener alguna utilidad diagnóstica, ya que no se ven en las infecciones por arbovirus, enterovirus ni virus del herpes simple (HSV). Es importante tener en cuenta que esas bandas se encuentran con frecuencia en ciertas enfermedades neurológicas no infecciosas (p. ej., en la esclerosis múltiple) y a veces en infecciones no víricas (p. ej., sífilis, borreliosis de Lyme).

Otras pruebas de laboratorio

A todos los pacientes con presunta meningitis vírica se les debe hacer un hemograma completo con fórmula, pruebas de función hepática y determinación de hematócrito, velocidad de eritrosedimentación (ESR), nitrógeno ureico sanguíneo (*blood urea nitrogen*, BUN) y valores plasmáticos de electrólitos, glucosa, creatinina, cinasa de creatina, aldolasa, amilasa y lipasa. Las alteraciones en pruebas específicas pueden sugerir un diagnóstico etiológico en particular. Resonancia magnética (MRI), tomografía computadorizada (CT), electroencefalografía (EEG), estudios de respuestas evocadas, electromiografía (EMG) y estudios de conducción nerviosa no son necesarios en la mayoría de los casos. Todas estas pruebas conviene reservarlas para aquellos casos en que una presentación atípica o manifestaciones infrecuentes planteen problemas diagnósticos.

Diagnóstico diferencial

El aspecto más importante en el diagnóstico diferencial es la exclusión de las causas no víricas que pueden simular una meningitis vírica. Los principales procesos patológicos que siempre deben considerarse y descartarse son: 1) meningitis bacterianas y otras meningitis de causa infecciosa (p. ej., por *Mycoplasma, Listeria, Brucella, Coxiella* y *Rickettsia*), 2) infecciones parameníngeas o meningitis bacterianas parcialmente tratadas; 3) meningitis infecciosas no víricas con cultivos negativos (p. ej., por hongos, tuberculosis, parásitos o sífilis); 4) meningitis neoplásicas, y 5) meningitis secundarias a enfermedades inflamatorias no infecciosas como sarcoidosis, enfermedad de Behçet y síndromes de uveomeningitis.

Etiologías víricas específicas

Los *enterovirus* (cap. 175) son la causa más frecuente de meningitis vírica (>75% de los casos de etiología identificada) y deben considerarse los primeros candidatos cuando ocurre un caso típico en los meses de verano, sobre todo si se trata de un niño (<15 años). Sin embargo, a pesar de su prevalencia estival, es importante tener en cuenta que se ven casos esporádicos de infecciones del SNC por enterovirus todo el año. La exploración física debe incluir un examen minucioso en busca

de exantema, enfermedad mano-pie-boca, herpangina, pleurodinia, miopericarditis y conjuntivitis hemorrágica, que pueden ser manifestaciones típicas de las infecciones por enterovirus. En estas infecciones, la amplificación por PCR del RNA vírico en el LCR constituye la prueba diagnóstica de elección.

La *infección por arbovirus* (cap. 180) suele ocurrir en los meses de verano, por lo común tiene una clara localización geográfica y se produce en forma de endemias o epidemias; todos estos factores reflejan la transmisión a través de insectos vectores infectados (fig. 360-2; cuadros 360-5 y 360-6). La meningitis por arbovirus debe considerarse cuando se producen grupos de casos de meningitis en una región geográfica concreta durante el verano y el principio del otoño. La infección por el virus del Nilo occidental (WNV) debe sospecharse cuando ocurren muertes de aves antes de los grupos de casos de meningitis o encefalitis en seres humanos en una zona que se sabe alberga el virus. El antecedente de exposición a garrapatas, o de viajes o residencia en una región determinada, deben sugerir la posibilidad de infección por el virus de la fiebre por garrapatas de Colorado o por el virus Powassan, aunque las enfermedades no víricas que producen meningitis (p. ej., la enfermedad de Lyme) o cefalea con meningismo (p. ej., la fiebre moteada de las Montañas Rocosas) también pueden presentarse de esta forma.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16409144]

Cuadro 360-6. Características de algunas encefalitis por arbovirus selectas

Características	WNV	WEE	EEE	VEE	SLE	CE
Región	Todas	Occidente y medio oeste de Estados Unidos	Costas del Atlántico y del Golfo en Estados Unidos	Sudoeste y oeste de Estados Unidos	Todas	Región oriental y norcentral de Estados Unidos
Edad	Adultos >60 años	Lactantes, adultos >50 años	Niños, adultos >60 años	Adultos	Adultos >60 años	Niños
Muertes	7%	3-15%	50-75%	1%	2-20%	<1%
Secuelas	?	Común	80%	Rara	20%	Rara
Vector	M	M	M	M	M	M
Reservorio animal	B	B	B	H, sm M	B	sm M

Nota: WNV, virus del Nilo occidental; WEE, encefalitis equina occidental (*western equine encephalitis*) (virus); EEE, encefalitis equina oriental (*eastern equine encephalitis*) (virus); VEE, encefalitis equina venezolana (*venezuelan equine encephalitis*) (virus); SLE, lupus eritematoso generalizado; CE, encefalitis de California (*California encephalitis*) (virus); B; aves (*bird*); H, caballos (*horse*); M, mosquito; sm M, mamíferos pequeños (*small mammal*).

La *meningitis por HSV-2* (cap. 163) se produce al mismo tiempo que el primer episodio de herpes genital en casi 25% de las mujeres y 11% de los varones. De estos pacientes, 20% sufrirán

posteriormente ataques recurrentes de meningitis. En algunas series, el HSV-2 ha sido la causa más frecuente de meningitis aséptica en el adulto, sobre todo en mujeres, y en términos generales tal vez sólo está por detrás de los enterovirus como causa de meningitis vírica. Aunque en el primer episodio de meningitis puede cultivarse el HSV-2 en el LCR, en los episodios recurrentes de meningitis por HSV-2 los cultivos son siempre negativos. El diagnóstico se basa en la amplificación mediante PCR del DNA del HSV-2 en el LCR. Casi todos los casos de meningitis recurrente por HSV se deben a infección por el tipo 2, aunque se ha comunicado algún caso producido por el HSV-1. La mayoría de los casos de meningitis linfocitaria recurrente benigna, incluidos los que cumplen los criterios diagnósticos establecidos para la "meningitis de Mollaret", parecen deberse al HSV. Las lesiones genitales pueden faltar, y la mayoría de los pacientes no refieren antecedentes de herpes genital. Los cultivos del LCR son negativos, pero durante los ataques de meningitis puede amplificarse en el LCR el DNA del HSV por PCR, hecho que no ocurre durante los intervalos asintomáticos.

La *meningitis por VZV* debe sospecharse en presencia de varicela o de herpes zoster concurrentes. Sin embargo, es importante reconocer que en algunas series hasta 40% de las meningitis por el VZV se han presentado en ausencia de exantema. La frecuencia del VZV como causa de meningitis es muy variable, oscilando entre cifras tan bajas como 3% y tan altas como 20% en diferentes series. Además de meningitis, encefalitis y zoster (véase más adelante en este capítulo), el VZV también puede producir una ataxia cerebelosa aguda. Esto ocurre de manera característica en niños y se manifiesta por la aparición repentina de ataxia en las extremidades y en el tronco. Un síndrome similar ocurre con menos frecuencia en asociación con el EBV y en las infecciones por enterovirus. La PCR se ha convertido en el principal instrumento diagnóstico de las infecciones del SNC por el VZV. En los pacientes en que la PCR en el LCR es negativa, el diagnóstico de infección del SNC por VZV puede establecerse demostrando la síntesis intratecal de anticuerpos específicos del VZV, o la presencia en el líquido cefalorraquídeo de anticuerpos IgM contra el VZV, o mediante cultivo del virus.

Las *infecciones por virus de Epstein-Barr* (*EBV*) también pueden producir meningitis aséptica, con o sin signos acompañantes del síndrome de mononucleosis infecciosa. El diagnóstico es sugerido por la presencia de linfocitos atípicos en el LCR o linfocitosis atípica en sangre periférica. Son indicativos de infección aguda por EBV la demostración de anticuerpos IgM contra el antígeno de la cápside vírica (*viral capsid antigen*, VCA), de anticuerpos contra el componente difuso (D) del antígeno precoz (*early antigen*, EA) y un título creciente de anticuerpos contra el antígeno nuclear (EBNA). El EBV casi nunca puede cultivarse en el LCR, pero la amplificación en el LCR por el DNA del EBV es exitosa en muchos pacientes con infección del SNC por este virus. Los pacientes infectados por el VIH con linfoma primario del SNC pueden presentar una PCR positiva en el LCR para el DNA del EBV incluso en ausencia de meningoencefalitis.

La *meningitis por el VIH* debe sospecharse en cualquier paciente con factores de riesgo conocidos o identificados para la infección por el VIH. La meningitis aséptica es una manifestación frecuente del

primer contacto con el VIH y se produce en 5 a 10% de los casos. En algunos pacientes, la seroconversión puede retrasarse varios meses; sin embargo, la detección de la presencia del genoma del VIH mediante PCR o de la proteína p24 permite confirmar el diagnóstico. En algunos pacientes puede cultivarse el VIH en el LCR. La parálisis de pares craneales es más frecuente en la meningitis por VIH que en otras infecciones víricas, y afecta con mayor frecuencia los pares V, VII y VIII. → ***La infección por el VIH se expone con más detalle en el capítulo 173.***

El *virus de las paperas* (cap. 178) debe considerarse cuando la meningitis ocurre a finales de invierno o principios de la primavera, sobre todo en varones (proporción varón/mujer 3:1). Con el uso generalizado de la vacuna de las paperas con virus vivos atenuados en Estados Unidos desde 1967 la incidencia de meningitis por el virus de las paperas ha disminuido más del 95%. Se han declarado algunos casos raros de meningitis asociados a la vacuna de las paperas, que habitualmente no se ven tras la vacunación con la cepa Jeryl-Lynn que se emplea en Estados Unidos. La presencia de orquitis, ooforitis, parotiditis, pancreatitis o elevaciones de lipasa y amilasa séricas sugiere este agente etiológico, pero pueden encontrarse con otros virus y su ausencia no excluye este diagnóstico. Un 5% de los pacientes con parotiditis presentan meningitis clínica, pero sólo 50% de los pacientes con meningitis sufre una parotiditis asociada. La infección por el virus de las paperas confiere inmunidad para toda la vida, de manera que el antecedente de una infección demostrada excluye el diagnóstico. La presencia de hipoglucorraquia (10 a 30%) puede representar un dato diagnóstico adicional, una vez que se han excluido otras causas de disminución de la glucosa del LCR (véase antes en este capítulo). Hasta 25% de los pacientes puede presentar pleocitosis de predominio polimorfonuclear, y las anomalías del LCR pueden persistir durante meses. El diagnóstico se establece mediante el aislamiento del virus en el LCR, o la demostración de una seroconversión entre el suero de la fase aguda y el de la convalecencia, o por ambos procedimientos.

Debe sospecharse una *infección por LCMV* (cap. 180) cuando ocurre meningitis aséptica al final del otoño o en el invierno, y en individuos con antecedentes de contacto con ratones domésticos (*Mus musculus*), roedores mascotas o de laboratorio [p. ej., cricetos (hámsteres)], o con sus excrementos. Algunos pacientes presentan además erupción cutánea, infiltrados pulmonares, alopecia, parotiditis, orquitis o miopericarditis. Además de las características clínicas mencionadas, los datos de laboratorio útiles para el diagnóstico de LCMV son leucopenia, trombocitopenia o pruebas de función hepática anormales. Algunos casos presentan en el LCR notable pleocitosis (>1 000 células/μl) e hipoglucorraquia (<30%).

Tratamiento

En el caso más frecuente de meningitis vírica, el tratamiento es sintomático y no es necesaria la hospitalización. Las excepciones a esta regla son los pacientes con deficiencia de la inmunidad humoral, los recién nacidos con infección fulminante y los pacientes en los que el perfil clínico o del LCR sugiere la posibilidad de infección bacteriana o por otros agentes no víricos. Los pacientes con presunta meningitis bacteriana deben recibir un tratamiento empírico adecuado dependiendo de los

resultados del cultivo (véase antes en este capítulo). Los pacientes suelen preferir descansar sin molestias en una habitación tranquila y oscura. Pueden utilizarse analgésicos para aliviar la cefalea, que a menudo se reduce con la punción lumbar diagnóstica inicial. Los antipiréticos pueden ayudar a reducir la fiebre, que raramente supera los 40°C. Puede desarrollarse hiponatriemia como consecuencia del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, SIADH), por lo que debe vigilarse el estado hidroelectrolítico. Sólo estaría indicado repetir la punción lumbar en aquellos pacientes en que la fiebre y los síntomas iniciales de pleocitosis polimorfonuclear o hipoglucorraquia, no se resuelven en varios días o si existen dudas diagnósticas.

El aciclovir por vía oral o intravenosa puede ser útil en los pacientes con meningitis causada por HSV-1 o HSV-2 y en los casos de infección grave por EBV o VZV. Son en extremo limitados los datos sobre el tratamiento de la meningitis por HSV, EBV y VZV. Los pacientes en una situación grave probablemente deberán ser tratados con aciclovir por vía intravenosa (30 mg/kg/día en tres dosis) durante siete días. En los pacientes menos afectados puede probarse aciclovir por vía oral (800 mg cinco veces al día), famciclovir (500 mg tres veces al día) o valaciclovir (1 000 mg tres veces al día) durante una semana, aunque no se dispone de datos sobre su eficacia. Los pacientes con meningitis por VIH deben recibir un tratamiento antirretrovírico muy activo (cap. 173).

Los pacientes con meningitis vírica y una deficiencia de inmunidad humoral conocida (p. ej., agammaglobulinemia ligada al cromosoma X) y que no estén recibiendo gammaglobulina por vía intramuscular o inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) deben ser tratados con estos productos. En algunos pacientes con meningitis crónica enterovírica que no han respondido al tratamiento con inmunoglobulinas intramusculares o intravenosas, se ha intentado la administración intraventricular de inmunoglobulinas mediante un reservorio de Ommaya.

Un fármaco experimental, el pleconarilo (Viropharma Inc., VP 63843), ha demostrado ser eficaz frente a una variedad de infecciones por enterovirus, y tiene buena biodisponibilidad por vía oral y excelente penetración en el SNC. Los ensayos clínicos con pleconarilo en infecciones enterovíricas que se están realizando sugieren que reduce la duración de los síntomas comparado con un placebo. Dado que la mayor parte de las infecciones por enterovirus son benignas y se resuelven espontáneamente, tienen que definirse mejor las indicaciones del pleconarilo. El tratamiento antivírico puede ser útil en los pacientes con infecciones enterovíricas crónicas del SNC en el contexto de una agammaglobulinemia, o en aquellas personas que contraen una poliomielitis como complicación de la administración de la vacuna de la poliomielitis.

La vacunación es un método eficaz para evitar el desarrollo posterior de meningitis y otras complicaciones neurológicas asociadas a la infección por los virus de polio, paperas y sarampión. Se ha aprobado en Estados Unidos el uso de una vacuna de VZV vivos atenuados (Varivax). Los estudios clínicos indican un índice de eficacia de la vacuna de 70 a 90%, pero se necesita una dosis de refuerzo para conservar la inmunidad. Para quienes reciben algún órgano en trasplante, también se dispone de vacuna hecha de virus de varicela desactivado.

Pronóstico

En adultos, el pronóstico en cuanto a una recuperación completa de la meningitis vírica es excelente. Unos cuantos enfermos se quejan de cefalea persistente, leve trastorno mental, incoordinación o astenia generalizada durante semanas o meses. La evolución en lactantes y neonatos (menos de un año de edad) es más incierta; en algunos estudios se ha comunicado la presencia de deterioro intelectual, problemas de aprendizaje, hipoacusia y otras secuelas persistentes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Encefalitis vírica

Definición

A diferencia de la meningitis, en la cual la mayor parte del proceso infeccioso y de la respuesta inflamatoria asociada se limita a las meninges, en la encefalitis hay además afección del parénquima cerebral. Muchos pacientes con encefalitis también sufren una meningitis asociada (meningoencefalitis) y, en algunos casos, afección de la médula espinal o de las raíces nerviosas (encefalomielitis, encefalomieloradiculitis).

Cuadro clínico

Además de la enfermedad febril aguda con signos de afección meníngea, característica de la meningitis, el paciente con encefalitis con frecuencia presenta confusión, trastornos conductuales, alteración del nivel de conciencia e indicios de signos y síntomas neurológicos focales o difusos. Se pueden producir todos los grados de alteración de la conciencia, desde el letargo leve al coma profundo. Los sujetos con encefalitis pueden tener alucinaciones, agitación, cambios de personalidad, trastornos conductuales y a veces un estado psicótico franco. Las crisis epilépticas generalizadas o focales se dan en muchos pacientes con encefalitis grave. En la encefalitis vírica se han descrito casi todos los tipos de alteraciones neurológicas focales, y los signos y síntomas reflejan las regiones afectadas por la infección y la inflamación. Los datos focales más frecuentes son afasia, ataxia, hemiparesia (con reflejos tendinosos hiperactivos y respuestas plantares extensoras), movimientos involuntarios (p. ej., mioclonías, temblores) y afección de pares craneales (p. ej., parálisis oculares, debilidad facial). La afección del eje hipotalámico-hipofisario puede producir trastornos en la regulación de la temperatura, diabetes insípida o SIADH. A pesar de la existencia de pruebas neurohistopatológicas claras que demuestran que según el tipo de virus se lesionan regiones diferentes del SNC, a menudo es imposible distinguir de forma fidedigna y sólo sobre una base clínica un tipo de encefalitis vírica (p. ej., la causada por el HSV) de otro (véase "Diagnóstico diferencial" más adelante en este capítulo).

Etiología

En Estados Unidos se notifican cada año unos 20 000 casos de encefalitis, aunque la cifra real quizá sea significativamente mayor. Cientos de virus son capaces de causar dicha enfermedad, si bien sólo un subgrupo limitado origina casi todos los casos en que se identifica una causa específica (cuadro 360-4). Los mismos microorganismos que ocasionan la meningitis aséptica también causan

encefalitis, aunque difieren sus frecuencias relativas. Los virus más importantes que originan casos esporádicos de encefalitis en adultos inmunocompetentes son HSV-1 (fig. 360-3), VZV y, con menor frecuencia, enterovirus. Las epidemias de encefalitis son causadas por arbovirus, que pertenecen a grupos taxonómicos diferentes que incluyen *Alphavirus* (como los virus de las encefalitis equinas oriental y occidental), los *Flavivirus* (como el virus del Nilo occidental, el de la encefalitis de San Luis y el Powassan) y los *Bunyavirus* (como el serogrupo del virus de la encefalitis de California y el virus LaCrosse). Desde la perspectiva histórica, el número mayor de casos de encefalitis por arbovirus en Estados Unidos fue causado por el virus de San Luis y el serogrupo del virus de la encefalitis de California. Sin embargo, en 2002 el virus del Nilo occidental originó la mayor epidemia de encefalitis registrada en Estados Unidos, en donde hubo 4 156 víctimas y 284 muertes. Constantemente aparecen nuevos agentes que causan encefalitis vírica, como lo demuestra el brote reciente de 257 casos de encefalitis con índice de mortalidad de 40% en Malasia causado por el virus Nipah, nuevo miembro de la familia Paramyxovirus.

FIGURA 360-3.

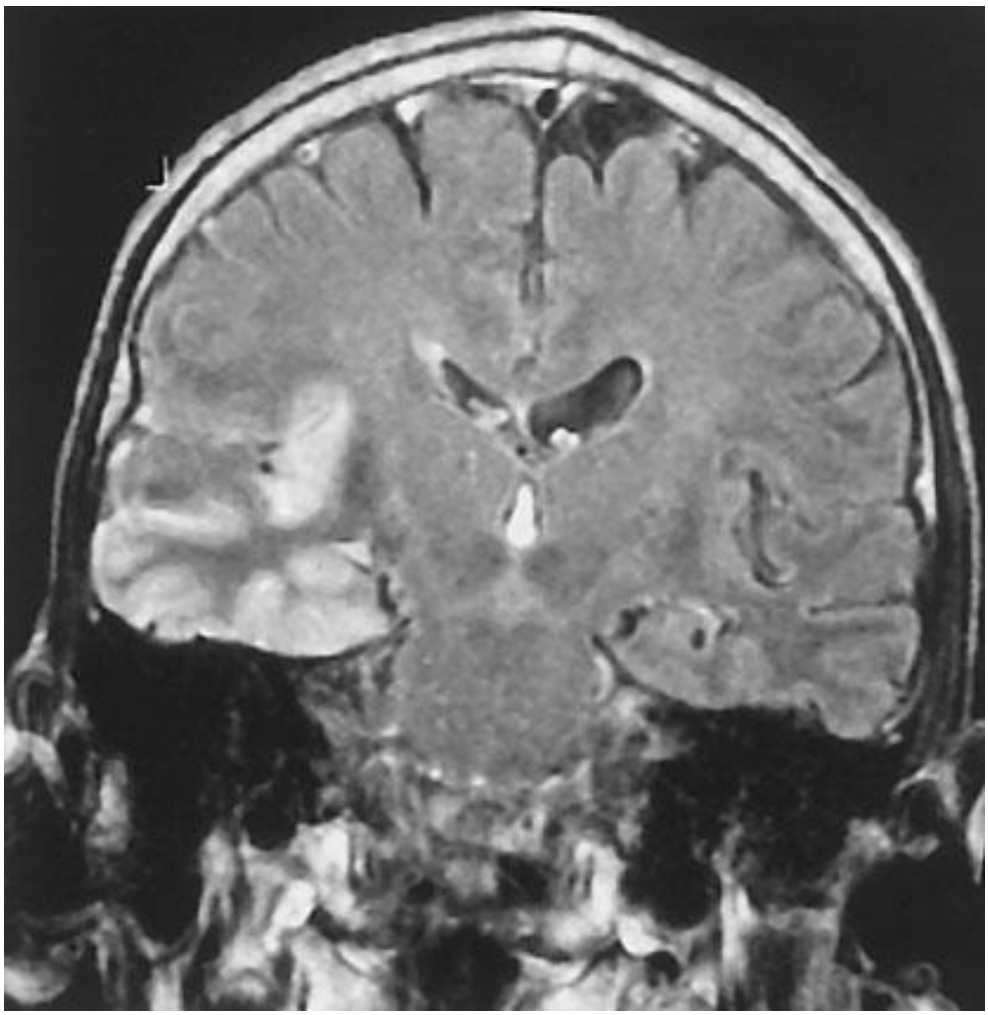


Imagen de MR FLAIR de un plano coronal de un paciente con encefalitis por herpes simple. Obsérvese el área hiperintensa en el lóbulo temporal (a la izquierda) que se circunscribe principalmente a la sustancia gris. Este paciente sufre una enfermedad de predominio unilateral; las lesiones bilaterales son más frecuentes, pero pueden ser de intensidad muy asimétrica.

Diagnóstico de laboratorio

Estudio del LCR

El examen del LCR debe realizarse en todos los pacientes con presunta encefalitis vírica a no ser que esté contraindicado por la presencia de una presión intracraneal (ICP) muy elevada. El perfil característico del LCR es indistinguible del de la meningitis vírica, y consiste en pleocitosis linfocitaria, elevación ligera de la concentración de proteínas y cifra normal de glucosa. La pleocitosis del LCR (>5 células/μl) se produce en más de 95% de los pacientes con encefalitis vírica probada. En casos raros la pleocitosis está ausente en la primera punción lumbar pero se presenta después. Los pacientes gravemente inmunodeprimidos por infección por el VIH, glucocorticoides u otros fármacos inmunodepresores, quimioterapia o ciertas neoplasias linforreticulares, a veces no muestran en el LCR una respuesta inflamatoria. Sólo en 10% de los pacientes con encefalitis el recuento celular supera las 500 células/μl. Las infecciones por ciertos arbovirus (la encefalitis equina oriental o la encefalitis de California), por el virus de las paperas y por el LCMV ocasionan a veces recuentos de más de 1 000 células/μl, aunque este grado de pleocitosis debe sugerir la posibilidad de infecciones no víricas u otros procesos inflamatorios. En el LCR pueden verse linfocitos atípicos en la infección por el EBV y también, aunque con menor frecuencia, en infecciones por otros virus, como CMV, HSV y enterovirus. La presencia de un número considerable de polimorfonucleares pasadas las primeras 48 h debe plantear la posibilidad de infección bacteriana, leptospirosis, infección por amebas o procesos no infecciosos, como leucoencefalitis hemorrágica aguda. En casos de encefalitis por el virus del Nilo occidental se han informado pleocitosis de polimorfonucleares que persisten hasta una semana. En ocasiones hay un número elevado de PMN en el LCR en casos de encefalitis por el virus de la encefalitis equina oriental, por virus ECHO 9 y, con menos frecuencia, en otras infecciones enterovíricas. Alrededor de 20% de los pacientes con encefalitis presentan en el LCR un número significativo de hematíes (>500 células/μl) en una punción no traumática. Su correlato anatomopatológico puede ser una encefalitis hemorrágica del tipo de las que se ven con el HSV, el virus de la fiebre por garrapatas de Colorado y el virus de la encefalitis de California. Una concentración baja de glucosa en el LCR es muy rara en las encefalitis víricas y debe sugerir la posibilidad de meningitis por hongos, tuberculosis, parásitos, leptospiras, sífilis, sarcoidosis o meningitis carcinomatosa. En raros casos de encefalitis por el virus de las paperas, el LCMV o el HSV se presentan concentraciones bajas de glucosa en el líquido cefalorraquídeo.

Reacción en cadena de la polimerasa en líquido cefalorraquídeo (PCR en LCR)

Esta técnica se ha vuelto el método primario para el diagnóstico de infecciones del SNC causadas por CMV, EBV, VZV y enterovirus (véase "Meningitis vírica" antes en este capítulo). La sensibilidad y la especificidad de la PCR en LCR varían con el virus en estudio. Investigaciones recientes en la encefalitis por HSV indican que la sensibilidad (casi 98%) y la especificidad (alrededor de 94%) de la reacción en cadena de la polimerasa en LCR fueron iguales o mayores que las de la biopsia de

encéfalo. Es importante reconocer que los resultados de la PCR en LCR para detectar HSV deben ser interpretados tomando en consideración la posibilidad de tal enfermedad en el paciente en estudio, el momento en que se practica la prueba en relación con el comienzo de los síntomas, y el empleo previo de antivíricos. Los resultados negativos de la prueba en un sujeto con gran probabilidad de tener encefalitis por HSV con base en datos clínicos y de laboratorio disminuyen significativamente la posibilidad de que se trate realmente de tal cuadro inflamatorio, pero no lo descartan del todo. Existen informes de que en las fases tempranas (72 h o antes) de los síntomas, los resultados inicialmente negativos de la PCR en LCR para identificar HSV se tornaron positivos al ser repetida la prueba uno a tres días más tarde. La frecuencia de resultados positivos con dicha prueba en individuos con encefalitis herpética también disminuye a mayor duración de la enfermedad; es decir, sólo alrededor de 20% de los casos siguen siendo positivos después de 14 días o más. Los resultados de la PCR no se modifican por un tratamiento antivírico de una semana, o menos, de duración. En un estudio, 98% de las muestras de LCR continuaban siendo positivas durante la primera semana de tratamiento antivírico, pero estas cifras disminuían casi 50% entre los días ocho y 14, y aproximadamente 21% a partir de más de 15 días de iniciado el tratamiento.

No se han definido con exactitud la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de PCR en líquido cefalorraquídeo para la detección de virus diferentes del herpes simple. La PCR en busca de enterovirus en LCR al parecer tiene sensibilidad y especificidad mayores de 95%. No se ha definido la especificidad de la reacción en cadena de la polimerasa en LCR para detectar EBV, y al parecer surgen resultados positivos falsos en individuos con linfomas del sistema nervioso central y en personas con muestras del LCR con características inflamatorias. En sujetos con infección del SNC causada por VZV hay que considerar como complementarios los estudios para valorar anticuerpos y la PCR en LCR, dado que se han publicado casos con serologías positivas pero PCR negativa. En el caso de la infección por virus del Nilo occidental, la técnica de PCR en LCR es mucho menos sensible para el diagnóstico de encefalitis (alrededor de 70% de sensibilidad) que la detección en LCR de la inmunoglobulina M específica de dicho virus.

Cultivo del LCR

Los intentos de cultivar los virus a partir del LCR en casos de encefalitis han sido a menudo decepcionantes. Los cultivos son invariablemente negativos en los casos de encefalitis por virus del herpes simple tipo 1.

Pruebas serológicas y detección de antígenos

El método básico para el diagnóstico serológico de la encefalitis vírica es idéntico al expuesto antes para la meningitis vírica. En los pacientes con encefalitis por HSV, en el LCR se han detectado tanto anticuerpos contra las glucoproteínas del HSV-1 como glucoproteínas antigénicas. El mejor momento para la detección de aquellos anticuerpos y de los antígenos es después de la primera semana de enfermedad, lo cual limita la utilidad de estas pruebas para el diagnóstico de la fase aguda. Sin embargo, las pruebas de detección en el LCR de anticuerpos contra el HSV pueden ser

útiles en determinados pacientes cuya enfermedad tiene más de una semana de evolución y en los que la PCR en LCR para el HSV ha sido negativa. La demostración de anticuerpos de tipo IgM contra WNV es un signo diagnóstico de encefalitis por dicho virus, porque esos anticuerpos no cruzan la barrera hematoencefálica y su presencia en LCR es señal de que hubo síntesis intrarraquídea.

MRI, CT, EEG

Casi invariablemente habrá que practicar estudios neuroimagenológicos y a menudo EEG en todo individuo en quien se sospecha encefalitis. Esos estudios permiten identificar o descartar otras entidades diagnósticas, y ayudar a diferenciar entre un cuadro encefalítico focal y otro difuso. Los signos focales en personas con encefalitis deben plantear siempre la posibilidad de ataque por HSV. Son ejemplos de signos focales: 1) en la MRI de recuperación de inversión atenuada por líquido (*fluid-attenuated inversion recovery*, FLAIR) ponderada en T2 o la MRI ponderada por difusión (fig. 360-3) surgen zonas con mayor intensidad de señal en las regiones frontotemporal, del cíngulo o de la ínsula en el encéfalo; 2) en la tomografía computadorizada aparecen áreas temporoparietales de poca absorción, un efecto de masa y mayor contraste, o 3) en EEG, hay picos focales periódicos del lóbulo temporal contra un fondo de actividad lenta o de baja amplitud ("aplanada"). Alrededor de 10% de los sujetos con encefalitis por HSV corroborada por PCR tendrán signos normales en MRI, aunque prácticamente 90% de ellos tendrán anormalidades en el lóbulo temporal. La CT es menos sensible que la MRI y es normal incluso en 33% de los pacientes. La adición de imágenes FLAIR y ponderadas por difusión a las secuencias de MRI ordinarias mejora la sensibilidad. En más de 90% de los casos de encefalitis por HSV corroborados por PCR surgen anormalidades en el EEG; típicamente abarcan los lóbulos temporales, pero a menudo son inespecíficas. Algunos pacientes de encefalitis por HSV tienen un perfil EEG característico que consiste en complejos de ondas agudas, lentas estereotipadas y periódicas que nacen en uno o ambos lóbulos temporales y que se repiten a intervalos regulares de 2 a 3 s. Los complejos periódicos suelen presentarse entre el segundo y el decimoquinto días de la enfermedad y se identifican en 66% de los casos de encefalitis por HSV corroborados en estudios histopatológicos.

Sólo en casi 30% de los individuos con encefalitis por WNV se advierten anormalidades significativas en la MRI, frecuencia significativamente menor a la observada en la encefalitis por HSV. Al aparecer, dichas anormalidades suelen abarcar estructuras encefálicas profundas que incluyen el tálamo, los ganglios basales y el tronco encefálico y no la corteza. Las personas con encefalitis por VZV pueden tener zonas de infarto hemorrágico, que reflejan la tendencia del virus a causar vasculopatía del SNC y no encefalitis verdadera.

Biopsia cerebral

En la actualidad, la biopsia cerebral suele reservarse para aquellos pacientes en que las pruebas de PCR en LCR no arrojan un diagnóstico específico, tienen anomalías focales en la MRI y continúan deteriorándose clínicamente a pesar del tratamiento con aciclovir y de las medidas de mantenimiento. El aislamiento del HSV en el tejido cerebral obtenido mediante biopsia se

consideraba la prueba de referencia para el diagnóstico de encefalitis por HSV, aunque con el advenimiento de las pruebas de PCR en LCR para el HSV ya no es necesario realizar biopsia cerebral con este fin. La necesidad de efectuar una biopsia cerebral para diagnosticar otras causas de encefalitis vírica ha disminuido también considerablemente, y esto se debe a la amplia disponibilidad de pruebas diagnósticas mediante PCR en LCR para EBV, CMV, VZV y los enterovirus. Cuando se realiza una biopsia, se cultiva el tejido para detectar virus y se examina histopatológica y ultraestructuralmente. El tejido debe obtenerse de un lugar que parezca estar afectado de forma significativa según los datos clínicos y de laboratorio. La biopsia de encéfalo no es un método innocuo, si bien el índice de mortalidad que conlleva es pequeño (<2%) y sólo en 0.5 a 2.0% de los casos aparecen complicaciones graves. Entre las complicaciones posibles, además de la que origina la anestesia general están hemorragia y edema locales, aparición de focos convulsivos y dehiscencia o infección de la incisión.

Diagnóstico diferencial

Algunas de las enfermedades más frecuentes que simulan encefalitis vírica identificadas por estudios clínicos multicéntricos mediante biopsia encefálica como método diagnóstico estándar son vasculopatías; abscesos y empiemas; infecciones por hongos, parásitos, rickettsias y bacilos tuberculosos; tumores; síndrome de Reye; encefalopatía de origen tóxico; hematoma subdural, y SLE. Otras entidades por considerar son encefalomielitis diseminada aguda (*acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM), encefalitis límbica, prionopatías y encefalopatía de Hashimoto. De las infecciones no víricas hay que prestar atención particular a las causadas por *Listeria, Mycoplasma, Leptospira, Cryptococcus* y *Mucor*, y también a toxoplasmosis y tuberculosis.

Las meningoencefalitis causadas por amebas también pueden remedar la encefalitis vírica. La infección por *Naegleria fowleri* por lo común origina un síndrome agudo (meningoencefalitis amebiana primaria), en tanto que las causadas por *Acanthamoeba* y *Balamuthia* más a menudo ocasionan meningoencefalitis amebiana granulomatosa subaguda o crónica. *Naegleria* prospera en acumulaciones de agua tibia en que abunda el hierro, como las que corren por drenes, canales y estanques naturales y artificiales al aire libre. De manera típica la infección ha ocurrido en niños inmunocompetentes con el antecedente de haber nadado en agua sospechosa. El cuadro inicial incluye encefalitis aguda, con pleocitosis de neutrófilos en LCR e hipoglucorraquia idéntica a la observada en la meningitis bacteriana. En una preparación húmeda de LCR fresco y tibio se identifican trofozoítos móviles. No se cuenta con un tratamiento eficaz, y el índice de mortalidad se acerca a 100 por ciento.

También ha habido varios informes recientes de encefalitis causada por el oxiuro del mapache *Baylisascaris procyonis*. Entre los datos que orientan hacia el diagnóstico está el antecedente de exposición a dicho animal y en especial de jugar con tierra (o comerla) que puede estar contaminada con sus excrementos. Muchos de los enfermos son niños y pueden tener también eosinofilia.

La infección por especies de *Bartonella*, los agentes de la linforreticulosis benigna, también origina meningoencefalitis. En algunos estudios recientes, la infección por dicho microorganismo constituyó el cuadro bacteriano más frecuente que remedó la encefalitis vírica. La infección es transmitida por la mordedura o el arañazo de un gato, y hay mayor peligro en el caso de gatitos domésticos o felinos salvajes. Los pacientes a menudo desarrollan linfadenopatía regional; 2 a 4% de los sujetos infectados terminan por mostrar encefalopatía, retinitis o con menor frecuencia neuropatía con ataque de pares craneales o nervios periféricos. En el LCR se advierte pleocitosis de linfocitos, con concentración normal de glucosa en 33% de los casos; el resto no presenta anormalidades o sólo elevación mínima del nivel de proteína. Los resultados de estudios neuroimagenológicos son inespecíficos, y el diagnóstico se basa en investigaciones serológicas. La antibioticoterapia tiene utilidad dudosa en hospedadores inmunocompetentes, aunque a menudo se ha probado en individuos con enfermedad en SNC la doxiciclina (200 mg/día durante tres meses).

Una vez que se han excluido las causas no víricas de encefalitis, el principal esfuerzo diagnóstico debe dirigirse a distinguir el HSV de otros virus que causan encefalitis. La distinción reviste especial importancia porque en casi todos los demás casos el tratamiento es sólo de sostén, mientras que para el HSV se dispone de un tratamiento antivírico específico y eficaz, y su eficacia se potencia cuando se inicia en las primeras fases de la infección. La encefalitis por HSV debe sospecharse cuando existen manifestaciones clínicas que sugieren afección de las regiones frontotemporales inferomediales del cerebro, incluidas intensas alucinaciones olfatorias y gustativas, anosmia, conductas extrañas o infrecuentes, alteraciones de la personalidad, o trastornos de la memoria. Debería sospecharse siempre una encefalitis por HSV en los pacientes con signos de focalidad en la exploración neurológica, en las pruebas de neuroimagen o en el EEG. En estos pacientes el procedimiento diagnóstico de elección es la PCR en LCR para el HSV. Una PCR positiva en el LCR confirma el diagnóstico, mientras que un resultado negativo reduce en grado significativo las probabilidades de una encefalitis por HSV (véase antes en este capítulo).

La distribución anatómica de las lesiones puede ser un elemento adicional que oriente en el diagnóstico. Las personas con encefalitis progresiva rápida y signos intensos del tronco encefálico, síntomas o anormalidades en las técnicas neuroimagenológicas pueden estar infectados por flavivirus (WNV, virus de la encefalitis japonesa), HSV, rabia o *L. monocytogenes*. El ataque intenso de órganos de sustancia gris en plano profundo, que incluyen ganglios basales y tálamo, sugiere la posible infección por flavivirus. El cuadro inicial en tales casos incluye trastornos cinéticos notables (temblor, mioclono) o un cuadro similar al de la enfermedad de Parkinson. Las personas con infección por virus del Nilo occidental también pueden inicialmente tener una parálisis arrefléxica similar a la de la poliomielitis, al igual que los pacientes infectados por enterovirus 71, y con menor frecuencia por otros enterovirus. A pesar de los esfuerzos intensivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para erradicar el virus de la poliomielitis, se siguen notificando, cuando menos en siete países en el mundo, casos de poliomielitis inducida por la cepa natural o "silvestre" de dicho virus: Egipto, Somalia, Níger, Nigeria, India, Pakistán y Afganistán. Siguen apareciendo ocasionalmente casos en Estados Unidos en personas no vacunadas expuestas a las cepas del virus

de la propia vacuna, que ha mostrado reversión y recuperado su virulencia. Se ha atribuido un brote reciente de poliomielitis en la Isla Española (República Dominicana y Haití) a virus provenientes de la cepa utilizada en la vacuna que recuperaron su virulencia, al parecer después de recombinación con otros enterovirus circulantes. En caso de infecciones por VIH, rabia y WNV, se observa parálisis ascendente aguda que remeda el síndrome de Guillain-Barré, pero que se acompaña de pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo.

Los factores epidemiológicos pueden aportar indicios importantes. Hay que prestar atención particular a la estación del año (cuadro 360-5); la edad del paciente (cuadro 360-6), el sitio geográfico y el antecedente de viajes (cuadro 360-6) y la posible exposición a mordeduras o rasguños de animales, por ejemplo roedores, y picaduras de garrapatas. La transmisión por la mordedura de un perro infectado sigue siendo la causa más común de rabia a nivel mundial; sin embargo, en Estados Unidos ocurren muy pocos casos de rabia en perros, y el factor más frecuente es la exposición a murciélagos (aunque muy a menudo no se tiene el antecedente claro de una mordedura o rasguño por ellos). El cuadro clásico inicial de la rabia encefalítica (furiosa) incluye fiebre e hiperactividad del sistema autónomo con estado mental fluctuante. Los intentos de deglutir agua (*hidrofobia*) o la inspiración de aire (*aerofobia*) desencadenan espasmos fóbicos de laringe, faringe, músculos del cuello y diafragma. El cuadro inicial también puede incluir la rabia paralítica, que se caracteriza por parálisis ascendente aguda. El sujeto con rabia tiene pleocitosis del LCR por linfocitos y puede tener áreas con mayor intensidad de la señal T2 en tronco encefálico, hipocampo e hipotálamo. El diagnóstico por lo común se corrobora al detectar el antígeno del virus de la rabia en tejido encefálico o en las fibras nerviosas que llegan a los folículos pilosos en la nuca. El diagnóstico también se puede corroborar por la amplificación del ácido nucleico vírico en LCR y saliva o lágrimas, con la técnica de PCR. Los estudios serológicos suelen ser negativos en suero y LCR la primera semana después de comenzar la infección, lo cual menoscaba su utilidad diagnóstica inmediata. No se cuenta con tratamiento específico y la enfermedad casi siempre es letal, pero quienes sobreviven a ella presentan secuelas neurológicas devastadoras.

En Estados Unidos, los *Morbidity and Mortality Weekly Reports* informan regularmente sobre la prevalencia de virus específicos que originan encefalitis por estación y región de Estados Unidos. Las autoridades estatales de salud pública también aportan datos útiles sobre el aislamiento de agentes particulares en regiones individuales. Durante algunos brotes en Estados Unidos se ha observado mortandad de cuervos y otros córvidos en alguna zona local antes de la infección de seres humanos por WNV. En las páginas web de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y el U.S. Geological Survey (USGS) (y también en http://westnilemaps.usgs.gov/index.html) se presentan detalles de la aparición de WNV en mosquitos, aves, caballos y personas.

Tratamiento

El tratamiento antivírico específico debe iniciarse cuando esté indicado. Las funciones vitales, incluidas la respiración y la presión arterial, deben vigilarse continuamente y apoyarse cuando sea necesario. En los estadios iniciales de la encefalitis, muchos pacientes precisarán asistencia en una

unidad de cuidados intensivos. El tratamiento básico y de mantenimiento debe comprender una cuidadosa vigilancia de la presión intracraneal (ICP); la restricción de líquidos, evitando las soluciones hipotónicas intravenosas, y la reducción de la fiebre. Las crisis epilépticas deben tratarse con los tratamientos antiepilépticos habituales, y tal vez esté indicado el tratamiento preventivo debido a la gran frecuencia con que ocurren las crisis epilépticas en los casos graves de encefalitis. Como todos los pacientes graves e inmovilizados con alteración de la conciencia, los pacientes con encefalitis tienen riesgo de padecer neumonía por aspiración, úlceras por estasis y por decúbito, contracturas, trombosis venosa profunda y sus complicaciones, e infecciones de catéteres y vías intravenosas.

El aciclovir es un fármaco beneficioso contra HSV y habrá que comenzar su administración sobre bases empíricas en personas en quienes se sospecha el ataque de la encefalitis vírica, mientras llegan los resultados de los estudios diagnósticos. El tratamiento debería suspenderse en aquellos pacientes en que se demuestre que no tienen encefalitis por el HSV, con la posible excepción de los que sufren de encefalitis grave por VZV o EBV. Estos virus (VZV, HSV y EBV) codifican una enzima, la desoxipirimidina cinasa (timidina), que fosforila el aciclovir para producir 5'-monofosfato de aciclovir. Entonces, las enzimas celulares del hospedador fosforilan este compuesto para formar un derivado trifosfato. Es el trifosfato el que actúa como antivírico al inhibir la polimerasa del DNA vírico y provocar la terminación prematura de las cadenas de DNA víricos que se están sintetizando. La especificidad de acción del aciclovir depende del hecho de que las células no infectadas no fosforilan cantidades significativas de aciclovir a 5'-monofosfato de aciclovir. Un segundo nivel de especificidad es determinado por el hecho de que el trifosfato de aciclovir es un inhibidor más potente de la polimerasa del DNA vírico que las enzimas análogas de la célula hospedadora.

Los adultos deben recibir una dosis de 10 mg de aciclovir intravenoso/kg de peso cada 8 h (dosis diaria total de 30 mg/kg de peso) en un mínimo de 14 días. Ningún estudio ha abordado directamente tal punto, pero hay que pensar en repetir la práctica de la PCR en LCR una vez terminado el tratamiento con dicho fármaco. Si hay persistencia de la positividad de HSV en la PCR en LCR después de completar un ciclo ordinario con aciclovir, habrá que administrarlo siete días más, y se repetirá de nuevo la PCR en LCR. La infección del sistema nervioso central de neonatos por HSV no reacciona tan adecuadamente a la administración de aciclovir como la encefalitis por ese mismo virus en adultos; es recomendable que los neonatos con encefalitis por dicha partícula reciban 20 mg de aciclovir/kg de peso cada 8 h (60 mg/kg de peso al día como dosis total) en un mínimo de 21 días.

Antes de su administración intravenosa el aciclovir debe diluirse, hasta una concentración de 7 mg/ml, o menos. (Una persona de 70 kg debe recibir una dosis de 700 mg, que debe diluirse en un volumen de 100 ml.) Cada dosis debe administrarse lentamente durante unos 60 min, y no de forma rápida ni en bolos, para reducir al mínimo el riesgo de disfunción renal. Hay que evitar la extravasación y la administración por vía intramuscular o subcutánea. El pH alcalino del aciclovir puede producir inflamación y flebitis local (9%). Es necesario el ajuste de la dosis en aquellos

pacientes con trastorno de la filtración glomerular renal. La penetración en el LCR es excelente, con concentración media del fármaco de casi 50% de la concentración sérica. Las complicaciones del tratamiento son elevaciones del BUN y de la creatinina (5%), trombocitopenia (6%), toxicosis digestiva (náuseas, vómitos, diarrea) (7%) y neurotoxicidad (letargo u obnubilación, desorientación, confusión, agitación, alucinaciones, temblor, crisis epilépticas) (1%). La resistencia al aciclovir puede estar mediada por cambios en la desoxipirimidina cinasa o en la polimerasa del DNA vírico. Hasta la fecha, la resistencia al aciclovir no ha supuesto un problema clínico importante en las personas inmunocompetentes; sin embargo, cada vez hay más informes de HSV clínicamente virulentos y resistentes al aciclovir en individuos inmunodeprimidos, incluidos los enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Los fármacos antivíricos eficaces contra HSV, VZV y EBV, como aciclovir, famciclovir y valaciclovir, no han sido evaluados en el tratamiento de la encefalitis, ni como tratamiento principal o complementario tras completar un ciclo con aciclovir por vía intravenosa. Recientemente, el Collaborative Antiviral Study Group (CASG) ha iniciado un ensayo en fase III con pacientes con encefalitis por HSV (CASG 204), patrocinado por NIAID/NINDS, de tratamiento complementario con valaciclovir por vía oral (2 g tres veces al día durante tres meses) una vez que se ha completado un ciclo de 14 a 21 días de aciclovir por vía intravenosa; este ensayo puede ayudar a clarificar el cometido del tratamiento antivírico oral prolongado.

Tanto el ganciclovir como el foscarnet han demostrado ser eficaces en el tratamiento de las infecciones del SNC relacionadas con el CMV. Estos dos fármacos frecuentemente se utilizan asociados. El cidofovir (véase más adelante en este capítulo) podría ser un tratamiento alternativo en aquellos pacientes que no han respondido al ganciclovir y al foscarnet, aunque los datos sobre su empleo en las infecciones del SNC causadas por CMV son aún muy escasos.

El ganciclovir es un análogo nucleosídico sintético de la 2'-desoxiguanosina. El fármaco es fosforilado de forma preferente por las cinasas celulares inducidas por el virus. El trifosfato de ganciclovir actúa como un inhibidor competitivo de la polimerasa del DNA del CMV, y su incorporación al DNA vírico naciente provoca la terminación prematura de su cadena. Tras su administración intravenosa, las concentraciones del ganciclovir en el LCR suponen un 25 a 70% de las concentraciones simultáneas en plasma. La dosis habitual para el tratamiento de las enfermedades neurológicas graves es de 5 mg/kg cada 12 h administrados por vía intravenosa a velocidad constante durante 1 h. El tratamiento de inducción debe ir seguido de un tratamiento de mantenimiento con 5 mg/kg/día durante un período indefinido. El tratamiento de inducción debe mantenerse hasta que en el LCR del paciente disminuyan la pleocitosis y el número de copias de DNA del CMV cuantificadas mediante PCR (donde esté disponible). Las dosis deben ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal. Es común que la aparición de granulocitopenia y trombocitopenia (20 a 25% de los casos tratados) limite el tratamiento, lo que podría obligar a reducir o retirar la medicación. Los efectos digestivos adversos comprenden náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, y se producen en casi 20% de los pacientes. Algunos pacientes tratados con ganciclovir

a causa de retinitis por CMV han presentado desprendimiento de retina, aunque no queda claro qué responsabilidad tiene el fármaco.

El foscarnet es un análogo de pirofosfato que inhibe las polimerasas del DNA vírico fijándose al sitio de unión del pirofosfato. Después de administrarlo por vía intravenosa, las concentraciones que alcanza en el LCR son de 15 a 100% de las que simultáneamente tiene en el plasma. La dosis habitual para las enfermedades neurológicas graves relacionadas con el CMV es de 60 mg/kg cada 8 h, administrados mediante infusión continua durante 1 h. El tratamiento de inducción durante 14 a 21 días debe ir seguido de un tratamiento de mantenimiento (60 a 120 mg/kg/día). El tratamiento de inducción debe prolongarse si en el LCR del paciente no disminuyen la pleocitosis ni el número de copias de DNA del CMV cuantificadas mediante PCR (donde esté disponible). Alrededor de una tercera parte de los pacientes sufren durante el tratamiento una nefropatía, que en la mayoría de los casos es reversible si se suspende el tratamiento. Esta nefropatía suele acompañarse de aumento de la creatinina sérica y de la proteinuria, y es menos frecuente en quienes conservan una hidratación adecuada. Alrededor de 15% de los pacientes presentan descenso de calcio, magnesio y potasio séricos, lo que puede asociarse a síntomas de tetania, trastornos del ritmo cardíaco o crisis epilépticas.

El cidofovir es un análogo de nucleótido eficaz en el tratamiento de la retinitis por CMV, y similar o mejor que el ganciclovir en algunos modelos experimentales de encefalitis murina por CMV, aunque los datos sobre su eficacia en las infecciones humanas del SNC por CMV son aún escasos. La dosis intravenosa habitual es de 5 mg/kg una vez por semana durante dos semanas, siguiendo, según la respuesta clínica, con dos o más dosis con periodicidad bisemanal. Antes de cada dosis los pacientes deben ser hidratados con solución salina fisiológica (p. ej., 1 L en 1 a 2 h) y tratados con probenecid (p. ej., 1 g 3 h antes del cidofovir y 1 g 2 y 8 h después). Es frecuente la nefrotoxicosis, en cuyo caso es necesario reducir la dosis del cidofovir.

En algunos casos de encefalitis por virus de la encefalitis de California (LaCrosse) grave se ha comunicado que la ribavarina por vía intravenosa (15 a 25 mg/kg/día divididos en dosis cada 8 h) puede resultar eficaz. La ribavarina también podría ser útil en los raros casos de encefalitis por LCMV o por otros arenavirus, que generalmente afectan a recién nacidos o a niños pequeños, aunque no hay ensayos clínicos que avalen esta indicación. El principal efecto secundario que limita este tratamiento es la hemólisis y la consiguiente anemia.

En la actualidad no se dispone de antivíricos específicos de eficacia probada para combatir la encefalitis por WNV. Fuera de Estados Unidos se ha tratado a grupos pequeños de pacientes con interferón alfa, ribavirina y concentrados de IVIg que contienen un título alto de anticuerpos contra dicho virus. No hay suficientes pruebas para corroborar la eficacia de cualquiera de los fármacos en cuestión.

Secuelas

Hay gran variación en la incidencia y gravedad de las secuelas de los pacientes que sobreviven a

una encefalitis vírica. En el caso de la infección por el virus de la encefalitis equina oriental, casi 80% de los supervivientes tiene secuelas neurológicas graves. En el otro extremo están las infecciones por EBV, virus de la encefalitis de California y virus de la encefalitis equina venezolana, en las cuales las secuelas son en extremo raras. Por ejemplo, alrededor de 5 a 15% de los niños infectados por el virus LaCrosse sufre un trastorno epiléptico residual, y 1%, hemiparesia residual. A partir de los ensayos del NIAID-CASG se dispone de información detallada sobre las secuelas de los pacientes que sufren encefalitis por HSV y son tratados con aciclovir. De los 32 pacientes tratados con aciclovir, 26 sobrevivieron (81%). De los 26 supervivientes, 12 (46%) no tuvieron ninguna secuela o sólo presentaron secuelas leves, tres (12%) mostraron un deterioro moderado (consiguieron trabajos remunerados pero no rendían como antes) y 11 (42%) experimentaron un deterioro grave (necesitaban tratamiento de apoyo continuo). La incidencia y la gravedad de las secuelas estaban directamente relacionadas con la edad del paciente y el nivel de conciencia en el momento de iniciar el tratamiento. Los pacientes con deterioro neurológico grave (puntuación de coma de Glasgow de seis) en el momento de iniciar el tratamiento murieron o sobrevivieron con secuelas graves. Los pacientes jóvenes (<30 años) con buena función neurológica en el momento de iniciar el tratamiento evolucionaron mucho mejor (100% de supervivencia, 62% sin secuelas o con secuelas leves) comparados con los mayores de 30 años (64% de supervivencia, 57% sin secuelas o con secuelas leves). Estudios recientes en que se han empleado pruebas cuantitativas de PCR para el HSV en el LCR, indican que el pronóstico clínico después del tratamiento también guarda relación con la cantidad de DNA del HSV que está presente en el LCR cuando es diagnosticada la enfermedad. Muchos enfermos de la infección por WNV tienen secuelas agudas que incluyen deficiencias de la esfera cognitiva; debilidad; trastornos hipercinéticos o hipocinéticos que comprenden temblor, mioclono y parkinsonismo. En los seis a 12 meses siguientes puede haber mejoría de tales manifestaciones, aunque no se cuenta con estudios detallados de la duración e intensidad de las secuelas de ataque por WNV en seres humanos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Meningitis subaguda

Manifestaciones clínicas

Los individuos con meningitis subaguda suelen presentar un cuadro persistente que incluye cefalea, rigidez de cuello, febrícula y letargia días o semanas antes de acudir al médico para evaluación. Puede haber anormalidades de pares craneales y sudación nocturna. Este síndrome se superpone al cuadro de meningitis crónica expuesto en detalle en el capítulo 361.

Etiología

Entre los microorganismos causales frecuentes están *M. tuberculosis, C. neoformans, H. capsulatum, C. immitis* y *T. pallidum*. La infección inicial por *M. tuberculosis* se contagia por inhalación de gotitas en aerosol (secas). La meningitis tuberculosa en adultos no tiene un cuadro de evolución agudo por propagación hematógena de los bacilos hasta las meninges; más bien se forman tubérculos pequeños (como semillas de mijo o forma miliar) en el parénquima del encéfalo durante la diseminación hematógena de los bacilos en la infección primaria. Los tubérculos se agrandan y por lo común presentan caseificación. La tendencia de una lesión caseosa a producir meningitis depende de su cercanía al espacio subaracnoideo (*subarachnoid space*, SAS) y la rapidez con que se produce la encapsulación fibrosa. Los focos caseosos subependimarios originan meningitis al descargar bacilos y antígenos de tuberculosis en el SAS. Los antígenos micobacterianos originan una reacción inflamatoria intensa que culmina en la producción de exudado espeso que llena las cisternas de la base del cráneo y rodea los pares craneales y grandes vasos en la base del encéfalo.

De manera típica, las micosis se contagian por inhalación de esporas de hongos que viajan en el aire. La infección pulmonar inicial puede ser asintomática o incluir fiebre, tos, producción de esputo y dolor retroesternal. Dicha infección por lo común cede por sí sola. Después de esa fase la micosis pulmonar localizada puede permanecer inactiva en los pulmones hasta que surja una anormalidad en la inmunidad mediada por células que permita la reactivación del hongo y su diseminación al SNC. El patógeno que con mayor frecuencia origina meningitis micótica es *C. neoformans*; el hongo está distribuido a nivel mundial en suelo y excretas de aves. *H. capsulatum* está distribuido en forma endémica en los valles de Ohio y del río Mississippi en la zona central de Estados Unidos y en partes de América del Centro y del Sur. *C. immitis* tiene distribución endémica en las zonas desérticas del suroeste de Estados Unidos, norte de México y Argentina.

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual que tiene como manifestación inicial un chancro indoloro en el sitio de la inoculación. *T. pallidum* invade tempranamente el SNC en la evolución de la enfermedad. Suele haber ataque de los pares craneales VII y VIII.

Diagnóstico de laboratorio

Las clásicas anormalidades del líquido cefalorraquídeo en la meningitis tuberculosa son: 1) mayor presión de abertura; 2) pleocitosis a base de linfocitos (10 a 500 células/μl); 3) mayor concentración de proteínas, en el intervalo de 1 a 5 g/L (10 a 500 mg/100 ml), y 4) menor concentración de glucosa, en el intervalo de 1.1 a 2.2 mmol/L (20 a 40 mg/100 ml). *La combinación de cefalea, rigidez de cuello, fatiga, sudación nocturna y fiebre, todos ellos incesantes, con una pleocitosis a base de linfocitos en LCR y disminución leve de la concentración de glucosa en dicho líquido, hace que sea considerable la posibilidad de que exista meningitis tuberculosa.* El último tubo de líquido obtenido en la punción lumbar es el mejor para realizar frotis en busca de bacilos acidorresistentes (*acid-fast bacilli*, AFB). Si se detecta una película en el líquido cefalorraquídeo o un coágulo a manera de tela de araña en su superficie, se podrá demostrar mejor la presencia de AFB en el frotis del material tomado de una u otro. Los frotis son positivos sólo en 10 a 40% de los casos de meningitis tuberculosa en adultos. Se necesita el transcurso de cuatro a ocho semanas para identificar el microorganismo en los cultivos de LCR, y éstos son positivos en alrededor de 50% de los adultos. El cultivo sigue siendo el método normativo para hacer el diagnóstico de meningitis tuberculosa. La PCR para detectar DNA de *M. tuberculosis* tiene sensibilidad de 70 a 80%, pero una de sus limitaciones actuales es la elevada cifra de resultados positivos falsos que genera.

En el LCR las anormalidades características de la meningitis micótica son pleocitosis de mononucleares o linfocitos, mayor concentración de proteínas y menor concentración de glucosa. En el caso de meningitis por *C. immitis* puede haber eosinófilos en el LCR. A menudo se necesitan grandes volúmenes de dicho líquido para identificar el microorganismo en un frotis con tinta china o para que prolifere en cultivo. Si en el líquido cefalorraquídeo estudiado en la punción lumbar en dos ocasiones separadas no se identifica algún microorganismo, habrá que obtener LCR en una punción cervical alta o cisternal.

La identificación del antígeno polisacarídico de criptococo es un método muy sensible y específico para detectar meningitis por dicho microorganismo. El diagnóstico se confirma por la reactividad del antígeno criptocócico en LCR. La detección del antígeno polisacarídico de *Histoplasma* en LCR corrobora el diagnóstico de meningitis micótica, pero no es específica de la inflamación causada por *H. capsulatum*. Puede mostrar positividad falsa en la meningitis por coccidioides. El método de anticuerpos que fijan complemento en LCR tiene especificidad de 100% y sensibilidad de 75% en el caso de meningitis por coccidioides.

El diagnóstico de meningitis sifilítica se confirma cuando algún método treponémico reactivo en suero [anticuerpo treponémico fluorescente de *T. pallidum* adsorbido (*fluorescent treponemal*

antibody, absorbed, FTA-ABS) o por microhemaglutinación (*microhemagglutination*-T. pallidum, MHA-TP)] se acompaña de pleocitosis por linfocitos o mononucleares en LCR y mayor concentración de proteína en ese líquido, o cuando la prueba de los laboratorios de investigación de enfermedades venéreas (VDRL) en el líquido mencionado es positiva. El FTA-ABS en LCR reactivo no es prueba definitiva de neurosífilis. Esta última puede mostrar positividad falsa por contaminación con sangre. La negatividad de VDRL en LCR no descarta neurosífilis. La negatividad de FTA-ABS o MHA-TP en LCR descarta la posibilidad de neurosífilis.

Tratamiento

El tratamiento de la meningitis tuberculosa sobre bases empíricas suele emprenderse por la fuerte sospecha del clínico incluso sin que haya apoyo adecuado de técnicas de laboratorio. La terapia inicial incluye una combinación de isoniazida (300 mg/día); rifampicina (10 mg/kg/día); pirazinamida (30 mg/kg/día en fracciones), etambutol (15 a 25 mg/kg/día en fracciones) y piridoxina (50 mg/día). Si la respuesta clínica es satisfactoria habrá que interrumpir el uso de pirazinamida y etambutol después de ocho semanas y continuar con isoniazida y rifampicina solas en los seis a 12 meses siguientes. Es aceptable un ciclo de seis meses de tratamiento, pero éste debe prolongarse nueve a 12 meses en individuos que tienen resolución inadecuada de los síntomas de meningitis o cuyos cultivos de LCR durante el tratamiento revelan la presencia de micobacterias. La administración de dexametasona es recomendable en pacientes con hidrocefalia.

La meningitis por *C. neoformans* se trata con anfotericina B (0.7 mg/kg/día) y flucitosina (100 mg/kg de peso al día en cuatro fracciones) durante dos semanas, seguidas de un ciclo a base de fluconazol (400 a 800 mg/día) durante ocho a 10 semanas. Si después de 10 semanas de tratamiento intensivo se esteriliza el cultivo de LCR, se disminuirá la dosis de fluconazol a 200 mg/día durante seis a 12 meses. Las personas con infección por VIH necesitan a veces por tiempo indefinido terapia de sostén. La meningitis por *H. capsulatum* se trata con anfotericina B (0.7 a 1.0 mg/kg/día) durante cuatro a 12 semanas, seguida de itraconazol (400 mg/día). Se continúa la administración de anfotericina B hasta que sean estériles los cultivos en busca de hongos. Una vez terminado un ciclo de anfotericina B, se emprende la fase de sostén con itraconazol y se continúa durante seis meses a un año como mínimo. La meningitis por *C. immitis* se trata con anfotericina B intravenosa (0.5 a 0.7 mg/kg/día) durante cuatro semanas o más, hasta que se tornan negativos los cultivos de LCR en busca de hongos. Se necesita a veces anfotericina B intratecal para erradicar la infección. Se recomienda seguir por largo tiempo la administración de fluconazol, para evitar recidivas. En vez de la anfotericina B se puede utilizar ambisoma (4 mg/kg/día) o anfotericina B en complejos lípidos (5 mg/kg/día) en personas que tienen o desarrollan disfunción renal significativa. La complicación más frecuente de la meningitis micótica es hidrocefalia, y en quienes la sufren se coloca un dispositivo de derivación de LCR. Cabe utilizar una ventriculostomía hasta que sean estériles los cultivos de LCR en busca de hongos; entonces se sustituye la ventriculostomía por una derivación ventriculoperitoneal.

La meningitis sifilítica se trata con penicilina G acuosa en dosis de 3 a 4 millones de U por vía

intravenosa cada 4 h durante 10 a 14 días. Otro régimen sería aplicar por vía intramuscular diariamente 2.4 millones de U de penicilina G procaínica con 500 mg de probenecid ingerido, cuatro veces al día durante 10 a 14 días. Después de uno u otro régimen se aplican 2.4 millones de U de penicilina G benzatínica por vía intramuscular una vez por semana durante tres semanas. El criterio actual de buenos resultados del tratamiento es volver a estudiar el LCR. Es importante analizar dicho líquido a intervalos de seis meses durante dos años. Se espera que el número de células se normalice en término de 12 meses y el título de VDRL disminuya dos diluciones y se revierta a una fase sin reactividad en término de dos años de completar el tratamiento. En caso de que la pleocitosis del LCR no muestre resolución o incluso aumente el título de VDRL en dicho líquido en dos o más diluciones, se necesita repetir el tratamiento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Encefalitis crónica

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Manifestaciones clínicas y anatomía patológica

Como su nombre lo indica, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) es una enfermedad progresiva caracterizada anatomopatológicamente por la presencia de áreas multifocales de desmielinización de tamaño muy variable y dispersas a lo largo del SNC. Además de la desmielinización, existen alteraciones citológicas características en los astrocitos y oligodendrocitos. Los astrocitos están tremendamente aumentados de tamaño y contienen un núcleo hipercromático, deformado y de aspecto extraño, y con frecuentes figuras de mitosis. Los oligodendrocitos están aumentados de tamaño, tienen un núcleo densamente teñido con inclusiones víricas formadas por arreglos cristalinos de partículas del virus JC (síndrome de Jakob-Creutzfeldt). Los pacientes a menudo presentan déficit visuales (45%), por lo general hemianopsia homónima, y deterioro mental (38%) (demencia, confusión, cambios de personalidad). Puede no haber pérdida de fuerza al principio, pero en 75% de los casos finalmente se producirá.

Casi todos los pacientes tienen un trastorno de inmunodepresión subyacente. Antes de la epidemia del VIH, las enfermedades asociadas más frecuentes eran las linfoproliferativas, las inmunodeficiencias, las mieloproliferativas y las infecciosas crónicas o granulomatosas. Más de 60% de los casos de PML hoy diagnosticados ocurren en pacientes con SIDA. Y a la inversa, se ha estimado que casi 1% de los pacientes con SIDA presentarán PML. Las características clinicopatológicas principales de la PML asociada al SIDA son idénticas a las del resto.

Estudios diagnósticos

En la resonancia magnética se observan lesiones de la sustancia blanca que coalescen, son asimétricas y multifocales, y están situadas en el área periventricular, en el centro semioval, la región parietooccipital y en el cerebelo. Las lesiones generan una señal T2 más intensa y una T1 menos intensa, por lo común no tienen mayor contraste o quizá tengan sólo mínimo contraste periférico, y no se acompañan de edema ni de un efecto de masa. Las tomografías computadorizadas, que son menos sensibles que la resonancia magnética para el diagnóstico de PML, suelen mostrar lesiones sin intensificación e hipodensas de la sustancia blanca.

El LCR suele ser normal, aunque es posible una elevación ligera de las proteínas, de la IgG, o de

ambas. La pleocitosis se produce en menos de 25% de los casos, es de predominio mononuclear y rara vez supera las 25 células/μl. La amplificación en el LCR mediante PCR del DNA del virus JC constituye una importante prueba diagnóstica. Esta prueba posee gran especificidad, aunque la sensibilidad varía entre los distintos estudios. En los pacientes infectados por el VIH se han descrito algunos casos de positividad en el LCR de la PCR para el DNA del virus JC sin que existieran manifestaciones clínicas ni en las pruebas de neuroimagen. Aún queda por aclarar si estos resultados son falsos positivos o detectan una PML preclínica.

La presencia de una PCR en LCR positiva para el DNA del virus JC, asociada a lesiones típicas en la MRI y en un contexto clínico compatible, es diagnóstica de PML. En aquellos pacientes en que la PCR en el LCR del DNA del virus JC es negativa puede ser necesario realizar una biopsia cerebral para establecer un diagnóstico definitivo; la presencia de antígeno y de ácido nucleico del virus JC pueden confirmarse en el tejido cerebral mediante inmunocitoquímica, hibridación *in situ* o amplificación por PCR. Sin embargo, la presencia de antígeno y de DNA genómico del virus JC no es diagnóstica de PML, a no ser que se acompañe de los cambios anatomopatológicos característicos, dado que ambos pueden encontrarse en el cerebro de pacientes sanos.

Tratamiento

No se cuenta con un tratamiento eficaz. Los estudios recientes en PML vinculada con VIH no indicaron beneficio alguno con la citarabina ni con el cidofovir. Algunas personas con PML vinculada con VIH han presentado mejoría impresionante al mejorar su estado inmunitario después de emprender el uso de antirretrovíricos fuertemente activos.

Panencefalitis esclerosante subaguda

La panencefalitis esclerosante subaguda (*subacute sclerosing panencephalitis*, SSPE) es una enfermedad desmielinizante progresiva y rara del SNC, que es consecuencia de la infección crónica del tejido encefálico por virus de sarampión. Muchos de los enfermos señalan el antecedente de haber tenido desde edad temprana (dos años) sarampión como enfermedad primaria, y después de un intervalo de latencia de seis a ocho años haber presentado deterioro intelectual insidioso y cambios en el ánimo y la personalidad. No aparecen los signos típicos de una infección vírica de SNC que incluyan fiebre y cefalea. Conforme evoluciona la enfermedad surgen convulsiones focales, generalizadas o de ambos tipos, mioclono, ataxia y perturbaciones visuales. En el EEG se advierte el característico perfil periódico en que cada 3 a 8 s hay andanadas de ondas lentas agudas de alto voltaje, seguidas de períodos en que la actividad de fondo está atenuada ("aplanada"). En el líquido cefalorraquídeo no se identifican células, y el valor de proteínas es normal o levemente mayor y también hay un incremento notable del valor de globulina gamma (más de 20% de las proteínas totales del LCR). Los valores del anticuerpo contra sarampión en LCR invariablemente son altos, y también están presentes anticuerpos oligoclonales contra dicho virus. En las CT y MRI se advierten signos de lesiones multifocales de la sustancia blanca, y atrofia generalizada. Es posible cultivar del tejido encefálico el virus del sarampión y detectar el genoma vírico por hibridación *in situ* o

amplificación de PCR. Se ha informado que la administración de isoprinosina (Inosiplex) (100 mg/kg de peso al día) sola o en combinación con interferón intratecal o intraventricular prolonga la supervivencia y logra la mejoría clínica en algunos enfermos, pero no se ha probado en estudios clínicos comparativos.

Panencefalitis progresiva por rubeola

Se trata de un trastorno muy raro que afecta predominantemente a varones con síndrome de rubeola congénita, aunque se han notificado casos aislados después de rubeola de la niñez; después de un período de latencia de ocho a 19 años los pacientes terminan por mostrar deterioro neurológico progresivo. Las manifestaciones son similares a las observadas en la SSPE. En el líquido cefalorraquídeo se observa pleocitosis leve por linfocitos, incremento pequeño del valor de proteínas, aumento extraordinario del de globulina gamma y bandas oligoclonales específicas del virus de rubeola. No se cuenta con tratamiento alguno.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Absceso cerebral

Definición

El absceso cerebral es una infección supurada y focal dentro del parénquima encefálico, rodeada típicamente de una cápsula vascularizada. A menudo se utiliza el término *cerebritis* para describir el absceso no encapsulado.

Epidemiología

El absceso encefálico bacteriano es una infección intracraneal relativamente rara, con incidencia de alrededor de un caso por 100 000 personas al año. Entre los trastornos o situaciones predisponentes están otitis media y mastoiditis, sinusitis paranasal, infecciones piógenas del tórax u otros sitios, traumatismo craneoencefálico penetrante, o procedimientos neuroquirúrgicos e infecciones de piezas dentales. En muchas series modernas una proporción cada vez mayor de abscesos cerebrales no son causados por las clásicas bacterias piógenas sino más bien por hongos y parásitos, incluidos *Toxoplasma gondii*, especies de *Aspergillus, Nocardia* y *Mycobacteria* y *C. neoformans.* Los microorganismos mencionados afectan casi exclusivamente a hospedadores inmunodeficientes con infección primaria por VIH, trasplante de órganos, cáncer o terapia inmunosupresora. En América Latina y en inmigrantes que llegan a Estados Unidos de esa región, la causa más frecuente de absceso cerebral es la neurocisticercosis por *Taenia solium*. En India y el Lejano Oriente, la infección por micobacterias (tuberculoma) sigue siendo una causa importante de masas patológicas focales en el sistema nervioso central.

Etiología

Un absceso cerebral puede formarse por: 1) propagación directa desde un foco de infección craneal contiguo, como sinusitis paranasal, otitis media, mastoiditis o infección dental; 2) después de un traumatismo craneal o de una intervención neuroquirúrgica, o 3) como resultado de la diseminación hematógena desde un foco infeccioso distante. Hasta en 25% de los casos no se encuentra ningún foco primario de infección (absceso cerebral criptógeno).

Hasta 33% de los abscesos cerebrales tienen como punto de partida otitis media y mastoiditis, a menudo con un colesteatoma acompañante. Los abscesos otógenos predominan en el lóbulo temporal (55 a 75%) y en el cerebelo (20 a 30%). En algunas series, hasta 90% de los abscesos en cerebelo son otógenos. Los microorganismos implicados con mayor frecuencia son estreptococos, especies de *Bacteroides, P. aeruginosa* y Enterobacteriaceae. Los abscesos que resultan de propagación directa de la infección desde los senos frontales, etmoidales o esfenoidales y los debidos a infecciones en piezas dentales por lo común se localizan en los lóbulos frontales. Alrededor de 10% de los abscesos cerebrales están vinculados con sinusitis paranasal, y tal relación es particularmente importante en varones jóvenes en su segundo y tercer

decenios de vida. Los patógenos detectados con mayor frecuencia en abscesos cerebrales vinculados con sinusitis paranasal son estreptococos (en particular *S. milleri*), especies de *Haemophilus, Bacteroides, Pseudomonas* y *S. aureus.* Las infecciones de piezas dentales se vinculan con casi 2% de abscesos encefálicos, aunque suele sugerirse que muchos abscesos criptógenos de hecho provienen de las infecciones mencionadas. Los patógenos más comunes en tales situaciones son estreptococos, estafilococos y especies de *Bacteroides* y *Fusobacterium*.

Los abscesos hematógenos comprenden alrededor de 25% de dichos cúmulos de pus en el encéfalo. Muestran predilección por el territorio de la arteria cerebral media (en los lóbulos frontal o parietal en su zona posterior). Los abscesos suelen estar situados en la unión de las sustancias gris y blanca, y a menudo no tienen una cápsula bien definida. No es sorprendente que los abscesos de tal origen sean múltiples y que los abscesos múltiples tengan a menudo un origen hematógeno. Los aspectos microbiológicos de los abscesos hematógenos dependen de la infección primaria y el sitio en que está. Por ejemplo, los abscesos encefálicos que ocurren como complicación de endocarditis infecciosa por lo común son causados por estreptococos viridans o *S. aureus*. Los abscesos vinculados con infecciones piógenas de pulmón como los abscesos pulmonares o la bronquiectasia muy a menudo son producidos por estreptococos, estafilococos o especies de *Bacteroides* o *Fusobacterium*. Enterobacteriaceae y *P. aeruginosa* son causas importantes de abscesos vinculados con sepsis de vías urinarias. Los abscesos que ocurren después de traumatismo craneoencefálico penetrante o de procedimientos neuroquirúrgicos a menudo son producidos por estafilococos, Enterobacteriaceae y especies de *Pseudomonas*. Las malformaciones congénitas del corazón que ocasionan cortocircuitos de derecha a izquierda como la tetralogía de Fallot, el conducto arterioso persistente y defectos de los tabiques interauricular e interventricular, permiten que las bacterias que viajan en la sangre esquiven el lecho capilar pulmonar y lleguen al encéfalo. Se observan fenómenos similares en el caso de malformaciones arteriovenosas pulmonares. La menor oxigenación arterial y la menor saturación causada por el cortocircuito de derecha a izquierda y la policitemia pueden ocasionar áreas focales de isquemia cerebral y así generar un nido para microorganismos que esquiven la circulación pulmonar para multiplicarse y formar un absceso. En estas situaciones los estreptococos son los patógenos más comunes.

Patogenia e histopatología

El parénquima encefálico intacto es relativamente resistente a las infecciones; al parecer algunos de los factores previos indispensables para una invasión bacteriana eficaz son isquemia, necrosis o hipoxia encefálicas. Una vez establecida la infección, los abscesos cerebrales evolucionan y pasan por diversas fases, influidas por la naturaleza del microorganismo infectante y por la inmunocompetencia del hospedador. La etapa de inflamación precoz (días uno a tres) se caracteriza por la presencia de un infiltrado perivascular de células inflamatorias que rodean un núcleo central de necrosis coagulante. En esta etapa la lesión está rodeada por edema intenso. En la etapa de inflamación tardía (días cuatro a nueve), la formación de pus origina el agrandamiento del centro necrótico, que aparece rodeado de un infiltrado inflamatorio de macrófagos y fibroblastos. Se forma progresivamente una delgada cápsula de fibroblastos y de fibras reticulares, y la zona circundante de edema cerebral se diferencia más que en la etapa anterior. La tercera etapa, o de formación de la cápsula (días 10 a 13), se caracteriza por la formación de una cápsula que se produce más en el lado cortical que en el lado ventricular de la lesión. Esta etapa se relaciona con la aparición de una cápsula que se refuerza en anillo en las pruebas de neuroimagen. La

última etapa, o de formación tardía de la cápsula (día 14 y posteriores), se define por la presencia de un centro necrótico bien formado rodeado por una densa cápsula de colágeno. La zona circundante de edema cerebral ha regresado, pero por fuera de la cápsula ocurre una intensa gliosis con abundantes astrocitos reactivos. Este proceso gliótico puede contribuir a la aparición de convulsiones como secuela del absceso cerebral.

Cuadro inicial

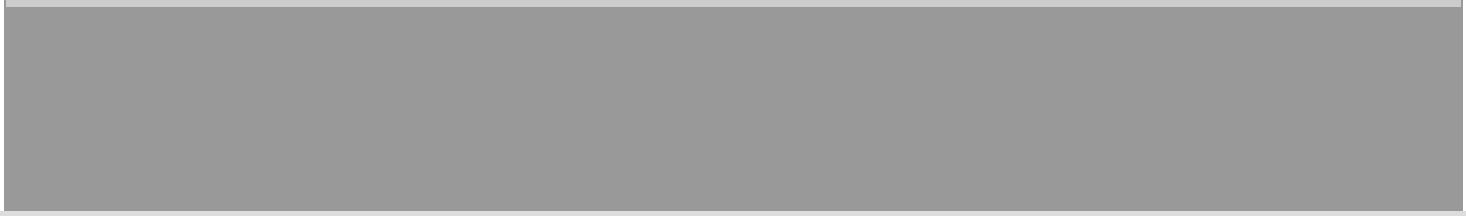
De manera típica el cuadro inicial en un absceso encefálico es el de una lesión patológica intracraneal en expansión, y no el de un trastorno infeccioso. La evolución de signos y síntomas es muy variable y va de horas a semanas o incluso meses, pero la mayor parte de los enfermos acuden al hospital 11 a 12 días después de haber comenzado sus síntomas. En menos de la mitad de los casos se advierte la clásica tríada clínica de cefalea, fiebre y déficit neurológico focal. El síntoma más frecuente en individuos con un absceso encefálico es la cefalea, que afecta a más de 75% de ellos. Ésta a menudo se presenta como dolor sordo y constante de la mitad del cráneo o generalizado, y se torna progresivamente más intenso y rebelde al tratamiento. Sólo en la mitad de los pacientes hay fiebre en el momento del diagnóstico, pero su ausencia no lo invalida. Un signo inicial en 15 a 35% de los enfermos es la actividad convulsiva focal o generalizada, de comienzo reciente. Parte del cuadro inicial en más de 60% de los pacientes son los déficit neurológicos focales que incluyen hemiparesia, afasia o defectos campimétricos visuales.

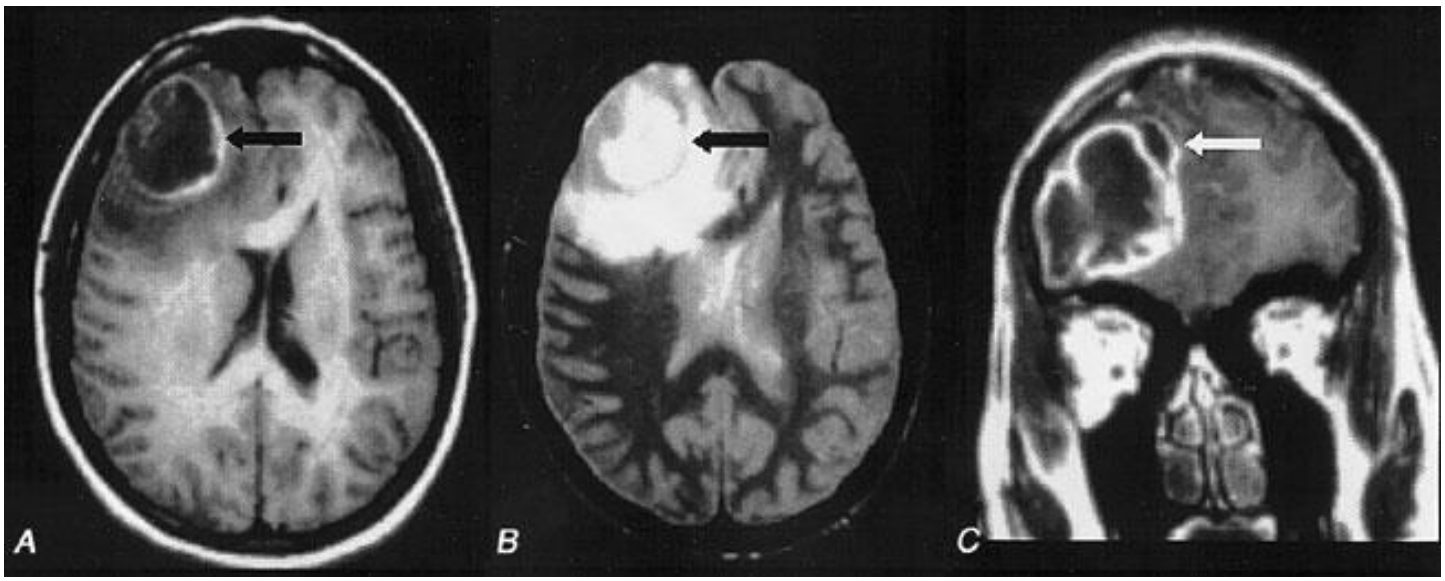
El cuadro inicial de un absceso encefálico depende de su sitio, la naturaleza de la infección primaria (si existe) y el nivel de ICP. La hemiparesia es el signo de localización más frecuente de un absceso en el lóbulo frontal. El cuadro inicial de un absceso en el lóbulo temporal puede ser de perturbaciones del habla (disfasia) o cuadrantanopsia homónima superior. El nistagmo y la ataxia son signos de abscesos cerebelosos. Los trastornos dominantes iniciales en algunos abscesos y en particular los del cerebelo pueden ser algunas manifestaciones de hipertensión intracraneal como papiledema, náuseas y vómitos y somnolencia o confusión. No ocurre meningismo, salvo que se haya roto el absceso y su material pase al ventrículo o la infección haya abarcado el espacio subaracnoideo.

Diagnóstico

El diagnóstico se hace con datos de estudios neuroimagenológicos. La resonancia magnética (fig. 360-4) es mejor que la tomografía computadorizada para demostrar la presencia de abscesos en etapas incipientes (cerebritis) y para detectar los que se sitúan en la fosa posterior. En la tomografía computadorizada el aspecto de un absceso maduro incluye un área focal de hipodensidad rodeada por un mayor contraste anular. Las imágenes de CT y MR, particularmente de la cápsula, pueden ser alteradas por la corticoterapia. La diferenciación entre un absceso cerebral y otras lesiones focales como los tumores se puede facilitar con secuencias de imágenes por difusión (*diffusion-weighted imaging*, DWI) en que los abscesos encefálicos suelen generar una señal más intensa y tienen un coeficiente de difusión aparente bajo.

FIGURA 360-4.





Absceso cerebral neumocócico. Obsérvese que la pared del absceso aparece hiperintensa en la sección axil ponderada en T1 (*A, flecha negra*), hipointensa en las imágenes de densidad protónica axil (*B, flecha negra*), y se refuerza intensamente tras la administración de gadolinio en la sección coronal ponderada en T1 (*C*). El absceso aparece rodeado por una gran cantidad de edema vasógeno y tiene un pequeño absceso "hijo" (*C, flecha blanca*). (Cortesía de *Joseph Lurito, MD.*)

El diagnóstico y la identificación del agente etiológico por métodos microbiológicos se hacen con mayor certeza con tinción de Gram y cultivo del material obtenido por aspiración con aguja del absceso, orientada con técnica estereotáctica. Incluso 10% de los pacientes también tendrán positividad en cultivos de sangre. La punción lumbar no debe realizarse en aquéllos en que se ha confirmado la sospecha de infecciones intracraneales focales como abscesos o empiema; el análisis del LCR no aporta dato útil alguno para el diagnóstico o el tratamiento, y la punción lumbar agrava el riesgo de hernia.

Estudios adicionales de laboratorio pueden generar información que oriente el diagnóstico de abscesos encefálicos en individuos con una masa patológica en SNC. Alrededor de 50% de los pacientes tienen leucocitosis en sangre periférica; 60%, mayor velocidad de eritrosedimentación, y 80%, un nivel mayor de proteína C reactiva.

Diagnóstico diferencial

Entre los cuadros anormales que a veces originan cefalea, fiebre, signos neurológicos focales y actividad convulsiva están absceso encefálico, empiema subdural, meningitis bacteriana y meningoencefalitis vírica, trombosis del seno longitudinal superior y encefalomielitis diseminada aguda. De no haber fiebre, la entidad patológica con la cual hay que hacer el diagnóstico diferencial son tumores encefálicos primarios o metástasis al cerebro. Con menor frecuencia el infarto o el hematoma cerebrales pueden producir una imagen en MRI o CT que se asemeja a la del absceso cerebral.

Tratamiento

La terapéutica óptima de los abscesos encefálicos comprende una combinación de antibióticos parenterales en dosis altas y drenaje neuroquirúrgico. Las medidas empíricas para tratar un absceso encefálico producido por microorganismos de la comunidad en una persona inmunocompetente de manera típica comprenden alguna cefalosporina de la tercera generación (como cefotaxima o ceftriaxona) y metronidazol (véanse en el cuadro 360-2 las dosis de antibióticos). En individuos con traumatismo craneoencefálico penetrante o en aquéllos en que se han realizado en fecha reciente métodos neuroquirúrgicos, el

tratamiento debe incluir la ceftazidima como cefalosporina de la tercera generación, para ampliar la protección contra especies de *Pseudomonas*, y vancomicina para proteger contra estafilococos. La combinación de meropenem y vancomicina también brinda protección satisfactoria en las situaciones mencionadas.

La aspiración y el drenaje del absceso bajo guía estereotáctica son útiles tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. El tratamiento antibiótico empírico puede modificarse según los resultados de la tinción de Gram y del cultivo del contenido del absceso. La resección completa de un absceso bacteriano mediante craneotomía o craniectomía por lo general se reserva para los abscesos multiloculados o para aquellos en que fracasa la aspiración estereotáctica.

El tratamiento médico solo no se considera adecuado para el absceso cerebral, y debe reservarse para aquellos pacientes cuyos abscesos no puedan aspirarse ni drenarse quirúrgicamente, para pacientes seleccionados con abscesos pequeños no encapsulados (cerebritis), y para los enfermos cuyo estado general es tan delicado que no permite una intervención neuroquirúrgica. Todos los pacientes deben recibir un mínimo de seis a ocho semanas de tratamiento antibiótico parenteral. Nunca se ha llegado a estudiar adecuadamente cuál es el cometido, si es que tiene alguno, del tratamiento complementario con antibióticos orales después de haber completado el curso habitual de tratamiento parenteral.

Los pacientes deben recibir, además del drenaje quirúrgico y del tratamiento antibiótico, una terapéutica anticonvulsiva preventiva. El tratamiento antiepiléptico se mantiene durante al menos tres meses después de la resolución del absceso, tomando la decisión de suspenderlo dependiendo del resultado del EEG. Si éste es normal hay que retirar lentamente el tratamiento anticonvulsivo, realizando un seguimiento estrecho del paciente y repitiendo el EEG una vez que el tratamiento haya sido suspendido.

No deben administrarse glucocorticoides de manera sistemática a los pacientes con un absceso cerebral. El tratamiento con dexametasona intravenosa (10 mg cada 6 h) suele reservarse para aquellos pacientes que tienen un considerable edema en torno al absceso, con efecto de masa y aumento de la presión intracraneal. Para evitar retrasar el proceso natural de encapsulamiento del absceso hay que comenzar en cuanto se pueda la retirada escalonada de la dexametasona.

Deben realizarse de forma seriada CT o MRI, con frecuencia mensual o bimensual, para documentar la resolución del absceso. En el grupo de pacientes que sólo reciben tratamiento antibiótico estas pruebas deben realizarse con mayor frecuencia (p. ej., semanalmente). Después de haber tratado con éxito un absceso cerebral puede persistir durante meses una imagen de ligero refuerzo.

Pronóstico

La mortalidad por absceso encefálico ha disminuido en forma correspondiente a la creación de mejores técnicas neuroimagenológicas, la mejoría en los métodos neuroquirúrgicos para aspiración estereotáctica y el desarrollo de antibióticos más eficaces. En las series actuales la cifra típica de mortalidad es menor de 15%. En 20% o más de los supervivientes quedan secuelas notables que incluyen convulsiones, debilidad, afasia o deficiencias mentales persistentes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.







McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Causas no bacterianas de lesiones focales infecciosas del SNC

Etiología

La neurocisticercosis es la parasitosis más frecuente del sistema nervioso central en todo el mundo. Se contagia por la ingestión de alimentos contaminados con huevecillos del verme *T. solium*. Los huevecillos están en carne mal cocida, agua potable u otros alimentos contaminados con heces de seres humanos. *T. gondii* es un parásito que penetra en el cuerpo después de haber ingerido el sujeto carne mal cocida y por la manipulación de heces de gato.

Cuadro inicial

La manifestación más frecuente de la neurocisticercosis son las convulsiones parciales de comienzo reciente, con generalización secundaria o sin ella. Los cisticercos se pueden desarrollar en el parénquima encefálico y ocasionar convulsiones o déficit neurológicos focales. Si están en los espacios subaracnoideo o ventricular, pueden incrementar la presión intracraneal al interferir en el flujo de líquido cefalorraquídeo. La presencia de los cisticercos en la columna y en la médula pueden remedar el cuadro inicial de algunos tumores intrarraquídeos. Si los parásitos se alojan primeramente en el encéfalo, originarán pocos signos en lo que se refiere a la respuesta inflamatoria. Al degenerarse el quiste del cisticerco desencadena una respuesta inflamatoria que al principio puede traducirse clínicamente en una convulsión. Al final el quiste muere, lo cual puede ocurrir en el curso de años, y el cuadro suele acompañarse de resolución de la respuesta inflamatoria y a menudo cesación de las convulsiones.

La *toxoplasmosis* primaria suele ser asintomática. Sin embargo, en esta fase los parásitos pueden propagarse al sistema nervioso central, en el que quedan en estado de latencia. La reactivación de la infección en el SNC ocurre casi exclusivamente en hospedadores inmunodeficientes, en particular en aquéllos con infección por VIH. En esta fase el cuadro inicial puede comprender cefaleas, fiebre, convulsiones y déficit neurológicos focales.

Diagnóstico

Las lesiones de la neurocisticercosis se identifican fácilmente por MRI o CT. Las calcificaciones en el parénquima cerebral son el signo más frecuente. En la MRI a menudo se visualiza el escólex. Un signo muy temprano de muerte del quiste es la hipointensidad del líquido vesicular en las imágenes ponderadas en T2, en comparación con la intensidad del LCR. Los datos en la resonancia magnética

comprenden lesiones múltiples en los planos profundos de la sustancia blanca, el tálamo, los ganglios basales y la unión de las sustancias blanca y gris en los hemisferios cerebrales. Si se administra medio de contraste, la mayor parte de las lesiones se tornan más visibles y siguen un perfil anular, nodular u homogéneo y están rodeadas de edema. Al surgir las anormalidades neuroimagenológicas características de esta parasitosis, hay que identificar en el suero anticuerpos contra *T. gondii*; en caso de existir, habrá que tratar al enfermo.

Tratamiento

Se emprende la administración de anticonvulsivos cuando el enfermo de neurocisticercosis tiene una convulsión. Ha surgido controversia en cuanto a si se deben administrar o no antihelmínticos a todos los pacientes. Tal medida no disminuye necesariamente el peligro de recidiva de convulsiones, pero es más fácil el control de éstas después de administrar fármacos quisticidas que cuando la enfermedad no es tratada. En el tratamiento de la neurocisticercosis se utilizan albendazol y prazicuantel. Un solo ciclo de albendazol destruye alrededor de 85% de los quistes en el parénquima, y un solo ciclo de prazicuantel destruye alrededor de 75% de ellos. La dosis del albendazol es de 15 mg/kg de peso al día en dos fracciones durante ocho días, en tanto que la de prazicuantel es de 50 mg/kg de peso al día durante 15 días, aunque a menudo se citan otros regímenes posológicos. La administración de antiepilépticos se puede interrumpir una vez que las tomografías computadorizadas hechas como medio de vigilancia indican resolución de la lesión. Se recomienda administrar antiepilépticos por largo tiempo si persisten las convulsiones después de que cede el edema y se resorbe o calcifica el quiste en degeneración.

La toxoplasmosis del SNC se trata con una combinación de sulfadiazina a razón de 1.5 a 2.0 g por vía oral cuatro veces al día, y además 100 mg de pirimetamina ingeridos hasta una dosis de saturación, para seguir con 75 a 100 mg por vía oral diariamente y agregar por la misma vía y en la misma forma 10 a 15 mg de ácido folínico. Este último se agrega al régimen para evitar la anemia megaloblástica. El tratamiento se continúa hasta que no hay signos de enfermedad activa en los estudios neuroimagenológicos, lo que suele corroborarse en una a seis semanas, y después de esa fecha se disminuye la dosis de sulfadiazina a 2 a 4 g/día y la de pirimetamina a 50 mg/día. Otro esquema terapéutico para pacientes que no toleran la sulfadiazina es la combinación de clindamicina y pirimetamina, pero la de pirimetamina y sulfadiazina es más eficaz.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

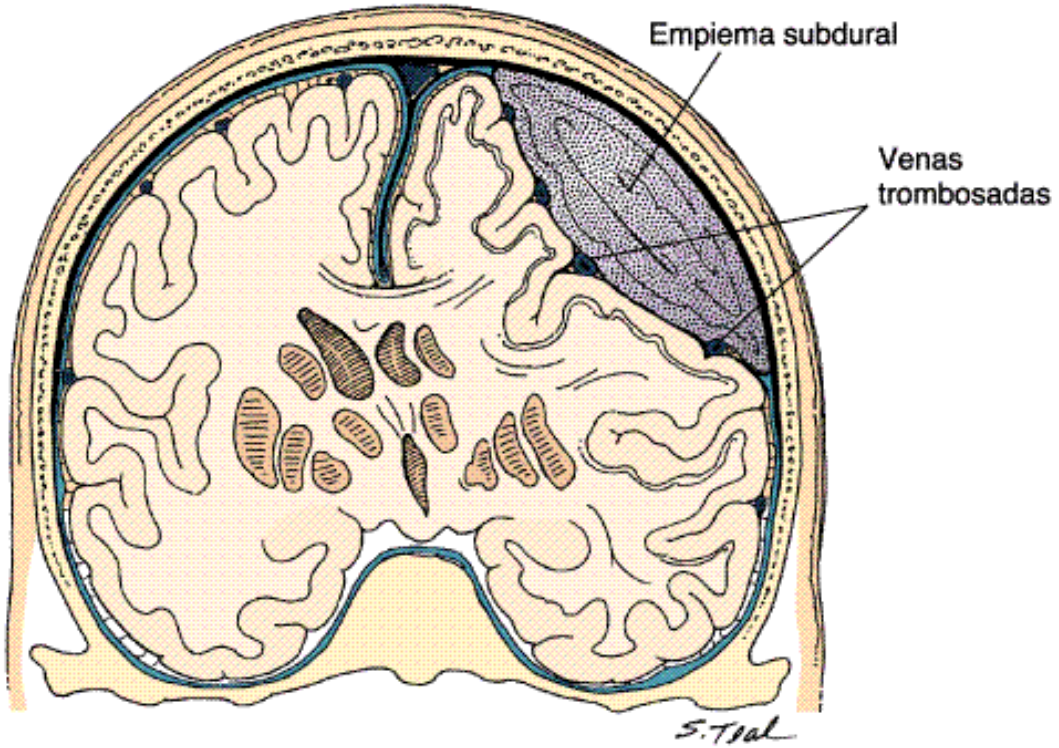
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Empiema subdural

El empiema subdural (*subdural empyema*, SDE) es un cúmulo de pus entre la duramadre y la aracnoides (fig. 360-5).

FIGURA 360-5.



El empiema subdural es un acúmulo de pus localizado entre la duramadre y la aracnoides.

Epidemiología

El SDE es un trastorno raro que comprende 15 a 25% de las infecciones supuradas focales del sistema nervioso central. La sinusitis es el cuadro predisponente más común, y suele afectar los senos frontales, solos o en combinación con los senos etmoidales y maxilares superiores. El empiema que acompaña a la sinusitis ataca predominantemente a varones jóvenes, lo cual se traduce en diferencias propias de cada sexo en la anatomía y el desarrollo de los senos paranasales. Se ha sugerido que el SDE puede complicar 1 a 2% de los casos de sinusitis frontal y tener suficiente gravedad para obligar a la hospitalización. Como consecuencia de este factor epidemiológico, se observa que el SDE tiene predilección de alrededor de tres varones por una mujer, y 70% de los casos aparecen en el segundo y el tercer decenios de la vida. El SDE también puede surgir como complicación de traumatismo craneoencefálico o neurocirugía. La infección secundaria de un derrame subdural puede ocasionar empiema, aunque la infección secundaria de los

hematomas es rara si no se practicó algún método neuroquirúrgico.

Etiología

Los microorganismos patógenos más frecuentes en el SDE vinculado con sinusitis son estreptococos aerobios y anaerobios, estafilococos, Enterobacteriaceae y bacterias anaerobias. Los microorganismos causales más frecuentes son estafilococos y bacilos gramnegativos cuando ocurre SDE después de procedimientos neuroquirúrgicos o de traumatismo craneoencefálico. Hasta 33% de los pacientes no tienen microorganismos detectables en el cultivo, y ello quizá refleja la dificultad para lograr cultivos adecuados de anaerobios.

Fisiopatología

El empiema subdural que se asocia a la sinusitis se produce como consecuencia de la diseminación retrógrada de la infección de una tromboflebitis séptica de las venas mucosas que drenan los senos, o por la propagación al cerebro por contigüidad de la infección de una osteomielitis de la pared posterior del seno frontal o de otros senos. El SDE puede producirse también por la introducción directa de bacterias en el espacio subdural como complicación de una intervención neuroquirúrgica. La evolución del SDE puede llegar a ser muy rápida porque el espacio subdural es un amplio compartimiento que ofrece pocas barreras mecánicas a la propagación de la infección. En los pacientes con SDE asociado a sinusitis, la supuración comienza de forma característica en la parte superior y anterior de un hemisferio cerebral, para extenderse luego en sentido posterior. El SDE se asocia con frecuencia a otras infecciones intracraneales, como empiema epidural (40%), tromboflebitis cortical (35%) y cerebritis o absceso intracraneales (>25%). El infarto cortical venoso produce necrosis de la corteza cerebral y de la sustancia blanca subyacentes, originando déficit neurológicos focales y convulsiones (véase más adelante en este capítulo).

Cuadro inicial

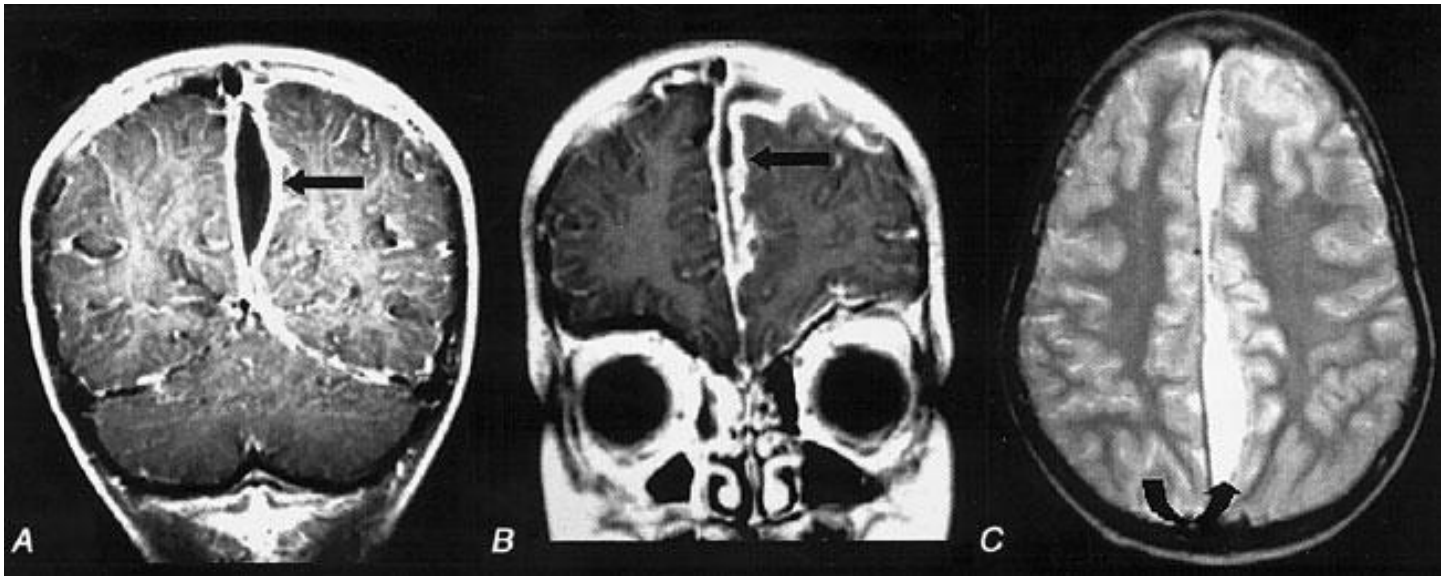
El cuadro inicial típico de SDE incluye fiebre y cefalea cada vez más intensa. La existencia de SDE se sospechará siempre en la persona con sinusitis diagnosticada que acude al médico con nuevos signos o síntomas del SNC. Las personas con sinusitis primaria a menudo tienen síntomas vinculados con tal infección. A medida que avanza la infección suelen producirse déficit neurológicos focales, convulsiones y signos de hipertensión intracraneal. La cefalea es el síntoma de presentación más frecuente; al principio se localiza en el lado donde se encuentra la infección subdural, pero luego se vuelve más intensa y generalizada. La hemiparesia o hemiplejía contralateral es el déficit neurológico focal más frecuente y puede producirse por la acción directa del SDE sobre la corteza cerebral, o como consecuencia de un infarto venoso. Las convulsiones comienzan siendo parciales motoras, pero posteriormente se generalizan. Las convulsiones se pueden deber al efecto irritativo directo del SDE sobre la corteza subyacente o a un infarto venoso (véase antes en este capítulo). Si el SDE no se trata, el efecto de masa cada vez mayor y el aumento de la presión intracraneal provocan deterioro progresivo de la conciencia, que acaba conduciendo al coma.

Diagnóstico

La MRI (fig. 360-6) es superior a la CT en la identificación del SDE y de cualquier otra infección intracraneal asociada. La administración de gadolinio facilita el diagnóstico al reforzar el anillo del empiema y diferenciar el empiema del parénquima cerebral subyacente. La MRI craneal es también muy útil para identificar

sinusitis, otras infecciones focales del SNC, infartos venosos corticales, edema cerebral y cerebritis. En la tomografía computadorizada se puede observar una lesión hipodensa semilunar sobre uno o ambos hemisferios o en la cisura interhemisférica. A menudo la magnitud del efecto de masa en expansión, identificado por desplazamiento de estructuras desde la línea media, compresión ventricular y borramientos de surcos, no guarda proporción con el volumen de la masa del empiema subdural.

FIGURA 360-6.



Empiema subdural. Existe un refuerzo intenso de la duramadre y las leptomeninges (*A* y *B, flechas rectas*) en toda la cara interna del hemisferio izquierdo. El pus es hipointenso en las imágenes ponderadas en T1 (*A, B*), pero muy hiperintenso en la imagen ponderada en densidad protónica (*C, flecha curva*). (Cortesía de *Joseph Lurito, MD.*)

Es mejor no estudiar el líquido cefalorraquídeo en individuos en quienes se ha confirmado o se sospecha SDE, porque no aporta datos útiles y su extracción se acompaña del peligro de hernia encefálica.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la combinación de cefalea, fiebre, signos neurológicos focales y actividad convulsiva que evoluciona rápidamente hasta alteración del nivel de conciencia comprende algunas entidades como hematoma subdural, meningitis bacteriana, encefalitis vírica, absceso encefálico, trombosis del seno longitudinal superior y encefalomielitis diseminada aguda. Pocas veces se detecta rigidez de la nuca en caso de absceso encefálico y empiema epidural, y si aparece, sugerirá la posibilidad de SDE cuando se acompaña de signos neurológicos focales y fiebre intensa. Las personas con meningitis bacteriana también tienen rigidez de la nuca, pero de manera típica no muestran déficit focales de la intensidad observada en el empiema subdural.

Tratamiento

El SDE es una urgencia médica. La evacuación neuroquirúrgica del empiema, ya sea mediante drenaje a través de un trépano o por craneotomía, es la medida definitiva en el tratamiento de esta infección. El tratamiento antibiótico empírico debe incluir la combinación de una cefalosporina de tercera generación (p. ej., cefotaxima o ceftriaxona), vancomicina y metronidazol (véase la dosificación en el cuadro 360-2). El tratamiento antibiótico parenteral deberá mantenerse durante al menos cuatro semanas. El diagnóstico etiológico específico del agente responsable se lleva a cabo mediante tinción de Gram y cultivo del líquido,

que se obtiene mediante trepanación o craneotomía; el tratamiento antibiótico empírico inicial se modifica según estos resultados.

Pronóstico

Algunos factores que influyen en el pronóstico son nivel de conciencia del paciente en el momento en que llega al hospital, tamaño del empiema y prontitud con que se instaure el tratamiento. Hasta 50% de los casos presentan secuelas neurológicas prolongadas, entre las que se encuentran crisis epilépticas y hemiparesia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

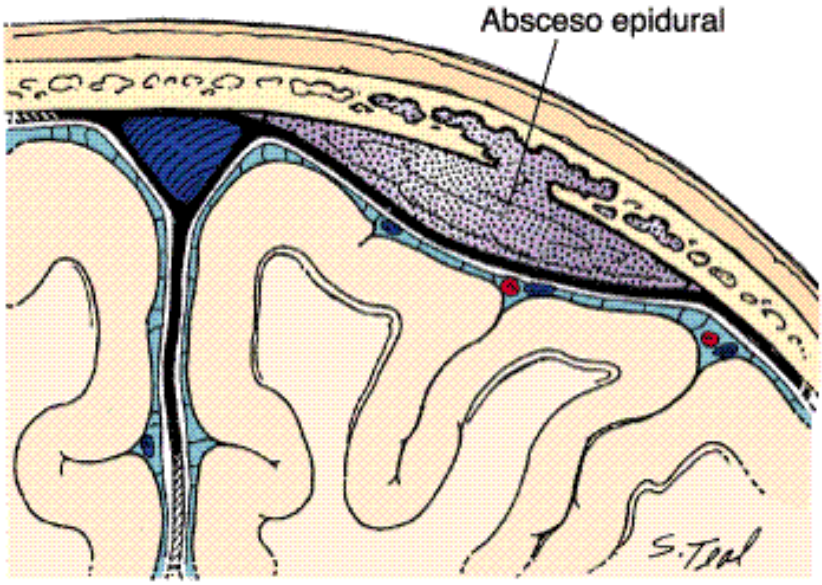
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Absceso epidural

El absceso craneal epidural es una infección supurativa que se produce en el espacio virtual que separa la cara interna del cráneo y la duramadre (fig. 360-7).

FIGURA 360-7.



El absceso craneal epidural consiste en un acúmulo de pus entre la duramadre y la tabla interna del cráneo.

Etiología y fisiopatología

Los abscesos epidurales son menos frecuentes que el absceso encefálico o el SDE y comprenden menos de 2% de las infecciones focales supuradas del SNC. Un absceso epidural craneal ocurre como complicación de una craneotomía o de una fractura craneal compuesta, o como resultado de la propagación de una infección procedente de los senos frontales, el oído medio, la mastoides o la órbita. Un absceso epidural puede formarse en contigüidad con una zona de osteomielitis, cuando en una craneotomía se infecta la herida o el colgajo óseo, o como consecuencia de la infección directa del espacio epidural. Una infección en el seno frontal, el oído medio, la mastoides o la órbita puede alcanzar el espacio epidural a través de la diseminación retrógrada de la infección desde la tromboflebitis séptica en las venas emisarias que drenan estas áreas o mediante la propagación directa de la infección a través de las áreas de osteomielitis. A diferencia del espacio subdural, el espacio epidural es más un espacio virtual que real. En condiciones normales, la duramadre se encuentra íntimamente adherida a la tabla interna del cráneo, y la infección debe disecar, a medida

que avanza, la duramadre de la tabla del cráneo. En consecuencia, los abscesos epidurales suelen ser más pequeños que los empiemas subdurales. Los abscesos epidurales craneales, a diferencia de los abscesos cerebrales, rara vez se producen como resultado de la diseminación hematógena de una infección procedente de un foco extracraneal. La microbiología de los abscesos epidurales craneales es similar a la de los empiemas subdurales (véase antes en este capítulo). Los microorganismos responsables de un absceso epidural que proceden de una sinusitis frontal, una infección del oído medio o una mastoiditis suelen ser estreptococos y anaerobios. Estafilococos o bacterias gramnegativas son frecuentemente los agentes infecciosos responsables de los abscesos epidurales que ocurren como complicación de una craneotomía o de una fractura craneal compuesta.

Cuadro inicial

El cuadro inicial incluye fiebre (60%), cefalea (40%), rigidez de la nuca (35%), convulsiones (10%) y déficit focales (5%). En alrededor de 40% de los enfermos se identifica edema periorbitario y tumor de Potts "hinchado", lo que refleja la osteomielitis subyacente asociada en el hueso frontal. En individuos en quienes se ha practicado una operación reciente en el sistema nervioso, invariablemente hay infección de la incisión, pero otros síntomas pueden ser sutiles e incluyen alteración del estado mental (45%), fiebre (35%) y cefalea (20%). También hay que pensar en dicha entidad diagnóstica cuando ha habido fiebre y cefalea después de traumatismo craneoencefálico reciente o dentro del marco de sinusitis frontal, mastoiditis u otitis media.

Diagnóstico

La resonancia magnética del cráneo es el método más indicado para visualizar un absceso epidural craneal. La sensibilidad de la tomografía computadorizada disminuye con la presencia de artefactos de señales que surgen del hueso de la tabla interna del cráneo. La imagen de un empiema epidural en la CT es la de una lesión extraaxil hipodensa de forma semilunar o "en lente". En la MRI, la imagen del empiema epidural es de un cúmulo de líquido lentiforme o semilunar que es hiperintenso en comparación con el LCR en las imágenes ponderadas en T2. En las imágenes ponderadas en T1 el cúmulo de líquido tiene intensidad de señal intermedia entre las que generarían el tejido encefálico y el LCR. Después de administrar gadolinio se observa en las imágenes ponderadas en T1 una intensificación de la duramadre. A diferencia de lo que ocurre en el empiema subdural, pocas veces se observan signos de masa expansiva u otras anormalidades en el parénquima.

Tratamiento

Está indicado el drenaje neuroquirúrgico inmediato. El tratamiento antimicrobiano empírico, a la espera de los resultados de la tinción de Gram y del cultivo del material purulento obtenido en la cirugía, debe incluir una combinación de una cefalosporina de tercera generación, nafcilina o vancomicina y metronidazol (cuadro 360-2). La ceftriaxona o la cefotaxima se deben sustituir por ceftazidima en pacientes neuroquirúrgicos. El meropenem y la vancomicina también constituyen terapéutica empírica eficaz después de operaciones neurológicas. Si se ha identificado el

microorganismo habrá que modificar, con base en los cultivos, la terapia antimicrobiana. Se continúa el uso de antibióticos durante tres semanas, como mínimo, después del drenaje operatorio.

Pronóstico

La mortalidad en las series modernas es menor de 5%, y en la mayoría de los supervivientes la norma es la recuperación total.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tromboflebitis supurada

Definición

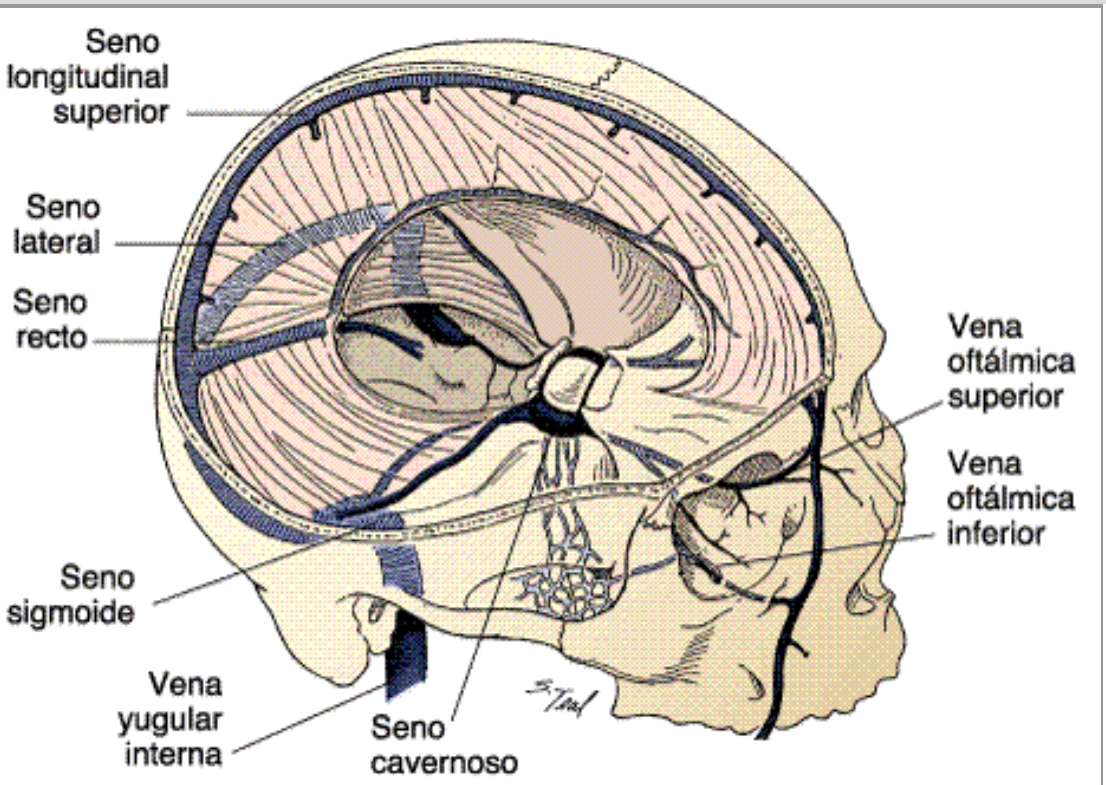
La tromboflebitis supurada intracraneal es la trombosis séptica de venas y senos de la corteza encefálica; puede aparecer como complicación de meningitis bacteriana; de SDE; de absceso epidural o de infección de piel de la cara, senos paranasales, oído medio o mastoides.

Anatomía y fisiopatología

Las venas cerebrales y los senos venosos no tienen válvulas; por tanto, la sangre que contienen puede circular en ambos sentidos. El seno longitudinal superior es el seno venoso más grande (fig. 360-8). Recibe sangre de las venas cerebrales frontales, parietales y occipitales superiores, y de las venas diploicas, que se comunican con las venas meníngeas. La meningitis bacteriana es un factor predisponente común de la trombosis séptica del seno longitudinal superior. Las venas diploicas, que drenan en el seno longitudinal superior, proporcionan una vía de diseminación de la infección desde las meninges, sobre todo en los casos en que existe un exudado purulento cerca del seno longitudinal superior. También pueden propagarse las infecciones al seno longitudinal superior desde un empiema subdural o un absceso epidural próximos. Contribuyen asimismo a que se produzca una trombosis de un seno venoso cerebral, la deshidratación por vómitos, los estados de hipercoagulabilidad y las alteraciones inmunitarias, como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes. La trombosis puede extenderse desde un seno a otro, y es frecuente que en las necropsias se encuentren trombos de diferentes edades histológicas en varios senos. La trombosis del seno longitudinal superior suele asociarse con trombosis de las venas corticales superiores y con pequeñas hemorragias parenquimatosas.

FIGURA 360-8.





Anatomía de los senos venosos cerebrales.

El seno longitudinal superior drena en los senos laterales (fig. 360-8). Los senos laterales también reciben drenaje venoso de las pequeñas venas procedentes del oído medio y de las celdas mastoideas. El seno lateral se convierte en el seno sigmoide antes de drenar en la vena yugular interna. La trombosis aséptica del seno lateral-sigmoide puede representar la complicación de una otitis o una mastoiditis aguda o crónica. La infección se propaga desde el aire de las celdas mastoideas hasta el seno lateral a través de las venas emisarias o mediante invasión directa. Los senos cavernosos se sitúan en la base del cráneo, muy por debajo del seno longitudinal superior. Los senos cavernosos reciben sangre de las venas faciales a través de las venas oftálmicas superior e inferior. Las bacterias que pudieran encontrarse en las venas faciales acceden al seno cavernoso a través de dichas venas. Las bacterias de los senos esfenoidales y etmoidales pueden propagarse al seno cavernoso a través de las pequeñas venas emisarias. Los senos esfenoidales y etmoidales son los focos primarios de infección que con mayor frecuencia provocan trombosis séptica del seno cavernoso.

Manifestaciones clínicas

La trombosis séptica del seno longitudinal superior se manifiesta por cefalea, náuseas y vómitos, confusión y convulsiones parciales o generalizadas. Puede avanzar rápidamente a estupor y coma. Suele ocurrir pérdida de fuerza en las extremidades inferiores con signo de Babinski bilateral, o hemiparesia. Cuando la trombosis del seno longitudinal superior surge como complicación de una meningitis bacteriana puede haber rigidez de nuca y signos de Kernig y Brudzinski.

A través del seno cavernoso pasan el nervio motor ocular común, el nervio patético, el nervio motor ocular externo, las ramas oftálmica y maxilar del nervio trigémino y la arteria carótida interna (fig. 355-3). Los síntomas de *trombosis séptica del seno cavernoso* son fiebre, cefalea, dolor frontal y

retroorbitario y diplopía. Los signos típicos son ptosis, proptosis, quemosis y alteraciones de los movimientos oculares secundarias a la afección de los pares craneales III, IV y VI. Puede detectarse la presencia de hiperestesia de las ramas oftálmica y maxilar del quinto par craneal, de venas retinianas dilatadas y tortuosas, y de edema de papila.

La cefalea y la otalgia son los síntomas más frecuentes de la *trombosis del seno transverso*. Ésta también puede ocurrir junto con otitis media, parálisis del sexto par y dolor retroorbitario o facial (*síndrome de Gradenigo*). Las trombosis del seno sigmoide y de la vena yugular interna pueden aparecer inicialmente con dolor del cuello.

Diagnóstico

En las imágenes de MR, el diagnóstico de trombosis séptica de los senos venosos lo sugiere la ausencia de vacío de flujo dentro del seno venoso afectado, diagnóstico que se confirma mediante venografía por MRI o en la fase venosa de una angiografía cerebral. La presencia de una hemorragia intracerebral sugiere el diagnóstico de tromboflebitis de las venas intracerebrales y meníngeas, aunque el diagnóstico definitivo se realiza mediante angiografía cerebral.

Tratamiento

La trombosis séptica de los senos venosos suele tratarse con antibióticos e hidratación. La elección del tratamiento antibiótico depende de la bacteria responsable del proceso predisponente o asociado. Se desconoce la duración óptima del tratamiento, pero por lo común se continúa el uso de antibióticos durante seis semanas o hasta que surgen signos radiográficos de resolución de la trombosis. Se ha informado que la anticoagulación a base de heparina con ajuste de dosis es beneficiosa en individuos con trombosis aséptica del seno venoso; también se usa en el tratamiento de trombosis séptica del seno venoso que complica la meningitis bacteriana en personas que empeoran a pesar de los antimicrobianos y las soluciones intravenosas. La presencia de hemorragias intracerebrales pequeñas por tromboflebitis séptica no constituye contraindicación absoluta para administrar heparina. Se han obtenido buenos resultados en el tratamiento de la trombosis aséptica de seno venoso con la administración de urocinasa y con una combinación del activador de plasminógeno hístico recombinante (*recombinant tissue plasminogen activator*, rtPA) colocado en el interior del trombo y heparina intravenosa, pero no se ha precisado la eficacia de dichas terapéuticas en la trombosis séptica del seno venoso.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Técnica de la punción lumbar

En manos expertas la LP es un procedimiento seguro. Las complicaciones mayores son muy infrecuentes pero incluyen infección, hemorragia o lesión de la médula espinal o de las raíces nerviosas. Con mayor frecuencia se producen complicaciones menores, que pueden incluir dorsalgia, cefalea post-LP y dolor o entumecimiento radiculares. Los pacientes con ICP aumentada en el momento de la LP tienen un mayor riesgo de herniación amigdalina o trastentorial subsiguiente. Antes de la punción lumbar se debe comprobar el número de plaquetas, el cociente internacional normalizado (INR) y el tiempo parcial de tromboplastina. Los pacientes con anticoagulación previa o con defectos de coagulación, como la trombocitopenia, tienen un mayor riesgo de hematomas sub o epidurales post-LP, aunque estas complicaciones se dan raramente en pacientes con un número de plaquetas ≥50 000/μL y un INR ≤ 1.5.

Es esencial el posicionamiento adecuado del paciente. Se le pide que se tumbe de lado, de espaldas al explorador y que se "haga un ovillo"; el cuello está en ligera anteflexión y los muslos levantados hacia el abdomen; los hombros y la pelvis deben estar alineados verticalmente, sin inclinación hacia delante ni hacia atrás. La médula espinal termina aproximadamente al nivel vertebral L1 en el 94% de las personas. En el 6% restante, el cono se extiende hasta el espacio intervertebral L_2-L_3. Por lo tanto, se realiza la LP a la altura del interespacio L_3-L_4, o por debajo. Una referencia anatómica útil es una línea trazada entre las crestas ilíacas posteriores, que se corresponde aproximadamente con el nivel del interespacio L_3-L_4. Se elige el espacio intervertebral por palpación suave para identificar las apófisis espinosas de cada nivel lumbar.

Una vez identificado el objetivo deseado para la inserción de la aguja, el médico debe ponerse mascarilla y guantes estériles. El uso de mascarilla reduce notablemente el riesgo de infección post-LP debida a la secreciones orofaríngeas aerosolizadas del explorador. Tras limpiar la piel con alcohol y povidona yodada, o un desinfectante similar, se colocan campos estériles. La adecuada desinfección local reduce el riesgo de introducir bacterias cutáneas en el espacio subaracnoideo (SAS) o en otros sitios. Se inyecta un anestésico local, habitualmente lidocaína al 1%, en el tejido subcutáneo; en situaciones no urgentes se puede eliminar el dolor asociado con la inyección aplicando una crema anestésica tópica (lidocaína 2,5% / prilocaína 2.5%) 90 minutos antes del procedimiento. Unos cinco minutos después de la inyección de lidocaína se inserta la aguja de punción lumbar, normalmente de calibre 20 a 22 G, en la línea media entre dos apófisis espinosas y

se avanza lentamente. Debe mantenerse el bisel de la aguja en posición horizontal, paralelo a la dirección de las fibras de la duramadre, y con la parte plana hacia arriba; esto minimiza la lesión a las fibras el atravesar la duramadre. En la mayoría de adultos hay que hacer avanzar la aguja de 4 a 5 cm antes de alcanzar el SAS; el explorador suele reconocer la entrada como una repentina desaparición de la resistencia, un "pop". Algunos prefieren quitar periódicamente el fiador conforme hacen avanzar la aguja para identificar la salida de LCR. Si no se puede hacer avanzar la aguja porque toca hueso, si el paciente sufre un dolor agudo que se irradia hacia una pierna o si no sale líquido ("punción seca"), se debe extraer la aguja por completo y volver a colocarla.

Una vez alcanzado el SAS se conecta un manómetro a la aguja y se mide la presión de apertura. Se deben buscar las oscilaciones normales de la presión del LCR asociadas con el pulso y con las respiraciones. El límite superior de la presión de apertura normal con el paciente en decúbito supino es de 180 mmH2O en adultos, pero puede llegar a 200−250 mmH2 en obesos. Según la indicación clínica se obtiene líquido para los siguientes estudios: 1) número y tipo de células, 2) concentraciones de proteínas y de glucosa, 3) cultivo (bacteriano, fúngico, de micobacterias, vírico), 4) tinciones (de Gram y para bacilos ácido-alcohol-resistentes), 5) pruebas antigénicas y serología (antígeno criptocócico, aglutinación de látex y pruebas de lisado de límulus para bacterias, VDRL), 6) pruebas de PCR para amplificar el DNA o el RNA de microorganismos (enterovirus-HSV), 7) pruebas de anticuerpos (IgM frente WNV, anticuerpos frente a HSV y VZV), 8) inmunoelectroforesis para determinar la concentración de ϒ-globulina y la presencia de bandas oligoclonales y 9) citología. En el Apéndice A se muestran los valores normales de los componentes del LCR. Aunque bastan 15 mL de LCR para obtener todos los estudios enunciados, el rendimiento de los cultivos de hongos y micobacterias y de la citología aumenta si se procesan volúmenes mayores. Una punción hemorrágica por penetración en un vaso meníngeo (una "punción traumática") puede confundirse con una hemorragia subaracnoidea (SAH). En estos casos se debe centrifugar inmediatamente una muestra de LCR recién obtenida: un sobrenadante claro tras la centrifugación del LCR va a favor del diagnóstico de punción hemorrágica, mientras que un sobrenadante xantocrómico sugiere SAH. En general, el LCR hemorrágico debido a la penetración en un vaso meníngeo se aclara gradualmente en tubos sucesivos, mientras que la sangre debida a SAH no lo hace. Además de en la SAH, eL LCR también puede estar xantocrómico en pacientes con hepatopatía y cuando la concentración de proteínas en el LCR está marcadamente elevada [>1.5 a 2.0 g/L (150 a 200 mg/dL)].

Los pacientes en tratamiento con heparina de bajo peso molecular pueden tener un riesgo aumentado de hemorragia post-LP y se deben interrumpir las dosis 24 h antes del procedimiento. No se debe practicar una LP a través de piel infectada porque se podrían introducir organismos en el espacio subaracnoideo.

En pacientes con nivel de conciencia alterado, déficit neurológico focal o papiledema, deben obtenerse neuroimágenes antes de la LP para excluir la presencia de una lesión de masa focal y el aumento asociado del riesgo de herniación cerebelosa o tentorial, potencialmente mortal, tras la LP. En el paciente con sospecha de ICP aumentada y CT o MRI normal, como puede ser el caso de la

meningitis bacteriana, se puede administrar manitol (1 g/kg) por vía intravenosa y realizar la LP de 30 a 60 minutos más tarde. Otra posibilidad es intubar, hiperventilar y administrar manitol al paciente para reducir la ICP antes de la LP.

Tras la LP se suele colocar al paciente en decúbito, cómodamente, durante 1 hora, antes de levantarse. La principal complicación de la LP es la cefalea, que se da en un 10 a un 30% de los pacientes y se debe a una caída de la presión del LCR por la pérdida persistente de LCR por el sitio de entrada de la aguja en el espacio subaracnoideo. Estas cefaleas suelen empezar de 12 a 48 h después del procedimiento y durar entre varios días y 2 semanas; son de carácter llamativamente posicional: empeoran con la bipedestación y se alivian al acostarse.→***El tratamiento se estudia en el capítulo 14.***

En LCR no infectados, el recuento normal de WBC es < 5 mononucleares (linfocitos y monocitos) por μL. En el LCR normal no concentrado no se encuentran PMN, pero pueden hallarse algunos en muestras centrifugadas o concentradas, como las que se utilizan para el estudio citológico. Son anómalas concentraciones de glucosa en LCR < 2.2 mmol/L (<40 mg/dL).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

De Gans J, Van de Beek D: Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 347:1549, 2002

Dworkin MS: A review of progressive multifocal leukoencephalopathy in persons with and without AIDS. Curr Clin Top Infect Dis 22:181, 2002 [PMID: 12520654]

Lu CH et al: Bacterial brain abscess: Microbiological features, epidemiological trends and therapeutic outcomes. Q J M ed 95:501, 2002 [PMID: 12145389]

Roos KL: Acute bacterial meningitis. Semin Neurol 20:293, 2000 [PMID: 11051294]

Rosenstein NE et al: Meningococcal disease. N Engl J Med 344:1378, 2001 [PMID: 11333996]

Solomon T et al: West Nile encephalitis, BMJ 326:865, 2003 [PMID: 12702624]

Bacterial Meningitis

Berger JR, Major EO: Progressive multifocal leukoencephalopathy: Semin Neurol 19:193, 1999 [PMID: 10718540]

Calfee DP, Wispelwey B: Brain abscess. Semin Neurol 20:353, 2000 [PMID: 11051299]

Carpio A: Neurocysticercosis: An update. Lancet Infect Dis 2:751, 2002 [PMID: 12467692]

Cinque P et al: The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: A consensus report. J Neurol Neurosurg Psychiatr 61:339, 1996 [PMID: 8890768]

Davis LE: Fungal infections of the central nervous system. Neurol Clin 17:761, 1999 [PMID: 10517927]

DeBiasi R, Tyler KL: Polymerase chain reaction in the diagnosis and management of central nervous system infections. Arch Neurol 56:1215, 1999 [PMID: 10520937]

Dill SR et al: Subdural empyema: Analysis of 32 cases and review. Clin Infect Dis 20:372, 1995 [PMID: 7742444]

Durand ML et al: Acute bacterial meningitis in adults: A review of 493 episodes. N Engl J Med 328:21, 1993 [PMID: 8416268]

Ebright JR et al: Septic thrombosis of the cavernous sinuses. Arch Intern Med 161:2671, 2001 [PMID: 11732931]

Garcia-Monco JC: Central nervous system tuberculosis. Neurol Clin 17:737, 1999 [PMID: 10517926]

Gellin BG et al: Epidural abscess, in *Infections of the Central Nervous System*, 2d ed, WM Scheld, RJ Whitley, DT Durack (eds). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, pp 507–522

Gilden DH et al: Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. N Engl J Med 342:635, 2000 [PMID: 10699164]

Gottfredsson M, Perfect JR: Fungal meningitis. Semin Neurol 20:307, 2000 [PMID: 11051295]

Hussein AS, Shafran SD: Acute bacterial meningitis in adults: A 12-year review. Medicine 79:360, 2000 [PMID: 11144034]

Johnson RT: Acute encephalitis. Clin Infect Dis 20:971, 1995

———: *Viral Infections of the Nervous System*, 2d ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998

Kastenbauer S et al: Brain abscess, in *Infections of the Central Nervous System*, 3d ed, M Scheld et al (eds.) Philadelphia, Lippincott-Raven, 2003

Lakeman FD et al: Diagnosis of herpes simplex encephalitis: Application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. J Infect Dis 171:857, 1995 [PMID: 7706811]

Mathisen GE, Johnson JP: Brain abscess. Clin Infect Dis 25:763, 1997 [PMID: 9356788]

Nathoo N et al: Intracranial subdural empyema in the era of computed tomography: A review of 699 cases. Neurosurgery 44:529, 1999 [PMID: 10069590]

Quagliarello VJ, Scheld WM: Treatment of bacterial meningitis. N Engl J Med 336:708, 1997 [PMID: 9041103]

Roos KL: Acute bacterial meningitis in children and adults, in *Infections of the Central Nervous System*, 2d ed, WM Scheld, RJ Whitley, DT Durack (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 335–401

Roos KL: Encephalitis. Neurol Clin 17:813, 1999 [PMID: 10517930]

Rotbart HA: Enteroviral infections of the central nervous system. Clin Infect Dis 20:971, 1995 [PMID: 7795102]

Rust RS et al: La Crosse and other forms of California encephalitis. J Child Neurol 14:1, 1999 [PMID: 10025535]

Saag MS et al: Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 30:710, 2000 [PMID: 10770733]

Sawyer MH, Rotbart HA: Viral meningitis and the aseptic meningitis syndrome, in *Infections of the Central Nervous System*, 3d ed, M Scheld M et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 2003

Schaad UB (ed): Bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 13:515, 1999

Schuchat A et al: Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 337:970, 1997 [PMID: 9395430]

Southwick FS et al: Septic thrombosis of the dural venous sinuses. Medicine 65:82, 1986 [PMID: 3512953]

Tauber MG, Mosser B: Cytokines and chemokines in meningeal inflammation: Biology and clinical implications. Clin Infect Dis 28:1, 1999 [PMID: 10028061]

Thwaites G et al: Tuberculous meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 68:289, 2000 [PMID: 10675209]

Tsai TF: Arboviral infections in the United States. Infect Dis Clin North Am 5:73, 1991 [PMID: 1646839]

Weber T et al: Clinical implications of nucleic acid amplification methods for the diagnosis of viral infections of the nervous system. J Neurovirol 2:175, 1996 [PMID: 8799210]

Zunt JR, Marra CM: Cerebrospinal fluid testing for the diagnosis of central nervous system infection. Neurol Clin 17:675, 1999 [PMID: 10517923]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Meningitis crónica y recurrente: introducción

La inflamación crónica de las meninges (piamadre, aracnoides y duramadre) puede producir una intensa disfunción neurológica y a veces llega a ser letal si no se trata adecuadamente. Este trastorno se suele diagnosticar cuando un síndrome neurológico característico persiste más de cuatro semanas y se vincula con una reacción inflamatoria mantenida del líquido cefalorraquídeo (LCR) (recuento de leucocitos >5/μl). Las causas son diversas, y el tratamiento correcto depende del origen identificado. Cinco categorías de enfermedades son responsables de la mayor parte de los casos de meningitis crónica: 1) infecciones meníngeas, 2) cáncer, 3) trastornos inflamatorios no infecciosos, 4) meningitis químicas y 5) infecciones parameníngeas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fisiopatología clínica

Las manifestaciones clínicas de las meningitis crónicas (cuadro 361-1) vienen determinadas por la localización anatómica de la inflamación y por sus consecuencias. Las manifestaciones principales son la cefalalgia persistente, con o sin rigidez de nuca o hidrocefalia, las neuropatías craneales, las radiculopatías y las alteraciones cognitivas o de la personalidad. Éstas pueden producirse aisladamente o en combinación. Cuando aparecen en combinación, se ha producido ya una extensa diseminación del proceso inflamatorio a través de las vías del LCR. En algunos casos, la presencia de una enfermedad generalizada subyacente apunta hacia un agente específico o un grupo de agentes como causa más probable. El diagnóstico de meningitis crónica suele establecerse cuando el cuadro clínico sugiere al médico experimentado que debe examinar el LCR en busca de signos de inflamación. El LCR se produce en los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales, sale a través de estrechos agujeros hacia el espacio subaracnoideo que rodea al encéfalo y la médula espinal, circula alrededor de la base del encéfalo y sobre los hemisferios cerebrales, y es resorbido por las vellosidades aracnoideas que se proyectan dentro del seno sagital superior. El flujo de LCR proporciona una vía para la difusión rápida de las infecciones y de los procesos malignos sobre el encéfalo, la médula espinal y las raíces de los pares craneales y raquídeos. La propagación desde el espacio subaracnoideo hasta el parénquima cerebral puede producirse a través de los manguitos subaracnoideos que cubren los vasos sanguíneos que penetran en el tejido cerebral (espacios de Virchow-Robin).

Cuadro 361-1. Síntomas y signos de meningitis crónica

Síntomas	Signos
Cefalalgia crónica	+/− Papiledema
Dolor de cuello o espalda	Signos de irritación meníngea de Brudzinski o Kernig
Cambios de personalidad	Alteración del estado mental: somnolencia, falta de atención, desorientación, pérdida de memoria, signos de liberación frontal (presión palmar, chupeteo, hociqueo), perseverancia
Debilidad facial	Parálisis periférica del VII par
Diplopía	Parálisis de los pares III, IV y VI
Pérdida de visión	Papiledema, atrofia óptica

Hipoacusia	Parálisis del VIII par
Debilitamiento de brazos y piernas	Mielopatía o radiculopatía
Entumecimiento de brazos y piernas	Mielopatía o radiculopatía
Disfunción de esfínteres	Mielopatía o radiculopatía
	Disfunción del lóbulo frontal
Torpeza de movimientos	Ataxia

Meningitis intracraneal

Los procesos inflamatorios estimulan las fibras nociceptivas de las meninges (cap. 14), originando cefalalgia o dolor de cuello o espalda. La obstrucción de las vías del LCR a nivel de los agujeros de comunicación o de las vellosidades aracnoideas puede causar *hidrocefalia* y síntomas de hipertensión intracraneal, como cefalalgia, vómito, apatía y somnolencia, inestabilidad de la marcha, papiledema, pérdida de visión, alteración de la mirada vertical superior o parálisis del VI par craneal (*cranial nerve*, CN) (cap. 258). Durante el curso de una meningitis crónica las alteraciones cognitivas y del comportamiento también pueden ser consecuencia de un daño vascular, que de igual forma puede producir crisis epilépticas, ictus o mielopatía. Los depósitos inflamatorios sembrados a través de la circulación del LCR suelen ser más llamativos alrededor del tronco del encéfalo y de los pares craneales y sobre la superficie inferior de los lóbulos frontal y temporal. Estos casos, denominados *meningitis basales*, suelen presentarse como neuropatías craneales múltiples, con pérdida de visión (CN II), debilidad facial (CN VII), hipoacusia (CN VIII), diplopía (CN III, IV y VI), anomalías sensoriales o motoras de la bucofaringe (CN IX, X y XII), pérdida del olfato (CN I) o pérdida de sensibilidad en la cara y debilidad de los maseteros (CN V).

Meningitis espinal

Las raíces sensoriales y motoras pueden dañarse cuando atraviesan el espacio subaracnoideo y penetran en las meninges. Estos casos se presentan como radiculopatías múltiples con una combinación de dolor radicular, déficit sensorial, debilidad motora y disfunción de esfínteres. La inflamación meníngea puede rodear como un anillo la médula espinal y provocar una mielopatía. Los pacientes que presentan una afección progresiva y múltiple de los pares craneales o de las raíces de los nervios raquídeos, o de ambas estructuras a la vez, sufren probablemente una meningitis crónica. Las pruebas electrofisiológicas (electromiografía, estudio de las velocidades de conducción nerviosa y las pruebas de respuestas provocadas) pueden ser útiles para establecer si existe afección de los pares craneales o de las raíces raquídeas.

Manifestaciones generales

En algunos pacientes la confirmación de una enfermedad diseminada proporciona pistas para identificar la causa subyacente de una meningitis crónica. Una cuidadosa anamnesis y exploración física son fundamentales antes de embarcarse en un estudio diagnóstico, que puede resultar costoso, prolongado y que conlleva el riesgo de alguna de las pruebas invasoras. Debe realizarse

una completa historia sobre viajes, prácticas sexuales y exposición a agentes infecciosos. Las causas infecciosas suelen conllevar fiebre, malestar general, anorexia y signos de infección diseminada o situada fuera del sistema nervioso central (SNC). Las causas infecciosas son especialmente importantes en los pacientes inmunodeprimidos, ante todo en los enfermos de SIDA, en los que una meningitis crónica puede cursar sin cefalalgia ni fiebre. Los trastornos inflamatorios no infecciosos por lo común producen manifestaciones generales, aunque la meningitis puede ser la primera manifestación. La meningitis carcinomatosa puede acompañarse o no de signos clínicos de la neoplasia primaria.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente

La presencia de cefalalgia crónica, hidrocefalia, neuropatía craneal, radiculopatía o deterioro cognitivo obliga a considerar la necesidad de una punción lumbar inmediata, en busca de signos de inflamación meníngea. A veces se hace el diagnóstico cuando en un estudio imagenológico (tomografía computadorizada [CT] o resonancia magnética [MRI]) se detecta un mayor contraste de las meninges, que es anormal siempre, excepto cuando se trata de una mayor intensificación de la imagen de la duramadre después de punción lumbar, procedimientos neuroquirúrgicos o fuga espontánea de LCR. Una vez que se ha confirmado la meningitis crónica mediante el análisis del LCR, los esfuerzos deben dirigirse a identificar su causa (cuadros 361-2 y 361-3) mediante: 1) más análisis del LCR, 2) el diagnóstico de una infección diseminada o de una enfermedad inflamatoria no infecciosa subyacentes o 3) el examen anatomopatológico de una biopsia meníngea.

Cuadro 361-2. Causas infecciosas de meningitis crónicas

Agente causal	Fórmula del LCR	Pruebas diagnósticas auxiliares	Factores de riesgo y manifestaciones generales
CAUSAS BACTERIANAS FRECUENTES			
Meningitis supurativa tratada parcialmente	Células mononucleares o mixtas mononucleares-polimorfonucleares	Cultivo y tinción de Gram del LCR	Historia compatible con meningitis bacteriana aguda parcialmente tratada
Infección parameníngea	Células mononucleares o mixtas mononucleares-polimorfonucleares	MRI o CT con contraste para detectar infección parenquimatosa, subdural, epidural o sinusal	Otitis media, infección pleuropulmonar, cortocircuito cardiopulmonar de derecha a izquierda en el absceso cerebral; signos neurológicos focales; dolor con la palpación en el cuello, espalda, oído o senos paranasales

Mycobacterium tuberculosis	Células mononucleares excepto polimorfonucleares al comienzo de la infección (por lo general leucocitos <500/μl); glucosa baja, proteínas aumentadas	La prueba cutánea de la tuberculina puede ser negativa; cultivo del LCR para bacilos acidorresistentes (esputo, orina, contenido gástrico si es necesario); detección del ácido tuberculoesteárico en el LCR; identificar los bacilos tuberculosos en la tinción acidorresistente del LCR o la proteína de su cubierta; PCR	Antecedentes de exposición; enfermedad tuberculosa previa; inmunodepresión o SIDA; niños pequeños; fiebre, meningismo, sudación nocturna, TB miliar en rayos X o biopsia hepática; ictus por arteritis
Enfermedad de Lyme (síndrome de Bannwarth); *Borrelia burgdorferi*	Células mononucleares; aumento de proteínas	Anticuerpos séricos frente a enfermedad de Lyme; confirmación por transferencia Western (los pacientes con sífilis pueden dar resultados positivos falsos)	Antecedente de picadura o de exposición a garrapatas; eritema crónico migratorio, erupción cutánea; artritis, radiculopatía, parálisis de Bell, meningoencefalitis; síndrome similar a la esclerosis múltiple
Sífilis (secundaria, terciaria): *Treponema pallidum*	Células mononucleares; aumento de proteínas	VDRL en LCR; VDRL en suero (o RPR); FTA o MHA-TP; el VDRL sérico puede ser negativo en la sífilis terciaria	Antecedentes de exposición, las personas VIH-positivas tienen mayor riesgo de infección agresiva; "demencia"; infarto cerebral por endarteritis
CAUSAS BACTERIANAS INFRECUENTES			
Actinomyces	Células polimorfonucleares	Cultivo anaerobio	Absceso parameníngeo o tracto sinusal (foco bucal o dental); neumonitis
Nocardia	Células polimorfonucleares; en ocasiones células mononucleares; por lo general glucosa baja	Su aislamiento puede precisar semanas; tinción acidorresistente semanal	Puede haber un absceso cerebral asociado
Brucella	Células mononucleares (rara vez polimorfonucleares); aumento de proteínas; por lo general glucosa baja	Detección de anticuerpos en LCR y suero	Ingesta de productos lácteos no pasteurizados; contacto con cabras, ovejas, vacas; fiebre, artralgias, mialgias, osteomielitis vertebral

Enfermedad de Whipple: *Tropherema whippelii*	Células mononucleares	Biopsia de intestino delgado o ganglio linfático; PCR en LCR para *T. whippelii*; biopsia cerebral y meníngea (con tinción de PAS y examen con EM)	Diarrea, pérdida de peso, artralgias, fiebre; demencia, ataxia, paresias, oftalmoplejía, mioclonías oculomasticatorias
CAUSAS BACTERIANAS RARAS			
Leptospirosis (ocasionalmente si no se trata puede durar 3-4 semanas)			
CAUSAS FÚNGICAS			
Cryptococcus neoformans	Células mononucleares; recuento celular no aumentado en algunos enfermos de SIDA	Tinta china o montaje en fresco para hongos del LCR (levaduras en gemación); cultivos de sangre y orina; detección de antígenos en LCR	SIDA e inmunodepresión; contacto con pichones; afección cutánea y de otros órganos por infección diseminada
Coccidioides immitis	Células mononucleares (algunas veces 10-20% de eosinófilos); con frecuencia glucosa baja	Detección de antígenos en LCR y suero	Antecedente de exposición: sudeste de Estados Unidos, mayor virulencia en razas de piel oscura
Especies de *Candida*	Células polimorfonucleares o mononucleares	Tinción y cultivo de hongos en LCR	Consumo de drogas IV; cirugía reciente; tratamiento intravenoso prolongado; candidosis diseminada
Histoplasma capsulatum	Células mononucleares; glucosa baja	Tinción y cultivo de hongos en grandes volúmenes de LCR; detección de antígenos en LCR, suero y orina; detección de anticuerpos en suero y LCR	Antecedentes de exposición: Ohio y valle central del río Mississippi; SIDA, lesiones mucosas
Blastomyces dermatitidis	Células mononucleares	Tinción y cultivo de hongos en LCR; biopsia y cultivo de la piel o lesiones pulmonares; detección de anticuerpos en suero	Región medioccidental y sudoriental de Estados Unidos; por lo general infección diseminada; abscesos, seno que drena, úlceras
Especies de *Aspergillus*	Células mononucleares o polimorfonucleares	Cultivo de LCR	Sinusitis; granulocitopenia o inmunodepresión

Sporothrix schenckii	Células mononucleares	Detección de anticuerpos en LCR y suero; cultivo de LCR	Inoculación traumática; consumo de drogas IV; lesiones cutáneas ulceradas
CAUSAS FÚNGICAS RARAS			
Xylohypha (antes *Cladosporium*) *trichoides* y otros hongos de pared oscura (dematiáceos) como *Curvularia, Drechslera, Mucor, Pseudoallescheria boydii*			
CAUSAS PROTOZOARIAS			
Toxoplasma gondii	Células mononucleares	Biopsia o respuesta a un tratamiento empírico en el contexto clínico apropiado (incluida la presencia de anticuerpos séricos)	Por lo general con abscesos cerebrales; frecuente en los pacientes seropositivos para el VIH
Tripanosomosis *Trypanosoma gambiense, Trypanosoma rhodesiense*	Células mononucleares aumento de proteínas	Aumento de la IgM en LCR; identificación de los tripanosomas en extensiones de LCR y sangre	Endémica en África; chancro, adenopatías; notable trastorno del sueño
CAUSAS PROTOZOARIAS RARAS			
Especies de *Acanthamoeba*, produce encefalitis amebiana granulomatosa y meningoencefalitis en individuos inmunodeprimidos y debilitados			
CAUSAS HELMÍNTICAS			
Cisticercosis (infecciones con quistes de *Taenia solium)*	Células mononucleares; puede tener eosinófilos; la glucosa puede estar baja	Prueba de hemaglutinación indirecta en LCR; inmunoanálisis con ELISA en suero	Por lo general con múltiples quistes en las meninges basales e hidrocefalia: quistes cerebrales, calcificaciones musculares
Gnathostoma spinigerum	Eosinófilos, células mononucleares	Eosinofilia periférica	Antecedente de ingestión de pescado crudo; frecuente en Tailandia y Japón; hemorragia subaracnoidea; radiculopatía dolorosa
Angiostrongylus cantonensis	Eosinófilos, células mononucleares	Hallazgo de helmintos (gusanos) en el LCR	Antecedente de ingestión de marisco crudo; frecuente en los países del Pacífico; en general, benigna
Baylisascaris procyonis (ascárido del mapache)	Eosinófilos, células mononucleares		La infección sigue a la ingestión accidental de huevos de *B. procyonis* en heces de mapache; meningoencefalitis letal
CAUSAS HELMÍNTICAS RARAS			

Trichinella spiralis (triquinosis); quistes de *Echinococcus*; especies de *Schistosoma*. El primero puede producir una pleocitosis linfocítica, mientras que los dos siguientes pueden producir una respuesta eosinófila en el LCR relacionada con quistes cerebrales (*Echinococcus*) o lesiones granulomatosas cerebrales o medulares			
CAUSAS VÍRICAS			
Parotiditis	Células mononucleares	Anticuerpos en suero	Sin antecedentes de parotiditis ni de vacunación; puede producir meningoencefalitis; puede persistir durante 3-4 semanas
Coriomeningitis linfocítica	Células mononucleares	Anticuerpos en suero	Contacto con roedores o con sus excrementos; puede persistir durante 3-4 semanas
Virus ECHO	Células mononucleares; puede tener glucosa baja	Aislamiento del virus en el LCR	Hipogammaglobulinemia congénita; antecedente de meningitis recurrente
VIH (síndrome retrovírico agudo)	Células mononucleares	Antígeno p24 en suero y LCR; niveles altos de viremia del VIH en sangre	Factores de riesgo para el VIH; erupción cutánea, fiebre, adenopatías; linfopenia en sangre periférica; el síndrome puede persistir lo suficiente para ser considerado una meningitis; o puede desarrollarse en fases más avanzadas del SIDA una meningitis crónica por el VIH
Herpes simple (HSV)	Células mononucleares	PCR para el DNA del HSV; anticuerpos en LCR	Meningitis recurrente causada por HSV-2 (rara vez el HSV-1), con frecuencia vinculada a recurrencias genitales

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía computadorizada; ELISA, prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas; EM, microscopia electrónica (*electron microscopy*); FTA, prueba con fluorescencia de la absorción de anticuerpos antitreponémicos (*fluorescent treponemal antibody absorption test*); MHA-TP, prueba de microhemaglutinación de *Treponema pallidum* (*microhemagglutination assay*-T. pallidum); MRI, imágenes por resonancia magnética; PAS, ácido peryódico de Schiff; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RPR, prueba rápida de reaginas plasmáticas (*rapid plasma reagin test*); TB, tuberculosis; VDRL, laboratorios de investigación de enfermedades venéreas.

Cuadro 361-3. Causas no infecciosas de meningitis crónica

Agente causal	Fórmula del LCR	Pruebas diagnósticas útiles	Factores de riesgo y manifestaciones generales
Neoplasia maligna	Células mononucleares, aumento de proteínas, glucosa baja	Estudios citológicos repetidos de grandes volúmenes de LCR; estudio del LCR con microscopio polarizante; marcadores de clones linfocíticos; presencia en la mielografía o MRI con contraste de depósitos en las raíces nerviosas o las meninges; biopsia meníngea	Cáncer metastásico de mama, pulmón, estómago o páncreas; melanoma, linfoma, leucemia; gliomatosis meníngea; sarcoma meníngeo; disgerminoma cerebral; melanoma meníngeo o linfoma de células B
Compuestos químicos (pueden producir meningitis recurrente)	Células mononucleares o PMN, aumento de proteínas, glucosa baja; xantocromía por hemorragia subaracnoidea en la semana previa a manifestarse con "meningitis"	CT o MRI con contraste Angiografía cerebral para detectar aneurismas	Antecedente reciente de inyección en espacio subaracnoideo; cefalalgia de comienzo brusco; resección reciente de un neurinoma del acústico o de un craneofaringioma; tumor epidermoide cerebral o medular, a veces con fístula del tracto sinusal dermoide, apoplejía hipofisaria
Inflamación primaria			
Sarcoidosis del SNC	Células mononucleares, aumento de proteínas, con frecuencia glucosa baja	Niveles séricos y del LCR de la enzima convertidora de la angiotensina; biopsia de tejidos extraneurales afectados o de la lesión cerebral o biopsia meníngea	Parálisis de pares craneales, ante todo del VII; disfunción hipotalámica, ante todo diabetes insípida; radiografía de tórax anormal; neuropatía periférica o miopatía
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (meningitis recurrente)	Células mononucleares		Meningoencefalitis recurrente con uveítis; desprendimiento de retina, alopecia, aclaramiento de las pestañas, cejas, disacusia, cataratas, glaucoma
Vasculitis granulomatosa aislada del sistema nervioso	Células mononucleares, aumento de proteínas	Angiografía o biopsia meníngea	Demencia subaguda; infartos cerebrales múltiples; herpes oftálmico reciente

Lupus eritematoso generalizado	Células mononucleares o PMN	Anticuerpos anti-DNA, anticuerpos antinucleares	Encefalopatía; crisis epilépticas; ictus; mielopatía transversa, erupción cutánea, artritis
Síndrome de Behçet (meningitis recurrente)	Células mononucleares o PMN, aumento de proteínas		Úlceras aftosas bucales y genitales; iridociclitis; hemorragias retinianas; lesiones patérgicas del sitio de punción
Meningitis crónica linfocítica benigna	Células mononucleares		Recuperación en 2-6 meses, diagnóstico por exclusión
Meningitis de Mollaret (meningitis recurrente)	Grandes células endoteliales y PMN en las primeras horas, seguidas de células mononucleares	PCR para el herpes; MRI/CT para descartar tumor epidermoide o quiste dural	Meningitis recurrente; hay que descartar HSV-2; casos raros debidos al HSV-1; casos ocasionales vinculados a quistes durales
Hipersensibilidad a fármacos	Células PMN; a veces células mononucleares o eosinófilos		Tratamiento con ibuprofén, sulfonamidas, isoniazida, tolmetina, ciprofloxacina, fenazopiridina; mejoría tras suspender la medicación; episodios recurrentes si se repite el tratamiento
Granulomatosis de Wegener	Células mononucleares	Radiografía de tórax y de senos; análisis de orina; ANCA en suero	Lesiones sinusales, pulmonares o renales asociadas, parálisis de pares craneales; lesiones cutáneas, neuropatía periférica
Otras: esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, enfermedad inflamatoria multidiseminada de inicio en la etapa neonatal (NOMID) y formas raras de vasculitis (p. ej., síndrome de Cogan)			

Abreviaturas: ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*); PMN, polimorfonucleares; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; HSV, virus del herpes simple; NOMID, enfermedad inflamatoria multidiseminada de inicio en la etapa neonatal (*neonatal onset multisystemic inflammatory disease*).

Existen dos formas clínicas de meningitis crónicas. En la primera, los síntomas son crónicos y persistentes, mientras que en la segunda se producen episodios leves pero recurrentes de la enfermedad. En este último grupo, entre los episodios se resuelven, sin tratamiento específico, completamente todos los síntomas, signos y alteraciones inflamatorias del LCR. En estos pacientes, las causas más probables son: la infección por virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) de tipo 2; la meningitis química debida al paso al LCR de componentes de un tumor epidermoide, craneofaringioma o colesteatoma; los procesos inflamatorios primarios, como el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, el síndrome de Behçet (cap. 307), la meningitis de Mollaret y el lupus eritematoso generalizado ([*systemic lupus erythematosus*, SLE]; cap. 300), y la hipersensibilidad a fármacos por la administración repetida de un determinado producto.

Los antecedentes epidemiológicos son de gran importancia y pueden proporcionar una guía para las pruebas de laboratorio. Datos importantes son el antecedente de tuberculosis o de contacto con un caso probable; viajes previos a zonas donde las infecciones por hongos son endémicas (el valle de San Joaquín en California y los estados sudoccidentales para la coccidioidomicosis; los estados del Medio Oeste para la histoplasmosis y los estados sudorientales para la blastomicosis); viajes a la región mediterránea o ingestión de productos importados derivados de leche no pasteurizada (infección por *Brucella*); estancias en regiones endémicas para la enfermedad de Lyme (p. ej., Connecticut, Nueva York, Massachusetts); exposición a enfermedades de transmisión sexual (sífilis); exposición de un hospedador inmunodeprimido a pichones y a sus deposiciones (*Cryptococcus*); jardinería (*Sporothrix schenkii*); ingestión de carne poco cocinada o contacto con gatos domésticos (*Toxoplasma gondii*); residencia en Tailandia o Japón (*Gnathostoma spinigerum*) o en el sur del Pacífico (*Angiostrongylus cantonensis*); residencia rural y contacto con mapaches (*Baylisascaris procyonis*); y residencia en Latinoamérica, las Filipinas o el sudeste asiático (*Taenia solium*).

La presencia de signos cerebrales focales en un paciente con meningitis crónica sugiere la posibilidad de un absceso cerebral o de otra infección parameníngea; la identificación de un foco posible de infección (oído supurante crónico, sinusitis, cortocircuitos cardíacos pulmonares de derecha a izquierda, infección pleuropulmonar crónica) apoya este diagnóstico. En algunos casos, el diagnóstico puede establecerse identificando y sometiendo a biopsias lesiones cutáneas infrecuentes (síndrome de Behçet, criptococosis, blastomicosis, lupus eritematoso generalizado, enfermedad de Lyme, drogadicción intravenosa, esporotricosis, tripanosomosis) o adenopatías (linfoma, tuberculosis, sarcoidosis, infección por el VIH, sífilis secundaria o enfermedad de Whipple). Una minuciosa exploración oftalmológica puede revelar la presencia de uveítis (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoide o linfoma del SNC), queratoconjuntivitis seca (síndrome de Sjögren) o iridociclitis (síndrome de Behçet), y es fundamental valorar una posible pérdida de visión por hidrocefalia. La presencia de aftas orales, úlceras genitales e hipopión sugiere un síndrome de Behçet. Una hepatoesplenomegalia indica linfoma, sarcoidosis, tuberculosis o brucelosis. Las lesiones herpéticas en la región genital o en los muslos sugieren infección por el HSV-2. Un nódulo en una mama, una lesión pigmentada de aspecto sospechoso o una tumoración abdominal deben atraer la atención hacia una posible meningitis carcinomatosa.

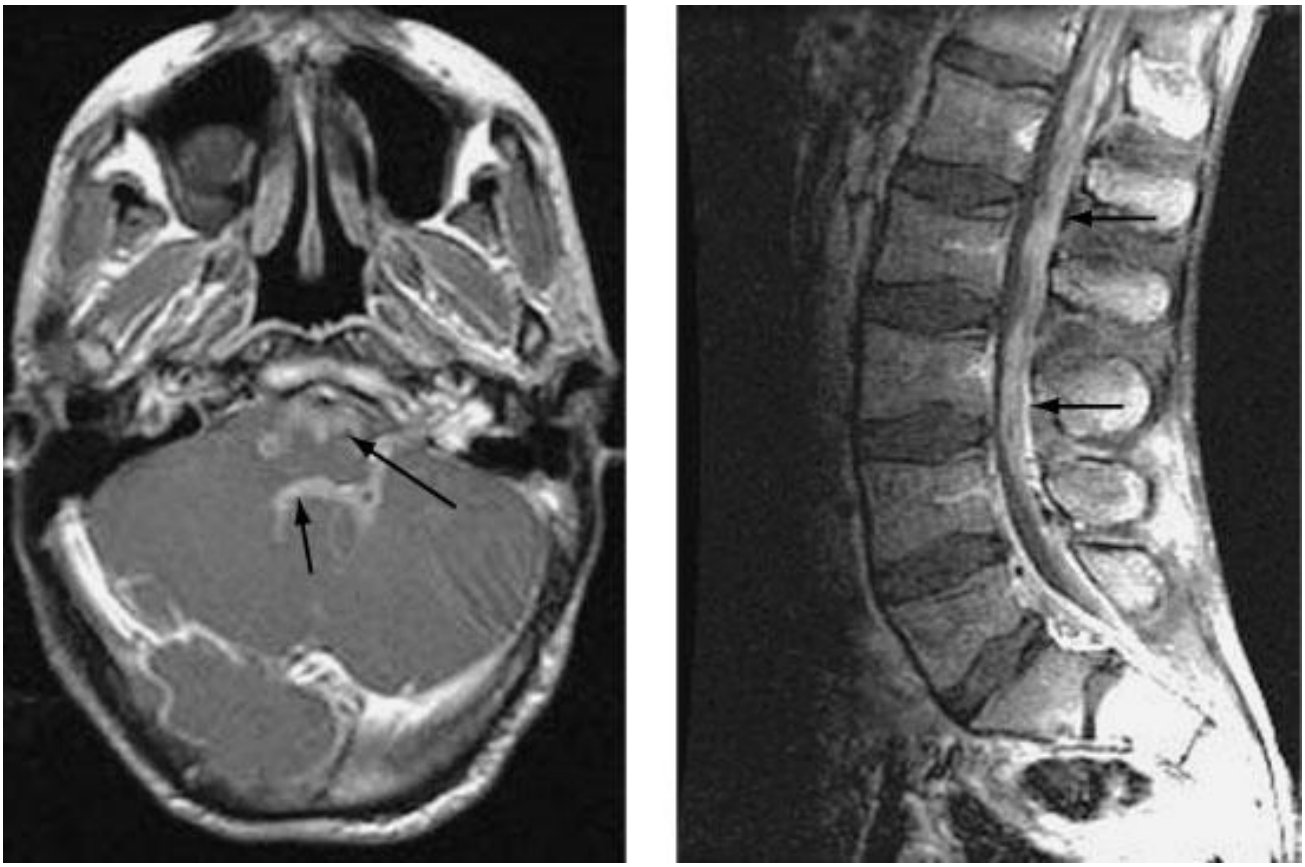
Estudios imagenológicos

Una vez que se sabe que el síndrome clínico puede ser manifestación de meningitis crónica, resulta esencial el análisis apropiado del LCR. Sin embargo, cuando se sospeche hipertensión intracraneal, habrá que realizar un estudio imagenológico del encéfalo antes de efectuar punción lumbar. Si la presión intracraneal se ha incrementado por una tumoración o tumefacción patológica, edema encefálico o bloqueo del flujo de salida del LCR por los ventrículos (hidrocefalia obstructiva), la punción lumbar plantea el riesgo de originar hernia encefálica. En la hidrocefalia obstructiva por lo común se necesita drenaje ventricular directo del LCR. En personas con vías expeditas para el flujo

del LCR, puede producirse hipertensión intracraneal al disminuir la resorción de LCR en las vellosidades aracnoides. En estos pacientes la punción lumbar suele ser innocua, pero a veces se necesita repetir el drenaje lumbar o que sea continuo, para evitar la muerte relativamente repentina por hipertensión intracraneal. En algunos casos, en particular cuando hay meningitis por criptococos, puede haber niveles de hipertensión intracraneal que pongan en peligro la vida, sin hidrocefalia visible en las imágenes del encéfalo.

Los estudios cerebrales y medulares con CT o MRI y administración de contraste pueden identificar un realce meníngeo, infecciones parameníngeas (incluido el absceso cerebral), realce de la médula espinal (cáncer o inflamación e infección), o depósitos nodulares en las meninges o en las raíces nerviosas (enfermedades malignas o sarcoidosis) (fig. 361-1). Las pruebas de imagen también son útiles para localizar zonas de enfermedad meníngea antes de practicar una biopsia meníngea.

FIGURA 361-1.



Linfoma primario del sistema nervioso. Varón de 24 años, con inmunodepresión por linfangiectasia intestinal, que presentó neuropatía de múltiples pares craneales. Los datos del líquido cefalorraquídeo incluyeron 100 linfocitos/μl y un nivel de proteínas de 250 mg/100 ml; los estudios citológicos y los cultivos resultaron negativos. En la MRI con tiempo de relajación T1 y gadolinio como medio de contraste, se advirtió intensificación meníngea multifocal y difusa alrededor del tronco encefálico (*A*), la médula espinal y la cola de caballo (*B*).

La angiografía cerebral puede estar indicada en los pacientes con meningitis crónica e ictus, para descartar una arteritis cerebral (vasculitis granulomatosa u otras causas inflamatorias o infecciosas).

Análisis del LCR

Conviene medir la presión del LCR y enviar muestras para los cultivos bacterianos, recuento celular y fórmula, tinción de Gram, y medición de glucosa y proteínas. En casos sin causa conocida debe enviarse una muestra de LCR para la prueba de los laboratorios de investigación de enfermedades venéreas (*Venereal Disease Research Laboratory*, VDRL), tinción y cultivo de bacilos acidoresistentes (*acid-fast bacillus*, AFB), montaje en fresco y tinción con tinta china y cultivo para hongos, cultivos para bacterias y hongos de difícil crecimiento, detección del antígeno criptocócico y de bandas oligoclonales de inmunoglobulinas, y para citología. Deben solicitarse otras pruebas específicas del LCR (cuadros 361-2 y 361-3) o análisis y cultivos sanguíneos si están indicados según la historia clínica, la exploración física o los resultados preliminares del LCR (p. ej., meningitis eosinófila, mononuclear o polimorfonuclear). Puede llegarse rápidamente a un diagnóstico mediante ensayos serológicos y la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para identificar secuencias de DNA en el LCR que sean específicas de los microorganismos patógenos sospechosos.

En la mayoría de las categorías de meningitis crónica (no recurrente) en el LCR predominan las células mononucleares. Cuando después de tres semanas de enfermedad predominan los neutrófilos, los principales agentes patógenos responsables son: *Nocardia asteroides, Actinomyces israelii, Brucella, Mycobacterium tuberculosis* (sólo 5 a 10% de los casos precoces), diversos hongos (*Blastomyces dermatitidis, Candida albicans, Histoplasma capsulatum*, especies de *Aspergillus, Pseudallescheria boydii, Cladophialophora bantiana*) y causas no infecciosas (lupus eritematoso generalizado, meningitis química exógena). Cuando en el LCR predominan los eosinófilos o están presentes en un número limitado en una respuesta celular principalmente mononuclear, el diagnóstico diferencial incluye las enfermedades por parásitos (*A. cantonensis, G. spinigerum, B. procyonis*, o infección por *Toxocara canis*, cisticercosis, esquistosomosis, enfermedad equinocócica, infección por *T. gondii*), las infecciones por hongos (6 a 20% de eosinófilos junto con una pleocitosis de predominio linfocítico, ante todo en la meningitis coccidioidea), las enfermedades malignas (linfoma, leucemia, carcinoma metastásico) u otros procesos inflamatorios (sarcoidosis, síndrome hipereosinófilo).

Si los primeros estudios no detectan la causa suele ser necesario ampliar el número de pruebas diagnósticas. Además, pueden necesitarse muestras repetidas de grandes volúmenes de LCR para diagnosticar algunas causas infecciosas o tumorales de meningitis crónica. Por ejemplo, la meningitis linfomatosa o carcinomatosa puede diagnosticarse mediante el examen de secciones cortadas de un bloque celular formado al centrifugar el sedimento de una cantidad considerable de LCR. El diagnóstico de meningitis fúngica puede precisar grandes volúmenes de LCR para el cultivo del sedimento. Si no es posible realizar una punción lumbar convencional puede conseguirse LCR cerca de las meninges basales mediante una punción cisternal cervical.

Estudios de laboratorio

Además del estudio del LCR, debe intentarse identificar los trastornos pertinentes primarios. A menudo conviene efectuar un estudio de cutirreacción con tuberculina, radiografías de tórax, análisis y cultivo de orina, hematimetría con un recuento diferencial, pruebas de la función renal y

hepática, y medición de fosfatasa alcalina, tasa de eritrosedimentación, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-Ro y anti-La, así como el nivel de la enzima convertidora de angiotensina en suero. Los datos de la biopsia de hígado o médula ósea pueden confirmar el diagnóstico en algunos casos de tuberculosis miliar, micosis diseminadas, sarcoidosis o metástasis cancerosas. Las anormalidades identificadas en la radiografía o en CT de tórax pueden corroborarse con broncoscopia o con biopsia por medio de aguja transtorácica.

Biopsia meníngea

Hay que considerar la realización de una biopsia meníngea diagnóstica en aquellos pacientes en estado grave, que precisan descompresión ventricular continua, o cuya enfermedad está avanzando rápidamente. Es preciso coordinar las actuaciones del cirujano, el anatomopatólogo, el microbiólogo y el citólogo, de tal forma que se obtenga una muestra suficientemente grande y se lleven a cabo los cultivos y estudios histológicos y moleculares apropiados, incluidos la microscopia electrónica y la prueba de reacción en cadena de la polimerasa. La rentabilidad diagnóstica de la biopsia meníngea puede incrementarse efectuándola en las regiones que se realzan con contraste en la MRI o la CT. Con las técnicas actuales de microcirugía puede accederse a la mayoría de las regiones de las meninges basales para obtener una biopsia a través de una pequeña craneotomía. En una serie de la Clínica Mayo publicada por Cheng et al., la MRI demostró la presencia de realce meníngeo en 47% de los pacientes que fueron sometidos a una biopsia meníngea. La biopsia de una región que se realzaba fue diagnóstica en 80% de los casos; la biopsia de las regiones sin realce sólo fue diagnóstica en 9%; las causas identificadas con mayor frecuencia fueron la sarcoidosis (31%) y el adenocarcinoma metastásico (25%).

Tratamiento del caso enigmático

En cerca de 33% de los casos no se llega a identificar la causa a pesar de haber realizado un estudio exhaustivo del LCR y de posibles focos extraneurales de enfermedad. Cierto número de microorganismos que originan meningitis crónica pueden tardar semanas en ser identificados mediante cultivos. En los casos enigmáticos se cuenta con varias opciones, que vienen determinadas por la extensión del déficit clínico y la rapidez de avance. Si el paciente se encuentra asintomático o si los síntomas son leves y no avanzan es prudente esperar hasta que los cultivos hayan finalizado. Lamentablemente, en muchos casos se produce un deterioro neurológico progresivo, lo que exige la instauración rápida de tratamiento. Pueden colocarse derivaciones ventriculoperitoneales para aliviar la hidrocefalia, pero debe tenerse en cuenta el riesgo que existe de diseminar el proceso inflamatorio desconocido al abdomen.

Tratamiento empírico

El diagnóstico del agente responsable es fundamental porque existen tratamientos eficaces para muchas de las causas de la meningitis crónica, pero si el proceso se deja sin tratar, lo más probable es que se produzca un daño progresivo del SNC, de los pares craneales y de las raíces nerviosas. En ocasiones hay que comenzar con un tratamiento empírico cuando han fracasado todos los intentos diagnósticos. En general, el tratamiento empírico en Estados Unidos consiste en la administración

de antimicobacterianos, anfotericina para las infecciones fúngicas o glucocorticoides para las causas inflamatorias no infecciosas. Es importante dirigir el tratamiento empírico de la meningitis linfocítica a la tuberculosis, ante todo si el proceso se vincula con hipoglucorraquia y a parálisis del VI par craneal y de otros pares, ya que sin tratamiento esta enfermedad es letal en cuatro a ocho semanas. En las series de la Clínica Mayo, el tratamiento empírico más útil fue la administración de glucocorticoides y no la medicación antituberculosa. La meningitis carcinomatosa o linfomatosa puede ser difícil de diagnosticar al principio, pero con el tiempo el diagnóstico resulta evidente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

El paciente inmunodeprimido

La meningitis crónica no es rara en el curso de la infección por el VIH. Al comienzo de esta infección suele haber pleocitosis y ligeros signos meníngeos, y algunas veces persiste una meningitis de bajo grado. La toxoplasmosis se manifiesta por lo general en forma de abscesos intracraneales y también puede asociarse con meningitis. Otras causas importantes de meningitis crónica en el SIDA son las infecciones por *Cryptococcus*, *Nocardia, Candida* y otros hongos; sífilis y linfoma (fig. 361-1). La toxoplasmosis, la criptococosis, la nocardosis y otras infecciones micóticas son importantes posibilidades causales en personas en situación de inmunodepresión y sin SIDA, como la inmunodepresión inducida por fármacos. Debido al mayor riesgo de meningitis crónica que soportan los pacientes inmunodeprimidos y a la atenuación que en ellos experimentan los signos de irritación meníngea, debe analizarse el LCR ante cualquier cefalalgia persistente o cambio inexplicado del estado mental.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Anderson NE, Willoughby EW: Chronic meningitis without predisposing illness. A review of 83 cases. Q J Med 63:283, 1987 [PMID: 3317475]

Bouza E et al: Coccidioidal meningitis. Medicine 60:139, 1981 [PMID: 7231152]

——— et al: Brucellar meningitis. Rev Infect Dis 9:810, 1987

Bross JE, Gordon G: Nocardial meningitis. Rev Infect Dis 13:160, 1991 [PMID: 2017617]

Caws M et al: Role of IS6110-targeted PCR, culture, biochemical, clinical, and immunological criteria for diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Microbiol 38:3150, 2000 [PMID: 10970348]

Charleston AJ et al: Idiopathic steroid-responsive chronic lymphocytic meningitis—clinical features and long-term outcome in 17 patients. Aust N Z J Med 28:784, 1998 [PMID: 9972407]

Cheng TM et al: Chronic meningitis: The role of meningeal or cortical biopsy. Neurosurgery 34:590, 1994 [PMID: 8008155]

Jinnah HA et al: Chronic meningitis with cranial neuropathies in Wegener's granulomatosis: Case report and review of the literature. Arthritis Rheum 40:573, 1997 [PMID: 9082947]

Lan SH et al: Cerebral infarction in chronic meningitis: A comparison of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis. Q J Med. 94:247, 2001 [PMID: 11353098]

Liliang PC et al: Use of ventriculoperitoneal shunts to treat uncontrollable intracranial hypertension in patients who have cryptococcal meningitis without hydrocephalus. Clin Infect Dis. 34:E64, 2002

Mayer SA et al: Biopsy-proven isolated sarcoid meningitis. J Neurosurgery 78:994, 1993 [PMID: 8487086]

Peacock JE et al: Persistent neutrophilic meningitis. Medicine 63:379, 1984 [PMID: 6390082]

Reik L et al: Granulomatous angiitis presenting as chronic meningitis and ventriculitis. Neurology 33:1609, 1983 [PMID: 6685832]

Smith JE, Aksamit AJ: Outcome of chronic idiopathic meningitis. Mayo Clinic Proc 69:548, 1994 [PMID: 8189760]

Swartz MN: "Chronic meningitis"—many causes to consider. N Engl J Med 317:957, 1987 [PMID: 3627215]

Thwaits G et al: Tuberculous meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 68:289, 2000

Wheat LJ et al: *Histoplasma capsulatum* infections of the central nervous system. Medicine 69:244, 1990 [PMID: 2197524]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

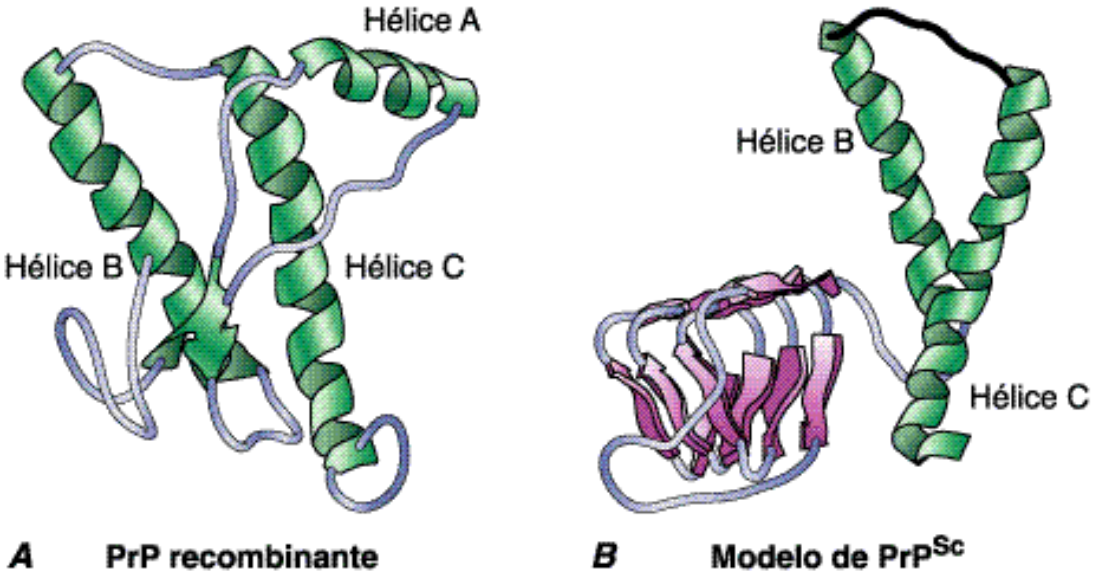
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades causadas por priones: introducción

Los priones son proteínas infecciosas que originan degeneración del sistema nervioso central (SNC). Las prionopatías son trastornos de la conformación de proteínas, y de ellas la más frecuente en seres humanos es la llamada enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (*Creutzfeldt-Jakob disease*, CJD). La CJD se manifiesta normalmente por demencia y mioclonías, es implacablemente progresiva y suele ocasionar la muerte en el plazo de un año. La mayoría de los pacientes con CJD tiene entre 50 y 75 años de edad; aunque se ha descrito en pacientes jóvenes, 17 años, y ancianos, 83 años.

En los mamíferos los priones se reproducen al fijarse a la isoforma celular normal de la proteína priónica (*cellular isoform of the prion protein*, PrP^{C}) y estimular la conversión (*stimulation conversion*) de PrP^{C} en la isoforma patógena (PrP^{Sc}). La primera abunda en hélices alfa y tiene una pequeña estructura beta, en tanto que la PrP^{Sc} tiene poca hélice alfa y una gran estructura beta (fig. 362-1). Esta transición estructural de alfa a beta en la proteína priónica (*prion protein*, PrP) es el hecho fundamental en que se basan las prionopatías (cuadro 362-1).

FIGURA 362-1.



Estructuras de las proteínas priónicas. A. Estructura de la respuesta parpadeante de membrana (*nictitating membrane response,* NMR) de la PrP (90-231) recombinante (rec) de sirio. Probablemente, la estructura de la forma helicoidal alfa de la PrP (90-231) rec se parece a la de la PrP^{C}. La PrP (90-231) rec está vista desde la cara donde se piensa que la PrP^{Sc} se une a la PrP^{C}. Se muestran las hélices alfa A (residuos 144-157), B (172-193) y C (200-227). Las cintas aplanadas representan las hebras beta S1 (129-131) y S2 (161-163). (Reproducido con autorización de *H Lui, et al.: Biochemistry 38:5362, 1999.) B.* Modelo estructural (teórico) de Prp^{Sc}. La región 90-160 ha sido modelada en una arquitectura helicoidal beta, en tanto se conservaron las hélices B y C en la terminal COOH, como en la PrP^{C}. (Imagen preparada por *C. Govaerts.*)

Cuadro 362-1. Glosario de terminología

Prion	Partícula *pro*teinácea *in*fecciosa que no tiene ácido nucleico. Los priones están compuestos en gran parte (tal vez totalmente) de moléculas PrP^{Sc}. Causan la encefalopatía espongiforme ovina en animales y enfermedades neurodegenerativas similares en seres humanos como la de Creutzfeldt-Jakob (CJD)
PrP^{Sc}	Isoforma patógena de la proteína priónica. Tal proteína ha sido la única molécula identificable en preparados purificados de priones de encefalopatía espongiforme ovina.
PrP^{C}	Isoforma *c*elular de la proteína priónica. La PrP^{C} es la precursora de la PrP^{Sc}.
Prp 27-30	Fragmento de PrP^{Sc} generado al truncar la terminal NH_2 por digestión limitada con proteinasa K. PrP 27-30 conserva la infectividad del prion y se polimeriza en amiloide.
PRNP	Gen de PrP situado en el cromosoma humano 20.
Cilindro prion	Agregado de priones compuestos en gran parte de moléculas de PrP 27-30, creado por extracción con detergente y proteólisis limitada de la PrP^{Sc}. Desde el punto de vista morfológico e histoquímico, idéntico a muchos amiloides.
Amiloide PrP	Amiloide que contiene la PrP en el cerebro de animales o humanos con prionopatías; suele acumularse en forma de placas.

El estudio de los priones ha dado origen a cuatro nuevos conceptos. 1) Los priones son los únicos agentes patógenos infecciosos conocidos que carecen de ácido nucleico. Todos los demás agentes infecciosos poseen genomas compuestos de RNA o de DNA, que dirigen la síntesis de su descendencia. 2) Las enfermedades priónicas pueden manifestarse como trastornos infecciosos, genéticos o esporádicos. Ningún otro grupo de enfermedades de causa única presenta un espectro tan amplio de manifestaciones clínicas. 3) Las enfermedades priónicas se producen por la acumulación de PrP^{Sc}, cuya conformación difiere sustancialmente de la de su precursora, la PrP^{C}. 4) La PrP^{Sc} puede existir bajo diferentes conformaciones, cada una de las cuales parece caracterizar a cada fenotipo específico de enfermedad. No conocemos, sin embargo, cómo se transmite la conformación específica de una molécula de PrP^{Sc} durante la replicación del prion para producir una nueva PrP^{Sc} con idéntica conformación. Además, no queda claro qué factores determinan dónde se

deposita en el SNC una molécula determinada de esta proteína priónica (PrP^{Sc}).

Espectro de las enfermedades priónicas

La forma esporádica de la CJD es la enfermedad priónica más frecuente en los seres humanos. La CJD esporádica (*sporadic CJD*, sCJD) es responsable de casi 85% de todos los casos de enfermedad priónica humana, mientras que las enfermedades priónicas hereditarias suponen de 10 a 15% de todos los casos (cuadro 362-2). La CJD familiar (*familial CJD*, fCJD), la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheincker (GSS) y el insomnio familiar fatal (*fatal familial insomnia*, FFI) son todas ellas enfermedades priónicas de herencia dominante que están producidas por mutaciones en el gen de la proteína priónica.

Cuadro 362-2. Las enfermedades priónicas

Enfermedad	Hospedador	Mecanismo patógeno
Humana		
Kuru	Tribu Fore	Infección a través de rituales caníbales
iCJD	Humanos	Infección por hGH, duramadre, injertos, etcétera, contaminados por priones
vCJD	Humanos	Infección por priones de bovinos
fCJD	Humanos	Mutación de la línea germinal en el gen de la *PRNP*
GSS	Humanos	Mutación de la línea germinal en el gen de la *PRNP*
FFI	Humanos	Mutación de la línea germinal en el gen de la *PRNP* (D178N, M129)
sCJD	Humanos	¿Mutación somática o mutación espontánea de la PrP^{C} a PrP^{Sc}?
sFI	Humanos	¿Mutación somática o mutación espontánea de la PrP^{C} a PrP^{Sc}?
Animal		
Encefalopatía espongiforme ovina	Ovejas	Infección en ovejas genéticamente predispuestas
BSE	Ganado vacuno	Infección por alimentos que contienen carne y huesos contaminados
TME	Visones	Infección por priones procedentes de ovejas o de ganado vacuno
CWD	Ciervos, alces	Desconocido

FSE	Gatos	Infección por carne de vacuno contaminada
Encefalopatía de los ungulados exóticos	Gran kudu, nyala, oryx	Infección por alimentos que contienen carne y huesos contaminados

Abreviaturas: BSE, encefalopatía espongiforme bovina (*bovine spongiform encephalopathy*); CJD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; sCJD, CJD esporádica; fCJD, CJD familiar; iCJD, CJD yatrógena; vCJD, CJD variante; CWD, enfermedad crónica atrofiante; FFI, insomnio familiar fatal; sFI, insomnio fatal esporádico; FSE, encefalopatía espongiforme felina (*feline spongiform encephalopathy*); GSS, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; hGH, hormona de crecimiento humana; TME, encefalopatía transmisible del visón (*transmissible mink encephalopathy*).

Aunque las enfermedades priónicas infecciosas suponen menos de 1% de todos los casos, y la transmisión infecciosa no parece desempeñar un papel importante en la evolución natural de estas enfermedades, la transmisibilidad de los priones es una de sus características biológicas más importantes. El *kuru* de la tribu Fore de Nueva Guinea parece ser consecuencia del consumo de cerebros de parientes muertos que tenía lugar en rituales de canibalismo. Cuando dejaron de practicarse dichos rituales, a finales del decenio de 1950, el kuru prácticamente desapareció en ese pueblo, con la excepción de unos cuantos casos recientes que han tenido unos períodos de incubación de más de 40 años. La CJD yatrógena (*iatrogenic CJD*, iCJD) parece ser consecuencia de la inoculación accidental con priones de los pacientes. La CJD variante (*variant CJD*, vCJD) en adolescentes y adultos jóvenes que ha aparecido en Europa, es el resultado de la exposición a la carne de vaca contaminada procedente de ganado que padecía la encefalopatía espongiforme bovina (*bovine spongiform encephalopathy*, BSE).

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16798390]

Seis enfermedades de los animales están producidas por priones (cuadro 362-2). La encefalopatía espongiforme de las ovejas y cabras es el prototipo de enfermedad priónica de los animales. Tanto la encefalopatía del visón, como la encefalopatía espongiforme bovina, la encefalopatía espongiforme felina y la encefalopatía de los ungulados exóticos parecen producirse después de haber consumido alimentos infectados por priones. Una epidemia de BSE surgió en Inglaterra a finales del decenio de 1980, y se demostró que provenía de canibalismo industrial. No se sabe si la BSE comenzó como un caso esporádico de la encefalopatía espongiforme bovina en una vaca o con la encefalopatía espongiforme en ovejas (*scrapies*). No hay certeza sobre el origen de la enfermedad crónica atrofiante (*chronic wasting disease*, CWD), una prionopatía que es endémica en los ciervos y alces en las regiones de América del Norte.

Epidemiología

La CJD aparece en todos los países del mundo. La incidencia anual de la sCJD es de un caso por millón de habitantes. Aunque se han descrito muchos brotes geográficos de CJD, todos ellos han demostrado segregarse con una mutación del gen PrP. A pesar de haberse intentado, no se ha podido identificar, ni en los casos esporádicos ni en los familiares, la existencia de ninguna

exposición habitual a determinados agentes causales. No se ha podido demostrar mediante estudios epidemiológicos que la ingestión de carne de ovejas o de cabra infectadas por la encefalopatía espongiforme produzca en los seres humanos la CJD, aunque aún continúa especulándose sobre esta posible ruta de contagio. De interés particular son los cazadores de ciervos que terminan por presentar CJD, porque incluso 90% de las piezas cobradas en algunos rebaños tienen priones de CWD. Los estudios en cricetos sirios demuestran que es factible la infección con priones por vía oral, pero tal mecanismo no resulta eficiente en comparación con la inoculación intracerebral.

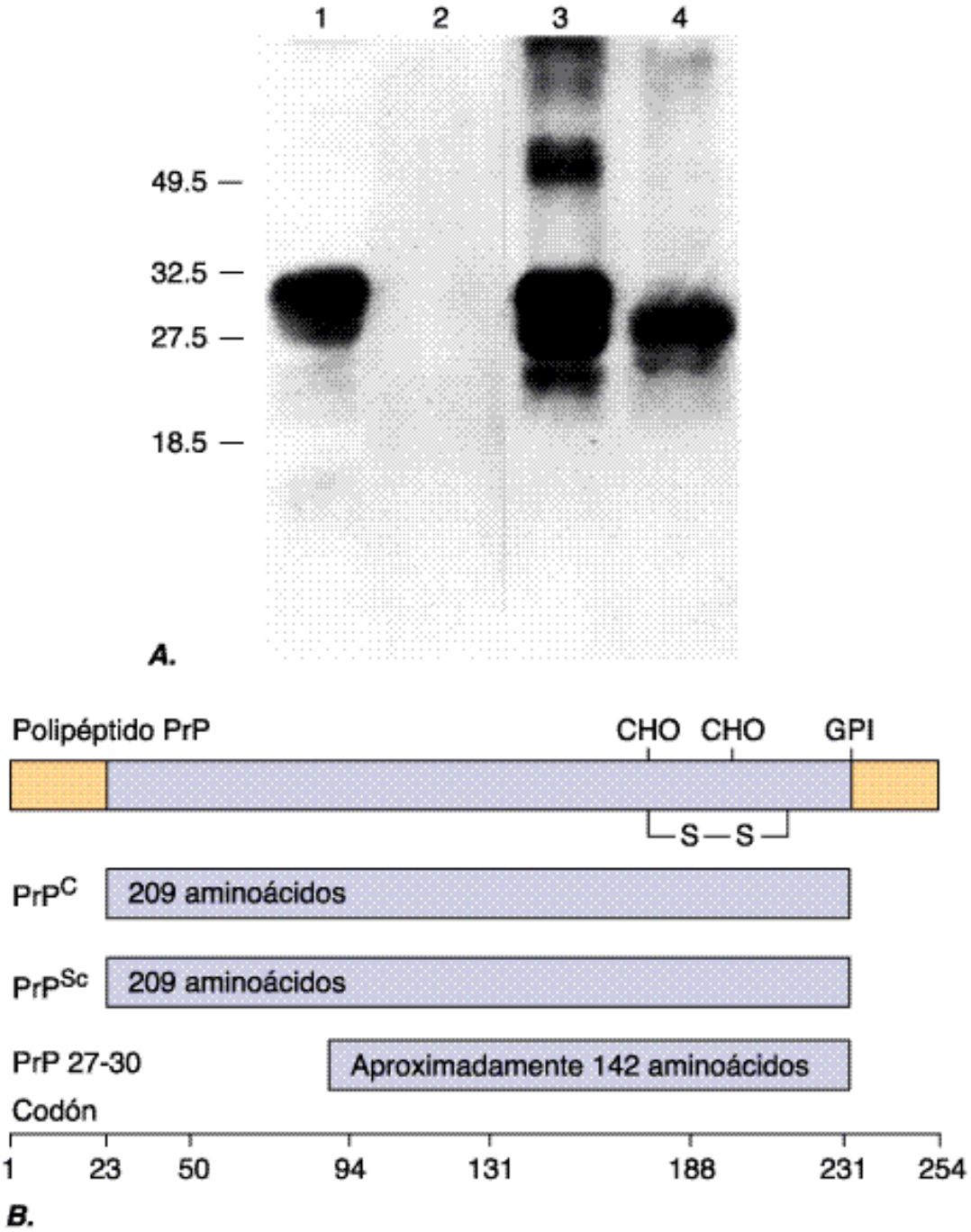
Patogenia

Las enfermedades priónicas en los seres humanos se clasificaron en un principio como trastornos neurodegenerativos de causa desconocida, basándose en que las alteraciones anatomopatológicas quedaban restringidas al SNC. Al demostrarse la transmisión del kuru y de la CJD a los monos, los investigadores comenzaron a contemplar estas enfermedades como enfermedades infecciosas del SNC producidas por virus lentos. Aunque se describió perfectamente el carácter familiar de un grupo de casos de CJD, la demostración de la transmisión de la enfermedad a animales ocultó aún más el significado de esta observación. Con el tiempo se aclaró el significado de la CJD hereditaria al descubrirse mutaciones en el gen *PrP* de estos pacientes. La naturaleza del prion explica cómo una enfermedad puede manifestarse tanto de forma hereditaria como infecciosa. Además, el sustrato común a todas las formas de enfermedad priónica, ya sean esporádicas, de herencia dominante o adquiridas por infección, es que en todas ellas interviene un metabolismo aberrante de la proteína priónica.

Una de las características más importantes que distinguen a los priones de los virus es que ambas isoformas PrP están codificadas por un gen cromosómico. En los seres humanos, el gen *PrP* se denomina *PRNP* y se localiza en el brazo corto del cromosoma 20. Una proteólisis incompleta de la PrP^{Sc} origina una molécula de menor tamaño, resistente a las proteasas, de aproximadamente 142 aminoácidos y que se denomina PrP 27-30; en esas mismas condiciones, la PrP^{C} se hidroliza por completo (fig. 362-2). En presencia de detergente, la PrP 27-30 es polimerizada a amiloide. El amiloide priónico que se produce por la proteólisis incompleta y la extracción con detergente es indistinguible de los filamentos que se agregan para formar placas de amiloide PrP en el SNC. Tanto los cilindros como los filamentos de amiloide PrP que se encuentran en el tejido cerebral muestran una morfología ultraestructural y una birrefringencia verde-dorada con la tinción del rojo Congo, similares.

FIGURA 362-2.





Isoformas de las proteínas priónicas. *A.* Inmunotransferencia Western de homogeneizados cerebrales de hámsteres sirios no infectados (tiras 1 y 2) e infectados por priones (tiras 3 y 4). Las muestras de las tiras 2 y 4 fueron digeridas por la proteinasa K. La PrP^C de las tiras 2 y 4 fue hidrolizada por completo en esas condiciones, mientras que en la PrP^{Sc} (tira 4) fueron digeridos aproximadamente 67 aminoácidos del extremo NH_2-terminal para generar la PrP 27-30. La transferencia se consigue con antisuero anti-PrP policlonal de conejo. Los marcadores del tamaño molecular (*izquierda*) están en kilodaltones. *B.* Diagrama de barras de la PrP de los hámsteres sirios, que contienen 254 aminoácidos. Tras procesar los extremos NH_2 y COOH terminales, tanto la PrP^C como la PrP^{Sc} contienen 209 residuos. Después de una proteólisis limitada, el extremo NH_2-terminal de la PrPSc queda truncado para formar la PrP 27-30, compuesta de aproximadamente 142 aminoácidos. [Reproducido de *Les Prix Nobel T. Frängsmyr (ed), Stockholm, Norstedts Tryckeri, 1998, pp 268-323,* con autorización.]

Cepas de priones

La existencia de cepas de priones planteó el dilema de la forma en que podría cifrarse información

biológica heredable en una molécula distinta del ácido nucleico. Se han definido varias cepas de priones según sus lapsos de incubación y la distribución de la vacuolación en neuronas. Más adelante se observó que los perfiles del depósito de PrP^{Sc} guardaban relación con los perfiles de vacuolación y éstos también se utilizaron en la definición de las cepas.

Los datos inequívocos de que la conformación específica de cada cepa está cifrada en la estructura terciaria de la PrP^{Sc} proceden de la transmisión de dos diferentes enfermedades priónicas humanas hereditarias a ratones que expresan un transgén híbrido humano-ratón de la PrP. En el insomnio familiar fatal, el fragmento de la PrP^{Sc} resistente a las proteasas tiene, después de la desglucosilación, una masa molecular de 19 kDa, mientras que en la CJD familiar y en la mayoría de las enfermedades priónicas esporádicas, tiene 21 kDa (cuadro 362-3). Esta diferencia en la masa molecular se debe a la existencia de puntos de escisión proteolítica diferentes en el extremo terminal NH_2 de las dos moléculas PrP^{Sc} humanas, lo que indica que poseen estructuras terciarias distintas. Estas diferentes conformaciones no sorprenden, porque las secuencias de aminoácidos de las dos PrP son distintas.

Cuadro 362-3. Diferentes cepas de priones producidas en personas con enfermedades priónicas hereditarias y transmitidas a ratones transgénicos[a]

Inóculo	Especie hospedadora	Genotipo de la PrP del hospedador	Tiempo de incubación (días ± M) (n/n_o)	PrP^{Sc} (KDa)
Ninguno	Ser humano	FFI(D178N, M129)		19
FFI	Ratón	Tg(MHu2M)	206 ± 7 (7/7)	19
FFI → Tg (MHu2M)	Ratón	Tg(MHu2M)	136 ± 1 (6/6)	19
Ninguno	Ser humano	fCJD(E200K)		21
fCJD	Ratón	Tg(MHu2M)	170 ± 2 (10/10)	21
fCJD → Tg (MHu2M)	Ratón	Tg(MHu2M)	167 ± 3 (15/15)	21

[a] Tg(MHu2M) ratones que expresan un gen de la PrP híbrido humano-ratón.

Nota: El fenotipo clínico y anatomopatológico viene determinado por la conformación de la PrP^{Sc} de acuerdo con los resultados de la transmisión de priones humanos procedentes de pacientes con FFI a ratones transgénicos.

Los extractos de cerebros de pacientes con insomnio familiar letal transmiten la enfermedad a ratones que expresan un transgén híbrido humano-ratón de la PrP e inducen la formación de PrP^{Sc} de 19 kDa, mientras que la CJD familiar y la esporádica producen una PrP^{Sc} de 21 kDa en ratones que expresan el mismo transgén. En una segunda transmisión se mantienen estas diferencias, lo que demuestra que la PrP^{Sc} quimérica puede existir bajo dos conformaciones distintas según el

tamaño de los fragmentos resistentes a las proteasas, aunque la secuencia de aminoácidos de la PrP^{Sc} permanezca invariable.

Este análisis se aplicó a pacientes diagnosticados de insomnio fatal esporádico (*sporadic fatal insomnia*, sFI). Aunque estos pacientes no eran portadores de la mutación del gen *PRNP*, el fenotipo clínico y anatomopatológico era indistinguible del de los pacientes con FFI. Además, en sus cerebros se encontró PrP^{Sc} de 19 kDa y al transmitir la enfermedad priónica al ratón que expresa un transgén híbrido humano-ratón de la PrP también se encontró PrP^{Sc} de 19 kDa. Estos resultados indican que el fenotipo de la enfermedad viene determinado por la conformación de la PrP^{Sc} y no por la secuencia de aminoácidos. La PrP^{Sc} actúa como una plantilla para la conversión de la PrP^{C} en una nueva PrP^{Sc}. Al pasar los priones a ratones que expresaban el transgén quimérico de PrP de criceto-ratón, el cambio en la conformación de PrP^{Sc} estuvo acompañado de la aparición de una cepa nueva de priones.

La barrera entre especies

Los estudios sobre la función de las estructuras primarias y terciarias de la PrP en la transmisión de la enfermedad priónica han proporcionado nuevos conocimientos sobre la patogenia de estas enfermedades. La secuencia de aminoácidos de la PrP codifica el tipo de prion, y éste obtiene su secuencia PrP^{Sc} del último mamífero por el que ha pasado. Así como la estructura primaria de la PrP es, probablemente, el determinante más importante, si no el único, de la estructura terciaria de la PrP^{C}, la PrP^{Sc} parece operar como una plantilla, determinando la estructura terciaria de las nuevas moléculas PrP^{Sc} a medida que éstas se forman a partir de la PrP^{C}. A su vez, la diversidad priónica parece depender de la conformación de la PrP^{Sc} y, por tanto, las diferentes cepas de prion parecen representar diferentes conformaciones de esta proteína priónica (PrP^{Sc}).

En general, la transmisión de una enfermedad priónica de una especie a otra no resulta eficaz, ya que no todos los animales inoculados intracerebralmente adquieren la enfermedad, y los que caen enfermos lo hacen tras un largo período de incubación que puede aproximarse a la esperanza de vida del animal. Esta "barrera de especie" de la transmisión guarda relación con el grado de homología entre la secuencia de aminoácidos de la PrP^{C} del hospedador inoculado y la de la PrP^{Sc} del prion que se inocula. La importancia de esta homología de secuencia entre la PrP del hospedador y del donante indica que la PrP^{C} interactúa directamente con la PrP^{Sc} en el proceso de conversión del prion.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades por priones esporádicas y hereditarias

Diferentes situaciones podrían explicar el inicio de la enfermedad esporádica por priones: 1) Una mutación somática podría ser la causa y así seguir una vía similar a la de las mutaciones en la línea germinativa en alguna enfermedad hereditaria. En tal situación el PrP^{Sc} mutante debe ser capaz de orientar su actividad hacia el PrP^{C} de tipo natural, lo cual se sabe que es factible en el caso de algunas mutaciones, pero lo es menos en otras. 2) Dentro del contexto de una población, se necesita que la barrera de activación que separa PrP^{C} de tipo natural, de PrP^{Sc}, podría cruzarse en muy contadas ocasiones. De esta manera, estarían a salvo casi todas las personas, en tanto se observaría ataque en el anciano, con una incidencia aproximada de un caso por millón de personas. 3) La PrP^{Sc} podría estar en niveles bajísimos en algunas células normales, donde realizaría alguna función importante aunque no identificada. Según hipótesis, el nivel de PrP^{Sc} en tales células tendría que ser lo bastante bajo como para no ser detectado por las biocuantificaciones. En algunos estados dismetabólicos disminuirían los mecanismos celulares para eliminar la PrP^{Sc} y de esta manera el índice de formación de esta proteína comenzaría a rebasar la capacidad de eliminación por parte de las células. El tercer mecanismo posible es atractivo porque sugiere que la PrP^{Sc} no es simplemente una proteína mal plegada, como lo proponen el primero y el segundo mecanismos, sino una molécula plegada alternativamente que posee una función.

Se han identificado más de 30 mutaciones diferentes que provocan sustituciones no conservadoras en el gen *PRNP* humano y que se segregan con las enfermedades priónicas humanas. Mutaciones de sentido erróneo y expansiones en la región de repetición del octapéptido del gen son responsables de las formas familiares de enfermedad priónica. Se han vinculado cinco mutaciones distintas del gen *PRNP* a la enfermedad priónica hereditaria.

Aunque dentro de una misma familia los fenotipos pueden variar de forma llamativa, fenotipos específicos tienden a asociarse con ciertas mutaciones. Con sustituciones en los codones 180, 183, 200, 208, 210 y 232 suele producirse un fenotipo clínicamente indistinguible de la forma esporádica típica de la CJD. Las sustituciones en los codones 102, 105, 117, 198 y 217 se asocian con la variante de enfermedad por priones denominada enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheincker. La secuencia humana normal de la PrP contiene cinco repeticiones de una secuencia de ocho aminoácidos. La inserción de dos a nueve repeticiones extra de octapéptidos frecuentemente se vincula con fenotipos muy variables, que oscilan entre una enfermedad indistinguible de la forma esporádica de la CJD, una enfermedad demenciante de avance lento de muchos años de duración.

Una mutación en el codón 178 que origina la sustitución de aspartato por asparagina produce insomnio familiar fatal si se codifica en el mismo alelo una metionina en el residuo polimórfico 129. La CJD típica se presenta cuando en la posición 129 del mismo alelo se codifica una valina.

Polimorfismos del gen PRNP humano

Los polimorfismos influyen en la predisposición a padecer formas esporádicas, hereditarias o infecciosas de las enfermedades priónicas. El polimorfismo metionina-valina de la posición 129 no sólo regula la edad de comienzo de algunas enfermedades hereditarias por priones sino que también determina su fenotipo clínico. El descubrimiento de que la homocigosidad en el codón 129 predispone a la sCJD apoya un modelo de producción de priones que depende de las interacciones de la PrP entre proteínas homólogas.

La sustitución del residuo básico lisina en la posición 218 en la PrP del ratón produjo la inhibición negativa-dominante de la réplica del prion en ratones transgénicos. Esta misma lisina en la posición 219 en la PrP humana se ha observado en 12% de la población japonesa, y tal grupo humano parece ser resistente a la prionopatía. También se observó una inhibición negativa-dominante de la réplica de priones al sustituir la arginina, residuo básico en posición 171; las ovejas con arginina son resistentes a los priones del *scrapie* (encefalopatía espongiforme ovina), pero son susceptibles a los priones de BSE que fueron inoculados por vía intracerebral.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades priónicas infecciosas

CJD yatrógena

La transmisión accidental de la CJD al ser humano ha sido descrita en el trasplante de córnea, la implantación de electrodos de electroencefalograma (EEG) contaminados y en algunos procedimientos quirúrgicos. Se han trasplantado córneas procedentes de donantes con CJD no manifiesta clínicamente a receptores sanos que han adquirido la CJD después de un prolongado período de incubación. Los mismos electrodos del electroencefalograma, mal esterilizados, que produjeron la CJD en dos pacientes jóvenes con epilepsia intratable, causaron la enfermedad a un chimpancé 18 meses después de habérselos implantado experimentalmente.

La inoculación accidental de priones a algunos pacientes durante los procedimientos quirúrgicos parece deberse al empleo de algunos instrumentos o aparatos en el área quirúrgica contaminados por haberse empleado al operar a algún paciente con CJD. Aunque la epidemiología de estos casos es muy significativa, no hay pruebas que puedan confirmar su origen.

Injertos de duramadre

Se han registrado más de 120 casos de CJD después de injertos de duramadre. Se piensa que todos los injertos procedían de un solo fabricante cuyos métodos de procesamiento no eran apropiados para inactivar los priones humanos. Un caso de CJD se produjo tras reparar una membrana timpánica con un injerto de pericardio.

Hormona del crecimiento humana y tratamiento con gonadotropina hipofisaria

Se ha contemplado la posibilidad de que la transmisión de la CJD se haya producido a partir de preparados de hormona del crecimiento humana (*human growth hormone*, hGH) obtenidos de hipófisis humanas, ya que se han producido más de 120 casos letales de enfermedad cerebelosa con demencia en pacientes de edades comprendidas entre los 10 y 41 años. Estos pacientes habían recibido cada dos a cuatro días inyecciones de hGH durante períodos de cuatro a 12 años. Si se supone que estos pacientes adquirieron la CJD por la inyección de preparados de hGH contaminados con priones, los posibles períodos de incubación habrían oscilado entre los cuatro y los 30 años. Aunque varias investigaciones defienden la eficacia de la inactivación de los priones en la hGH preparada a partir de hipófisis humanas mediante el uso de urea 6 *M*, parece dudoso que se haya

empleado este protocolo para purificar la hGH porque se cuenta con la hGH recombinante. Se han producido cuatro casos de CJD en mujeres que han sido tratadas con gonadotropina hipofisaria humana.

CJD variante

La aparición de la vCJD en zonas geográficas restringidas y la evolución cronológica de la enfermedad plantean la posibilidad de que los priones de la BSE se transmitan a seres humanos, por el consumo de carne contaminada. Se han detectado más de 140 casos de la vCJD y de ellos más de 90% en Inglaterra. El número de tales casos es aún pequeño, de manera que resulta imposible saber si estamos ante el comienzo de una epidemia de la enfermedad por priones en Europa, similar a la observada con BSE y kuru, o si el número de casos de la vCJD seguirá siendo pequeño. Lo que se sabe es que la carne contaminada por priones no debe ser consumida por humanos.

Las pruebas de mayor peso de que la vCJD es causada por priones de BSE se lograron en experimentos hechos en ratones que expresaron el transgén PrP bovino. Los priones de la BSE y la vCJD fueron transmitidos eficazmente a dichos ratones transgénicos y en lapsos similares de incubación. A diferencia de los priones de sCJD, los de la vCJD no transmitieron eficientemente la enfermedad a ratones que expresaron un transgén quimérico PrP humano-murino. Estudios anteriores con ratones no transgénicos sugirieron que la vCJD y la BSE podrían provenir del mismo origen porque ambos inóculos transmitieron enfermedad con períodos similares de incubación, aunque muy largos.

Los esfuerzos por identificar el origen de los priones de la BSE y la vCJD han dependido de estudios de paso o transferencia de partículas en ratones, algunos de los cuales se han descrito en párrafos anteriores, y también estudios sobre la conformación y la glucosilación de PrP^{Sc}. Una situación sugiere que se seleccionó una conformación particular de PrP^{Sc} bovina para obtener resistencia al calor durante el proceso de extracción de grasas y elaboración de harina de carne y huesos, y después se le seleccionó de nuevo múltiples veces al sacrificar ganado infectado por haber ingerido harina de carne y huesos (*meat and bone meal*, MBM) contaminados por priones y así elaborar nueva harina de ese tipo con los restos de las reses sacrificadas.

Neurohistopatología

Es frecuente que los cerebros de los pacientes con CJD no presenten anomalías reconocibles macroscópicamente. Los pacientes que sobreviven varios años presentan un grado variable de atrofia cerebral.

Con el microscopio óptico, las características anatomopatológicas de la CJD son degeneración espongiforme y gliosis astrocítica. La falta, en la CJD y en otras enfermedades priónicas, de una reacción inflamatoria constituye una importante característica anatomopatológica de estos trastornos degenerativos. La degeneración espongiforme se caracteriza por la presencia en el neurópilo, entre los cuerpos neuronales, de abundantes vacuolas de 1 a 5 μm. En general, los

cambios espongiformes se producen en la corteza cerebral, el putamen, el núcleo caudado, el tálamo y la capa molecular del cerebelo. La gliosis astrocítica es una manifestación constante, aunque inespecífica, de las enfermedades por priones. En los cerebros infectados por priones de la CJD se observa una proliferación difusa de los astrocitos fibrosos por toda la sustancia gris cerebral. Los procesos de los astrocitos rellenos de filamentos gliales forman redes extensas.

Se han encontrado placas de amiloide aproximadamente en 10% de todos los casos de CJD. Los priones purificados de la CJD procedentes de seres humanos y animales muestran las características ultraestructurales e histoquímicas del amiloide cuando se tratan con detergentes durante una proteólisis limitada. En la primera transmisión a animales desde casos de CJD en japoneses, se han encontrado placas de amiloide en el cerebro de ratones. Estas placas se tiñen con antisueros dirigidos contra la proteína priónica.

Las placas de amiloide de la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheincker (GSS) son morfológicamente distintas de las que se ven en el kuru o la encefalopatía espongiforme ovina. Las placas de la enfermedad de GSS constan de un núcleo denso central de amiloide rodeado de pequeños glóbulos de amiloide. Ultraestructuralmente, están formados por una red fibrilar radiante de fibrillas de amiloide que presentan pocos o ningún signo de degeneración neurítica. Las placas pueden aparecer distribuidas por todo el cerebro, pero se encuentran con mayor frecuencia en el cerebelo. Suelen localizarse próximas a los vasos sanguíneos. En algunos casos de enfermedad de GSS se ha producido una angiopatía congófila.

En la variante de la CJD (vCJD), un dato característico es la presencia de "placas floridas". Estas placas están formadas por un núcleo central de amiloide de PrP rodeado de vacuolas, con una distribución que recuerda a los pétalos de una flor.

Manifestaciones clínicas

Cerca de 33% de los pacientes con CJD padecen síntomas prodrómicos inespecíficos, como fatiga, trastornos del sueño, pérdida de peso, cefalalgia, malestar y dolor mal definido. La mayoría de los pacientes con CJD presenta déficit de su función cortical. Estos déficit suelen avanzar casi siempre en un plazo de semanas o meses hasta llegar a un estado de demencia profunda caracterizada por pérdida de memoria, alteración de la capacidad de juicio y un deterioro de casi todas las funciones intelectuales. Unos pocos pacientes presentan alteraciones visuales o marcha atáxica cerebelosa y descoordinación. Es habitual que los déficit cerebelosos vayan seguidos pronto de una demencia progresiva. Los síntomas visuales suelen comenzar con visión borrosa y disminución de la agudeza visual, seguidas rápidamente de demencia.

Otros síntomas y signos consisten en disfunción extrapiramidal que se manifiesta por rigidez, facies de máscara o movimientos coreoatetoides; signos piramidales (por lo general leves); crisis epilépticas (generalmente crisis motoras generalizadas) y, con menor frecuencia, hipoestesia; parálisis supranuclear de la mirada; atrofia óptica; y signos vegetativos, como cambios en el peso corporal, la temperatura, la sudación o la menstruación.

Mioclonías

La mayoría de los pacientes (alrededor de 90%) con CJD tiene mioclonías que aparecen en diferentes momentos de la enfermedad. A diferencia de otros movimientos involuntarios, las mioclonías persisten durante el sueño. Son frecuentes las mioclonías provocadas por un sobresalto, como por sonidos fuertes o luces brillantes. Es importante recordar que las mioclonías no son específicas ni exclusivas de la CJD. También pueden asociarse demencia y mioclonías en la enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's disease*, AD) (cap. 350), la encefalitis criptococócica (cap. 186) o la epilepsia mioclónica de la enfermedad de Unverricht-Lundborg (cap. 348).

Evolución clínica

En los casos publicados de transmisión accidental a humanos de la CJD, el comienzo de la enfermedad clínica fue precedido de un período de incubación de 1.5 a dos años. En otros casos se ha sugerido que los períodos de incubación han llegado hasta los 30 años. La mayoría de los pacientes con CJD vive un promedio de seis a 12 meses después del comienzo de los signos y síntomas clínicos, aunque algunas personas sobreviven hasta cinco años.

Diagnóstico

La asociación de demencia, mioclonías y brotes periódicos en el EEG, en un paciente afebril de 60 años de edad, por lo general indica que se trata de CJD. En la CJD las anomalías clínicas quedan confinadas al SNC. La presencia de fiebre, aumento de la velocidad de sedimentación, leucocitosis en sangre o leucocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) deberían alertar al médico para que busque otra causa que explique la disfunción del SNC que sufre el paciente.

En ciertas formas hereditarias y transmitidas de la CJD hay variaciones del curso típico de la enfermedad. La CJD familiar tiene una edad promedio de comienzo más temprana que la CJD esporádica. En la enfermedad de GSS, la ataxia suele ser una manifestación destacada desde el principio, apareciendo la demencia en etapas más avanzadas del proceso. La enfermedad de GSS puede presentarse antes que la CJD (edad promedio, 43 años) y avanza normalmente de forma más lenta; la muerte suele sobrevenir en un plazo de cinco años. El insomnio familiar fatal se caracteriza por la presencia de insomnio y de disautonomía, apareciendo la demencia sólo en la fase terminal de la enfermedad. Se han identificado algunos raros casos esporádicos. La vCJD tiene un curso clínico inhabitual, con unos pródromos intensamente psiquiátricos y alucinaciones visuales y ataxia precoz, mientras que la demencia franca suele producirse en fases avanzadas.

Diagnóstico diferencial

Muchos procesos pueden simular una CJD. La enfermedad de Alzheimer se puede acompañar de mioclonías, pero se distinguen fácilmente por su curso prolongado y la ausencia de disfunción motora y visual.

Las vasculitis intracraneales (cap. 306) pueden producir casi todos los síntomas y signos de la CJD, algunas veces sin manifestaciones generales. Las mioclonías son excepcionales en las vasculitis

cerebrales, pero la presencia de crisis epilépticas focales puede crear confusión; además, las mioclonías suelen faltar en las primeras fases de la CJD. El avance escalonado de los déficit, la presencia de cefalalgia intensa, las anomalías del LCR, y las alteraciones focales en las imágenes por resonancia magnética (MRI) y en la angiografía apuntan todas hacia una vasculitis.

La neurosífilis (cap. 153) puede presentarse con demencia y mioclonías que avanzan con relativa rapidez, pero es fácilmente distinguible de la CJD por el examen del LCR, al igual que ocurre en la meningoencefalitis criptococócica. Un tumor intracraneal difuso (gliomatosis cerebral; cap. 358) puede confundirse ocasionalmente con la CJD. En casos raros de tumores del SNC, los estudios de neuroimagen son normales y no hay signos de hipertensión intracraneal; sin embargo, las proteínas del LCR suelen estar altas. Las leucodistrofias de comienzo en la edad adulta (ceroidolipofucsinosis; cap. 350) y la epilepsia mioclónica con cuerpos de Lafora (cap. 348) pueden concurrir con demencia, mioclonías y ataxia; pero su evolución menos aguda y la presencia destacada de crisis epilépticas permite distinguirlas de la CJD. Diversas enfermedades que pueden simular CJD son fáciles de diferenciar si se observa el contexto clínico en el que aparecen. Entre estas enfermedades se encuentran la encefalopatía anóxica, la panencefalitis esclerosante subaguda, la panencefalitis rubeólica progresiva, la encefalitis por herpes simple (en hospedadores inmunodeprimidos), la demencia de la diálisis, la uremia y la encefalopatía por un cortocircuito entre la circulación porta y la generalizada. Cuando la CJD comienza de forma atípica puede, durante un tiempo, parecerse a otros trastornos, como la enfermedad de Parkinson, la parálisis supranuclear progresiva (cap. 351) o la leucoencefalopatía multifocal progresiva (cap. 360).

La intoxicación por ciertos fármacos, ante todo por litio y bismuto, puede producir encefalopatía y mioclonías. El raro trastorno denominado encefalopatía de Hashimoto, que se manifiesta por una encefalopatía subaguda progresiva con mioclonías y complejos periódicos trifásicos en el EEG, debería excluirse siempre en todos los casos en los que se sospeche una CJD. Esta encefalopatía se diagnostica por la presencia de títulos altos en sangre de anticuerpos antitiroglobulina o antiperoxidasa tiroidea (antimicrosómicos), y mejora con el tratamiento con glucocorticoides. A diferencia de la CJD, en la encefalopatía de Hashimoto por lo común se producen fluctuaciones del estado del paciente.

El complejo demencia-SIDA (cap. 173) algunas veces puede parecerse a la CJD en su comienzo, sus primeras fases, los signos físicos, el resultado de la tomografía computadorizada (CT) y la ausencia de anomalías en el examen habitual del LCR. Los escasos pacientes que no presentan manifestaciones de inmunodeficiencia diseminada (<10%) deben ser interrogados sobre posibles factores de riesgo y se les deben medir en suero los anticuerpos frente al virus de inmunodeficiencia humana.

Estudios de laboratorio

Los únicos métodos específicos para diagnosticar CJD y otras prionopatías de humanos son los de medición de la PrP^{Sc}. El procedimiento más utilizado consiste en una proteólisis limitada que genera

PrP 27-30, detectada por inmunoanálisis después de desnaturalización. El inmunoanálisis que depende de la conformación (*conformation-dependent immunoassay,* CDI) se basa en epítopos inmunorreactivos que se expresan en la PrP^{C}, pero ocultos en la PrP^{Sc}. El CDI es extraordinariamente sensible y cuantitativo y posiblemente tendrá una aplicación más amplia en la detección *post mortem* y *ante mortem* de los priones. En los seres humanos, el diagnóstico de CJD puede corroborarse por biopsia del encéfalo si se detecta la PrP^{Sc}. Si no se hace intento alguno de medir la PrP^{Sc} pero en la biopsia de encéfalo se identifica la constelación de cambios patológicos detectados con frecuencia en CJD, el diagnóstico en tal situación será razonablemente seguro (véase antes "Neurohistopatología" en este capítulo). La PrP^{Sc} no se distribuye uniformemente en todo el sistema nervioso central, por lo cual la ausencia aparente de la PrP^{Sc} en una muestra limitada, como la que se obtiene para biopsia, no descarta la existencia de una prionopatía. En la necropsia hay que tomar suficiente cantidad de tejido encefálico para inmunoanálisis de PrP^{Sc}, de preferencia por CDI y también el estudio inmunohistoquímico de cortes de tejido.

No se sabe si es posible crear un método *antemortem* que utilice CDI para detectar las formas de la PrP^{Sc} en sangre sensibles a proteasa. Otra posibilidad es elaborar una prueba de ese tipo basada en la formación de la PrP^{Sc} en músculo. Al parecer, la acumulación de la PrP^{Sc} se centra en los músculos de las patas traseras de ratones, pero es más extensa en cricetos. No se ha dilucidado la posibilidad de identificar los músculos de los seres humanos y de ganado de diversa índole, en los cuales se acumule siempre esta proteína priónica (PrP^{Sc}).

Para corroborar el diagnóstico de sCJD o una prionopatía familiar es necesario definir las secuencias del gen *PRNP*. La detección de la secuencia de dicho gen en estado natural permitirá el diagnóstico de sCJD si no hay antecedentes que sugieran exposición a un origen exógeno de los priones. La identificación de una mutación en la secuencia del gen *PRNP* que codifica una sustitución no conservadora de aminoácido, es un argumento en pro de una prionopatía familiar.

La CT puede resultar normal o mostrar atrofia cortical. La MRI puede mostrar, en las imágenes ponderadas en T2 o de difusión, un discreto aumento de la señal en los ganglios basales, pero este dato no es ni sensible ni específico de cara al diagnóstico.

El LCR es casi siempre normal, pero puede contener un ligero aumento de las proteínas. Aunque la proteína de estrés 14-3-3 está alta en la mayoría de los pacientes con CJD, un aumento similar de esta proteína se encuentra en la encefalitis por el virus del herpes simple, en la demencia multiinfarto y en los ictus. En la enfermedad de Alzheimer, la proteína 14-3-3 no suele estar alta. En el suero de algunos pacientes con CJD, la proteína S-100 está alta; pero al igual que en el caso de la 14-3-3, este aumento no es específico.

El EEG suele resultar útil en el diagnóstico de la CJD. En las primeras fases de la CJD, el EEG suele resultar normal o sólo muestra una actividad theta dispersa. En la mayor parte de los casos avanzados aparecen descargas agudas repetitivas, de alto voltaje, trifásicas y polifásicas, aunque en muchos casos su presencia es transitoria. La presencia en estas descargas periódicas

estereotipadas, de menos de 200 ms de duración, que aparecen cada 1 o 2 s, hacen el diagnóstico de CJD muy probable. Estas descargas por lo general, aunque no siempre, simétricas, pueden tener mayor amplitud en un lado. A medida que la CJD avanza, los ritmos normales de fondo se fragmentan y se vuelven más lentos.

Asistencia a los pacientes con CJD

No cabe afirmar que la CJD sea contagiosa, pero una enfermedad es transmisible. Es pequeñísimo el peligro de inoculación accidental por aerosoles; sin embargo, cualquier técnica que genere dispersión de partículas diminutas en el aire, deberá practicarse en cabinas de bioseguridad certificada. En Estados Unidos los Centers for Disease Control and Prevention y los National Institutes of Health recomiendan seguir prácticas del nivel 2 de bioseguridad, equipo de contención e instalaciones especiales. El problema principal para atender a individuos con CJD es la infección inadvertida del personal asistencial por pinchazos de aguja o incisiones penetrantes. Nunca se ha corroborado la transmisión de los priones por el aire. Hay que descartar electrodos en aguja usados en electroencefalografía y electromiografía después de utilizarlos en estudios que se realicen a sujetos con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD).

No hay motivo para que los anatomopatólogos o los operarios del depósito de cadáveres se resistan a hacer necropsias de los pacientes cuyo diagnóstico era CJD. Las prácticas microbiológicas habituales que se han descrito, junto con ciertas recomendaciones específicas de desinfección, parecen precauciones suficientes para el tratamiento de los pacientes con CJD y para la manipulación de las muestras infectadas.

Desinfección de los priones de la CJD

Los priones son extremadamente resistentes a las técnicas habituales de inactivación, y no existe un acuerdo unánime sobre las condiciones óptimas de esterilización. Algunos investigadores recomiendan tratar los materiales contaminados con CJD una sola vez con NaOH 1 *N* a temperatura ambiente, pero nosotros creemos que este procedimiento puede ser apropiado para la esterilización. Para la esterilización de los priones se recomienda el autoclave a 132°C durante 5 h o el tratamiento con NaOH 2 *N* durante varias horas. El término "esterilización" implica la completa destrucción de los priones; cualquier capacidad infecciosa residual puede suponer un peligro.

Prevención y terapéutica

No se conoce un tratamiento eficaz para evitar o combatir la CJD. El dato de que las fenotiazinas y las acridinas inhibieron la formación de la PrP^{Sc} en células en cultivo fue el punto de partida de estudios de la quinacrina en enfermos de CJD. Se ha visto que este último fármaco disminuye el ritmo de deterioro en algunos pacientes, pero no ha logrado curar la enfermedad. En los ratones, los resultados de la administración de quinacrina son ambiguos: algunos investigadores señalan que el tratamiento es ineficaz, en tanto que otros indican que el fármaco en cuestión prolonga la vida de ratones infectados por priones, en comparación con animales no tratados.

A semejanza de las acridinas, se ha demostrado que los anticuerpos contra la PrP eliminan a la PrP^{Sc} de las células cultivadas. Como dato adicional, en los ratones estos anticuerpos, ya sea aplicados por inyección o producidos a partir de un transgén, evitan la prionopatía cuando se introducen priones por una vía periférica, como sería la inoculación intraperitoneal. Por desgracia, los anticuerpos fueron ineficaces en los ratones inoculados con priones por vía intracerebral. Algunos fármacos retrasan el comienzo de la enfermedad en animales inoculados por vía intracerebral con priones, si se administran en fechas cercanas a la de la inoculación.

El diseño de fármacos basado en estructuras, con el objetivo de inhibir en forma negativa-dominante la formación de priones, ha producido algunos compuestos promisorios. Se cuenta con algunos compuestos de quinacrina modificados, que son más potentes que el producto original. No se sabe aún si al mejorar la eficacia de las pequeñas moléculas se contará con métodos generales para obtener terapéuticas nuevas contra otras enfermedades neurodegenerativas, incluidas AD y la enfermedad de Parkinson, así como contra la esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS).

Declaración económica: SBP posee intereses financieros en InPro Biotechnology, Inc.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Alper T et al: Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? Nature 214:764, 1967 [PMID: 4963878]

Alpers MP: Kuru: Implications of its transmissibility for the interpretation of its changing epidemiological pattern, in *The Central Nervous System: Some Experimental Models of Neurological Diseases*, OT Bailey, DE Smith (eds). Baltimore, Williams and Wilkins, 1968, pp 234–251

Austin J, Sakai M: Disorder of glycogen and related molecules in the nervous system, in *Handbook of Clinical Neurology*, vol 27, PJ Vinken, GW Bruyn (eds). New York, American Elsevier, 1976, pp 169–219

Bellon A et al: Improved conformation-dependent immunoassay: Suitability for human prion detection with enhanced sensitivity. J Gen Virol 84:1921, 2003 [PMID: 12810888]

Bernoulli C et al: Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. Lancet 1:478, 1977 [PMID: 65575]

Bessen RA, Marsh RF: Distinct PrP properties suggest the molecular basis of strain variation in transmissible mink encephalopathy. J Virol 68:7859, 1994 [PMID: 7966576]

Bosque PJ et al: Prions in skeletal muscle. Proc Natl Acad Sci USA 99:3812, 2002 [PMID: 11904434]

Brown P et al: Sodium hydroxide decontamination of Creutzfeldt-Jakob disease virus. N Engl J Med 310:727, 1984 [PMID: 6422295]

Bruce ME, Dickinson AG: Biological evidence that the scrapie agent has an independent genome. J Gen Virol 68:79, 1987 [PMID: 3100717]

Bruce ME, Dickinson AG et al: Precise targeting of the pathology of the sialoglycoprotein, PrP, and vacuolar degeneration in mouse scrapie. Neurosci Lett 102:1, 1989 [PMID: 2550852]

Bruce ME, Dickinson AG et al: Transmissions to mice indicate that 'new variant'CJD is caused by the BSE agent. Nature 389:498, 1997 [PMID: 9333239]

Cathala F, Baron H: Clinical aspects of Creutzfeldt-Jakob disease, in *Prions—Novel Infectious Pathogens Causing Scrapie and Creutzfeldt-Jakob Disease*, SB Prusiner, MP McKinley (eds). Orlando, Academic Press, 1987, pp 467–509

Centers for Disease Control and Prevention: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts—Japan, January 1979–May 1996. MMWR 46:1066, 1997

Cochius JI et al: Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of human pituitary-derived gonadotrophin. Aust N Z J Med 20:592, 1990 [PMID: 2222355]

Cousens SN et al: Geographical distribution of cases of Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales 1970–84. J Neurol Neurosurg Psychiatry 53:459, 1990 [PMID: 2199610]

——— et al: Predicting the CJD epidemic in humans. Nature 385:197, 1997

DeArmond SJ, Ironside JW: Neuropathology of prion diseases, in *Prion Biology and Diseases*, SB Prusiner (ed). Cold Spring Harbor, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999, pp 585–652

DeArmond SJ, Ironside JW Prusiner SB: Prion diseases, in *Greenfield's Neuropathology*, 6th ed, P Lantos, D Graham (eds). London, Edward Arnold, 1997, pp 235–280

DeArmond SJ, Ironside JW et al: Changes in the localization of brain prion proteins during scrapie infection. Neurology 37:1271, 1987 [PMID: 3112607]

Dickinson AG et al: Identification of a gene which controls the incubation period of some strains of scrapie agent in mice. J Comp Pathol 78:293, 1968 [PMID: 4970191]

Doh-Ura K et al: Lysosomotropic agents and cysteine protease inhibitors inhibit scrapie-associated prion protein accumulation. J Virol 74:4894, 2000 [PMID: 10775631]

Duffy P et al: Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. N Engl J Med 290:692, 1974 [PMID: 4591849]

Fradkin JE et al: Creutzfeldt-Jakob disease in pituitary growth hormone recipients in the United States. JAMA 265:880, 1991 [PMID: 1992185]

Gajdusek DC: Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. Science 197:943, 1977 [PMID: 142303]

Gambetti P et al: Inherited prion diseases, in *Prion Biology and Diseases*, SB Prusiner (ed). Cold Spring Harbor, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999, pp 509–583

Gibbs CJ Jr et al: Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): Transmission to the chimpanzee. Science 161:388, 1968 [PMID: 5661299]

Gomori AJ et al: The ataxic form of Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 29:318, 1973 [PMID: 4582819]

Gordon WS: Advances in veterinary research. Vet Res 58:516, 1946

Gorman DG et al: Creutzfeldt-Jakob disease in a pathologist. Neurology 42:463, 1992 [PMID: 1736189]

Harris DA: *Prions: Molecular and Cellular Biology*. Wymondham, Norfolk, Horizon Scientific Press, 1999

Heppner FL et al: Prevention of scrapie pathogenesis by transgenic expression of anti-prion protein antibodies. Science 294:178, 2001 [PMID: 11546838]

Hill AF et al: The same prion strain causes vCJD and BSE. Nature 389:448, 1997 [PMID: 9333232]

Holman RC et al: Creutzfeldt-Jakob disease in the United States, 1979–1994: Using national mortality data to assess the possible occurrence of variant cases. Emerg Infect Dis 2:333, 1996 [PMID: 8969250]

Hsiao K et al: Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Sträussler syndrome. Nature 338:342, 1989 [PMID: 2564168]

Huang Z et al: Structures of prion proteins and conformational models for prion diseases, in *Prions Prions Prions*, SB Prusiner (ed). Berlin, Springer-Verlag, 1996, pp 49–67

James TL et al: Solution structure of a 142-residue recombinant prion protein corresponding to the infectious fragment of the scrapie isoform. Proc Natl Acad Sci USA 94:10086, 1997 [PMID: 9294167]

Johnson RT, Gibbs CJ Jr.: Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. N Engl J Med 339:1994, 1998 [PMID: 9869672]

Kirschbaum WR: *Jakob-Creutzfeldt Disease*. Amsterdam, Elsevier, 1968

Korth C et al: Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. Proc Natl Acad Sci USA 98:9836, 2001 [PMID: 11504948]

Levy RM et al: Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature. J Neurosurg 62:475, 1985 [PMID: 2983051]

Manuelidis E et al: Serial propagation of Creutzfeldt-Jakob disease in guinea pigs. Proc Natl Acad Sci USA 73:223, 1976 [PMID: 1108016]

Masters CL et al: Creutzfeldt-Jakob disease: Patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. Ann Neurol 5:177, 1978

Masters CL et al: Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Sträussler syndrome. Brain 104:559, 1981 [PMID: 6791762]

Mastrianni JA et al: Prion protein conformation in a patient with sporadic fatal insomnia. N Engl J Med 340:1630, 1999 [PMID: 10341275]

May BCH et al: Potent inhibition of scrapie prion replication in cultured cells by bis-acridines. Proc Natl Acad Sci USA 100:3416, 2003 [PMID: 12626750]

Nevin S et al: Subacute spongiform encephalopathy—a subacute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction (spongiform cerebral atrophy). Brain 83:519, 1960 [PMID: 13728615]

Palmer MS et al: Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Nature 352:340, 1991 [PMID: 1677164]

Parchi P et al: Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 39:767, 1996 [PMID: 8651649]

Peretz D et al: Antibodies inhibit prion propagation and clear cell cultures of prion infectivity. Nature 412:739, 2001 [PMID: 11507642]

Perrier V et al: Dominant-negative inhibition of prion replication in transgenic mice. Proc Natl Acad Sci. USA 99:13079, 2002 [PMID: 12271119]

Petersen RB et al: Analysis of the prion protein gene in thalamic dementia. Neurology 42:1859, 1992 [PMID: 1357593]

Poulter M et al: Inherited prion disease with 144 base pair gene insertion. 1. Genealogical and molecular studies. Brain 115:675, 1992 [PMID: 1352724]

Priola SA et al: Porphyrin and phthalocyanine antiscrapie compounds. Science 287:1503, 2000 [PMID: 10688802]

Prusiner SB: Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science 216:136, 1982 [PMID: 6801762]

Prusiner SB: Prions. Proc Natl Acad Sci USA 95:13363, 1998 [PMID: 9811807]

Prusiner SB (ed): *Prion Biology and Diseases*. Cold Spring Harbor, New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999

Prusiner SB (ed): *Prion Biology and Diseases*, 2nd ed. Cold Spring Harbor, New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2004

Prusiner SB et al: Scrapie prions aggregate to form amyloid-like birefringent rods. Cell 35:349, 1983 [PMID: 6418385]

Prusiner SB et al: Prions: Methods for assay, purification and characterization, in *Methods in Virology*, K. Maramorosch, H Koprowski (eds). New York, Academic Press, 1984, pp 293–345

Prusiner SB et al: Transmission of scrapie in hamsters. J Infect Dis 152:971, 1985 [PMID: 3930630]

Prusiner SB et al: Transgenetic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication. Cell 63:673, 1990 [PMID: 1977523]

Public Health Service: *Report on Human Growth Hormone and Creutzfeldt-Jakob Disease*. Public Health Service Interagency Coordinating Committee 1997, pp 1–11

Richardson JH, Barkley WE (eds): *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, and National Institutes of Health. Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 1988

Ridley RM, Baker HF: To what extent is strain variation evidence for an independent genome in the agent of the transmissible spongiform encephalopathies? Neurodegeneration 5:219, 1996 [PMID: 8910900]

Roos R et al: The clinical characteristics of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. Brain 96:1, 1973 [PMID: 4633062]

Safar J et al: Measuring prions causing bovine spongiform encephalopathy or chronic wasting disease by immunoassays and transgenic mice. Nat Biotechnol 20:1147, 2002 [PMID: 12389035]

Seipelt M et al: Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66:172, 1999 [PMID: 10071095]

Shibuya S et al: Codon 219 Lys allele of *PRNP* is not found in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 43:826, 1998 [PMID: 9629853]

Somerville RA et al: Biochemical typing of scrapie strains. Nature 386:564, 1997 [PMID: 9121579]

Tange RA et al: Progressive fatal dementia (Creutzfeldt-Jakob disease) in a patient who received homograft tissue for tympanic membrane closure. Eur Arch Otorhinolaryngol 247:199, 1989

Tateishi J et al: Experimental transmission of Creutzfeldt-Jakob disease and related diseases to rodents. Neurology 46:532, 1996 [PMID: 8614527]

Telling GC et al: Prion propagation in mice expressing human and chimeric PrP transgenes implicates the interaction of cellular PrP with another protein. Cell 83:79, 1995 [PMID: 7553876]

Telling GC et al: Evidence for the conformation of the pathologic isoform of the prion protein enciphering and propagating prion diversity. Science 274:2079, 1996. [PMID: 8953038]

Will RG et al: Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 47:575, 2000 [PMID: 10805327]

Will RG, Matthews WB: Evidence for case-to-case transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 45:235, 1982 [PMID: 7045290]

——— et al: Infectious and sporadic prion diseases, in *Prion Biology and Diseases*, SB Prusiner (ed). Cold Spring Harbor, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999, pp 465–507

Wille H et al: Structural studies of the scrapie prion protein by electron crystallography. Proc Natl Acad Sci USA 99:3563, 2002 [PMID: 11891310]

Zerr I et al: Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 43:32, 1998 [PMID: 9450766]

Zulianello L et al: Dominant negative inhibition of prion formation diminished by deletion mutagenesis of the prion protein. J Virol 74:4351, 2000 [PMID: 10756050]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

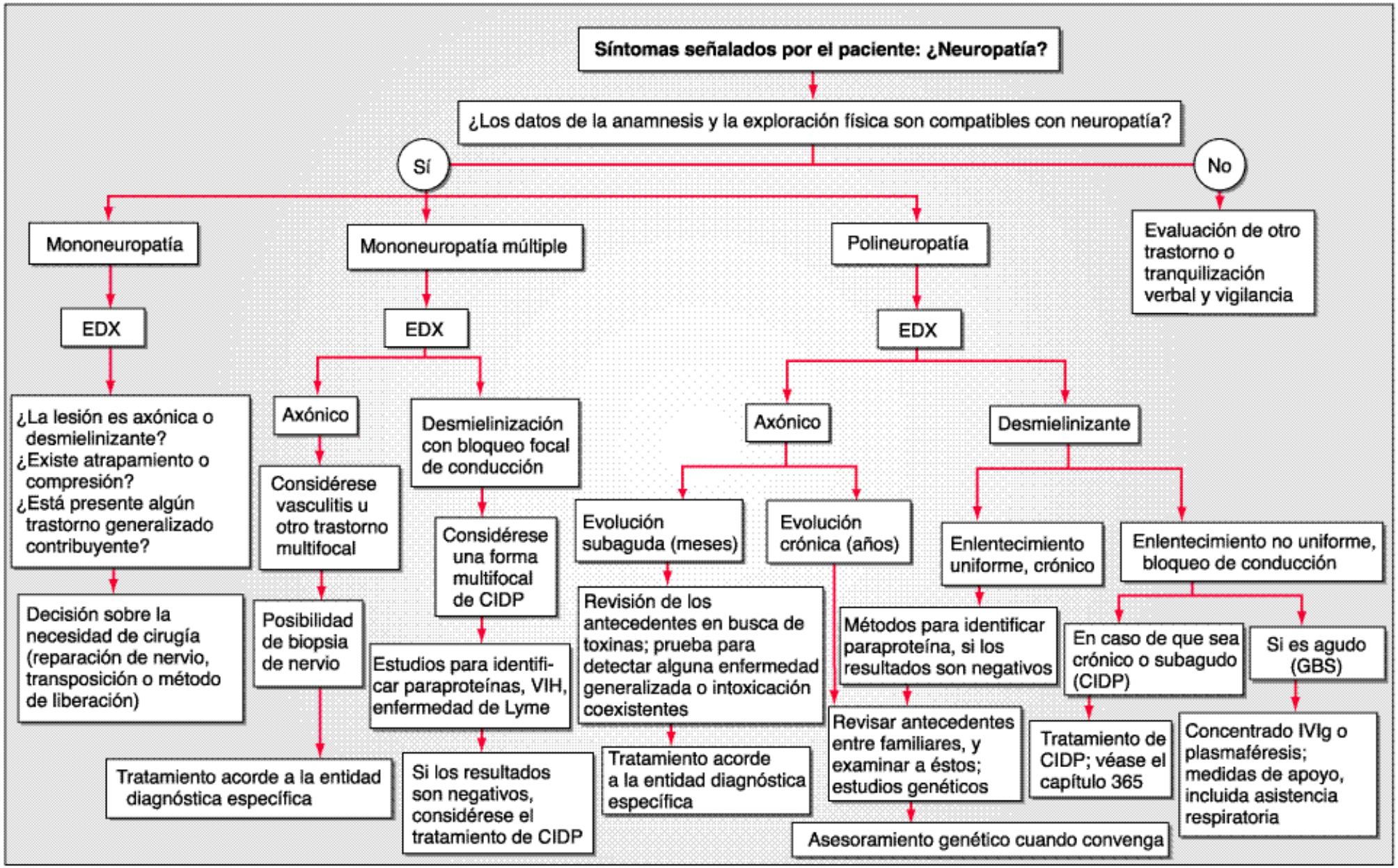
Estudio del paciente con neuropatía periférica: introducción

Neuropatía periférica es un nombre genérico con el cual se designa algún trastorno de nervios periféricos de cualquier causa; las manifestaciones clínicas de la neuropatía pueden ser tan diversas que es difícil para el médico saber por dónde empezar y hacia dónde dirigirse.

El método clínico y electrodiagnóstico (EDX) para la evaluación y el tratamiento de un trastorno neuropático se resume en la figura 363-1. El método EDX consiste en la exploración electrofisiológica del nervio y el músculo mediante estudios de la velocidad de conducción nerviosa y electromiografía. El estudio EDX forma parte de la evaluación de cualquier neuropatía y se considera una extensión de la exploración neurológica. Mediante este esquema (fig. 363-1), el médico determina en cada paciente la cronología, la distribución y la gravedad de la neuropatía, y establece si el cuadro representa una mononeuropatía, una mononeuropatía múltiple o una polineuropatía. A menudo esta distinción es obvia. Por lo general, la suma de la información clínica y la proporcionada por el estudio EDX permite reducir en gran medida las posibilidades diagnósticas diferenciales y las opciones terapéuticas.

FIGURA 363-1.




Síntomas señalados por el paciente: ¿Neuropatía?
¿Los datos de la anamnesis y la exploración física son compatibles con neuropatía?
Sí
No
Evaluación de otro trastorno o tranquilización verbal y vigilancia
Mononeuropatía
EDX
¿La lesión es axónica o desmielinizante?
¿Existe atrapamiento o compresión?
¿Está presente algún trastorno generalizado contribuyente?
Decisión sobre la necesidad de cirugía (reparación de nervio, transposición o método de liberación)
Mononeuropatía múltiple
EDX
Axónico
Considérese vasculitis u otro trastorno multifocal
Posibilidad de biopsia de nervio
Tratamiento acorde a la entidad diagnóstica específica
Desmielinización con bloqueo focal de conducción
Considérese una forma multifocal de CIDP
Estudios para identificar paraproteínas, VIH, enfermedad de Lyme
Si los resultados son negativos, considérese el tratamiento de CIDP
Polineuropatía
EDX
Axónico
Evolución subaguda (meses)
Revisión de los antecedentes en busca de toxinas; prueba para detectar alguna enfermedad generalizada o intoxicación coexistentes
Tratamiento acorde a la entidad diagnóstica específica
Evolución crónica (años)
Métodos para identificar paraproteína, si los resultados son negativos
Revisar antecedentes entre familiares, y examinar a éstos; estudios genéticos
Asesoramiento genético cuando convenga
Desmielinizante
Enlentecimiento uniforme, crónico
Enlentecimiento no uniforme, bloqueo de conducción
En caso de que sea crónico o subagudo (CIDP)
Tratamiento de CIDP; véase el capítulo 365
Si es agudo (GBS)
Concentrado IVIg o plasmaféresis; medidas de apoyo, incluida asistencia respiratoria

Algoritmo para la evaluación de neuropatías periféricas. CIPD, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; EDX, estudios electrodiagnósticos; GBS, síndrome de Guillain-Barré; IVIg, concentrado de inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin*). Si se desean datos del tratamiento y la asistencia, consúltense los apartados importantes del presente capítulo o de los dos siguientes, que tratan de las neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios o regidas genéticamente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mononeuropatía

El término *mononeuropatía* hace referencia a la afección focal de un único tronco nervioso e implica, por tanto, una causa local. Las causas más habituales son los traumatismos directos, la compresión y el atrapamiento. Las neuropatías cubitales, producidas por una lesión en el surco o el túnel cubital, y la neuropatía del nervio mediano, por compresión en el túnel carpiano, constituyen la mayor parte de las mononeuropatías que se observan en la práctica clínica. Estos cuadros se describen más adelante y en el cuadro 363-1 se señalan otras mononeuropatías frecuentes. La exploración EDX forma parte de la evaluación de las mononeuropatías, ante todo para juzgar la naturaleza de la lesión focal (degeneración desmielinizante o axonal) y, en las mononeuropatías graves, definir si hay fibras nerviosas que se mantienen en continuidad.

Cuadro 363-1. Algunas mononeuropatías frecuentes

Nervio	Origen[a]	Músculos inervados	Localización habitual de la lesión	Manifestaciones clínicas	Comentarios
EXTREMIDAD SUPERIOR					
Supraescapular	C5, C6	Supraespinoso Infraespinoso	Escotadura supraescapular del omóplato	Debilidad en la rotación lateral del húmero	Sin déficit sensorial
Dorsal largo	C5-C7	Serrato mayor	Variable	Escápula alada	Sin déficit sensorial
Axilar	C5, C6	Deltoides, redondo menor	Próxima a la articulación del hombro	Debilidad en la abducción del hombro; atrofia del hombro	Déficit sensorial similar al de la lesión de la raíz dorsal de C5 (véanse figs. 22-2 y 22-3)

Radial	C5-T1	Tríceps, supinador largo, radiales externos, extensor común de los dedos de la mano y extensores del pulgar	Surco espiral del húmero	Mano péndula obvia, además, parálisis del extensor común de los dedos de la mano y extensores del pulgar	Parálisis del "sábado en la noche" (compresión aguda) como causa frecuente
Rama interósea posterior	C7, C8	Extensor común de los dedos de la mano y extensores del pulgar	Borde del supinador corto debajo del codo	Dedo péndulo; preservación relativa de la muñeca	Sin déficit sensorial
Cubital	C8, T1	Cubital anterior, flexores de los dedos cuarto y quinto, y la mayor parte de los músculos intrínsecos de la mano	Surco cubital en el codo	Debilidad en la aducción y abducción de los dedos, y en la aducción del pulgar (véase el texto); atrofia de músculos interóseos, "mano en garra"	Puede tener carácter agudo o gradual; los síntomas y signos sensoriales son característicos (figs. 22-2 y 22-3); véase también el texto
			Túnel cubital	Las mismas que en el caso anterior	A menudo, dolor en la parte medial proximal del antebrazo (túnel cubital)
			Base medial de la palma	Únicamente los músculos intrínsecos de la mano, atrofia de los interóseos	Sin déficit sensorial
Mediano	C6-T1	Abductor corto del pulgar; los músculos más proximales comprenden el pronador cuadrado; el flexor común superficial de los dedos y el flexor largo	Túnel carpiano	Síntomas sensoriales característicos y déficit e incapacidad para realizar un círculo con el pulgar y el índice	Déficit sensorial como el de las figuras 22-2 y 22-3 (véase el texto); denominado síndrome del túnel carpiano

		propio del pulgar			
Rama interósea anterior	C7-T1	Flexor largo propio del pulgar y flexor profundo de los dedos	Rama interósea anterior por debajo del codo	Debilidad al pellizcar: dolor en la parte volar del antebrazo	Sin déficit sensorial
EXTREMIDAD INFERIOR					
Crural	L2-L4	Psoas ilíaco (flexor de la cadera) y cuadríceps crural (extensor de la rodilla)	Proximal al ligamento inguinal	Rodilla doblada; ausencia de reflejo rotuliano; debilidad en los músculos de la cara anterior del muslo, con atrofia	Relación con diabetes mellitus; alteraciones sensoriales como las incluidas en la figura 22-2
Rama femoral del femorocutáneo	L2, L3	Ninguno	Ligamento inguinal	Hiperpatía disestésica en la parte lateral del muslo	Conocida como meralgia parestésica
Obturador	L3, L4	Aductores del muslo	Intrapélvica o en el pubis	Debilidad en la aducción de la cadera	Déficit sensorial en la parte medial del muslo
Ciático	L4-S3	Músculos de la parte posterior del muslo, abductor de la cadera y todos los músculos por debajo de la rodilla	En las proximidades de la escotadura ciática	Debilidad intensa en la parte inferior de la pierna y la cara posterior del muslo; pie bailante; incapacidad grave	Poco frecuente excepto por heridas de guerra; algunas veces por aplicación de inyecciones mal dirigidas
Tibial posterior	L5-S2	Músculos de la pantorrilla (en la porción proximal), flexores de los dedos del pie y otros músculos intrínsecos del pie	Túnel tarsiano, en las proximidades del maléolo interno	Dolor y entumecimiento en la planta del pie, debilidad de los flexores de los dedos del pie	Conocido como síndrome del túnel tarsiano (véase el texto)

Ciático poplíteo externo	L4-S1	Flexores dorsales de los dedos del pie, eversores del pie	En el cuello del peroné	Pie péndulo y debilidad en la eversión del pie	El déficit sensorial es similar en su distribución a las raíces sensoriales L5, S1

[a] Segmentos raquídeos.

En ausencia de antecedentes de traumatismo en el tronco nervioso, los factores que aconsejan el tratamiento conservador de una mononeuropatía son el inicio súbito, la ausencia de déficit motor, la escasez o ausencia de alteraciones sensoriales (aunque el paciente pueda presentar dolor y síntomas de tipo sensorial), y la inexistencia de degeneración axonal mediante criterios EDX. Los factores que indican la aplicación de medidas activas, como la intervención quirúrgica, son la cronicidad y el empeoramiento del déficit neurológico en la exploración, ante todo si las alteraciones motoras y el estudio EDX sugieren que la lesión ha dado lugar a una degeneración walleriana.

Neuropatía cubital

La parálisis cubital completa produce una deformidad característica de "mano en garra", debida a la atrofia y debilidad de muchos de los pequeños músculos de la mano y a la hiperextensión de los dedos en las articulaciones metacarpofalángicas con flexión de las articulaciones interfalángicas. La deformidad por flexión es más pronunciada en los dedos cuarto y quinto. Existe déficit sensorial en el quinto dedo, la parte cubital del cuarto dedo y el borde cubital de la palma de la mano. La localización superficial del nervio en el codo hace que ésta sea una localización frecuente de la parálisis por presión. El nervio cubital también puede quedar atrapado inmediatamente distal al codo, en el túnel cubital formado por el arco aponeurótico que une las dos cabezas del músculo cubital anterior. La presión prolongada en la base de la palma, como ocurre al utilizar herramientas manuales o al montar en bicicleta, puede lesionar la rama palmar profunda del nervio cubital, causando debilidad de los pequeños músculos de la mano, aunque sin déficit sensorial (cuadro 363-1). El tratamiento de la neuropatía cubital depende del momento, el sitio y la gravedad de la lesión focal que causó el daño. La compresión del nervio dentro del túnel cubital puede tratarse con liberación quirúrgica, en tanto que la lesión de este tronco en el surco epitrócleo-olecraniano se trata con medidas conservadoras, con acojinamiento protector o por medios quirúrgicos, por una técnica de transposición anterior.

Síndrome del túnel carpiano

El nervio mediano en el túnel carpiano está situado en las proximidades de nueve tendones. El atrapamiento del nervio en la muñeca (*síndrome del túnel carpiano*) puede ser secundario a un uso excesivo de la muñeca, a tenosinovitis con artritis o a infiltración local, por ejemplo, por engrosamiento del tejido conjuntivo, como en la acromegalia, por depósito del amiloide o por una mucopolisacaridosis. Otras enfermedades generalizadas vinculadas a una elevación de la incidencia del síndrome del túnel carpiano son el hipotiroidismo, la artritis reumatoide y la diabetes mellitus, aunque las enfermedades subyacentes son responsables de sólo una pequeña proporción de los

casos. Los síntomas principales del síndrome del túnel carpiano consisten en parestesias nocturnas en los dedos pulgar, índice y medio. Al empeorar el cuadro, en estos mismos territorios se produce entumecimiento demostrable por falta de sensibilidad a los pinchazos y, al final, debilidad y atrofia del músculo abductor corto del pulgar (eminencia tenar). El tratamiento principal del síndrome del túnel carpiano es la sección quirúrgica del ligamento del carpo para liberar el atrapamiento.

Síndrome del túnel del tarso

La porción distal del nervio tibial, junto con varios tendones y la arteria tibial posterior, atraviesan el túnel del tarso justo por detrás del maléolo interno. Debido a su localización superficial, la porción distal del nervio tibial puede sufrir compresión o traumatismos directos. Entre las causas de este síndrome cabe citar los esguinces y las fracturas del tobillo, el calzado mal ajustado, la fibrosis postraumática, los quistes o los gangliones adyacentes al nervio, la artritis y la tenosinovitis. Los síntomas característicos son dolor en el tobillo y en la planta del pie con parestesias, ante todo al caminar. En la exploración, el tronco del nervio tibial situado en el túnel del tarso suele ser doloroso con la palpación, suele existir un déficit sensorial en la planta del pie y a veces se observa debilidad de los músculos flexoplantares de los dedos del pie. Son útiles para establecer el diagnóstico el estudio EDX y el bloqueo nervioso con un anestésico local. El tratamiento definitivo consiste en una descompresión quirúrgica extensa del nervio tibial en el túnel del tarso. El síndrome del túnel del tarso se asemeja en su fisiopatogenia y tratamiento al del túnel del carpo, pero es mucho menos frecuente (cuadro 363-1).

Mononeuropatía de pares craneales

La mononeuropatía de un solo par craneal es un tema muy amplio, que se expone por separado en el capítulo 355.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Polineuropatía

El cuadro típico de la polineuropatía es el que se observa en los procesos neuropáticos tóxicos o metabólicos adquiridos. Los primeros síntomas suelen ser sensoriales y consisten en sensación de hormigueo, quemazón, pinchazos o disestesias en banda en los talones o las puntas de los dedos de los pies, o bien de forma generalizada en las plantas (cap. 22). Los síntomas y signos suelen ser simétricos y graduales en sentido distal y llegan a surgir antes de los signos motores o sensoriales objetivos.

Al evolucionar el trastorno, las disestesias se diseminan hacia la parte inferior de las piernas. Suele producirse un déficit pansensorial en ambos pies, pérdida de reflejos aquíleos y debilidad de la flexión dorsal de los dedos de los pies, más intensa en el dedo gordo. En algunos casos, el proceso se inicia con síntomas de debilidad en los pies, sin síntomas sensoriales subjetivos. Al agravarse el proceso, el déficit sensorial se desplaza progresivamente en dirección centrípeta en forma de "calcetín", y el paciente puede sentir entumecimiento o "acartonamiento" de los pies, o puede referir una "sensación como si estuviera caminando sobre muñones". Los pacientes tienen dificultades para caminar sobre los talones durante la exploración y pueden golpear con los pies al hacerlo. Luego desaparece el reflejo rotuliano y se hace más evidente el pie péndulo. Cuando el déficit sensorial ha alcanzado la parte superior de la espinilla, suelen apreciarse disestesias en las puntas de los dedos de las manos. El grado de dolor espontáneo es variable, aunque suele ser considerable. Los estímulos de baja intensidad en zonas hipoestésicas, una vez percibidos, pueden resultar extremadamente molestos (*hiperpatía*). La inestabilidad de la marcha puede ser desproporcionada con respecto a la debilidad muscular debido al déficit propioceptivo.

El agravamiento de los síntomas es más intenso en las piernas que en los brazos, y sigue una dirección centrípeta,

de forma simétrica, con déficit pansensorial, arreflexia y atrofia muscular; la debilidad motora suele ser mayor en los músculos extensores que en los grupos musculares flexores correspondientes. Cuando el trastorno sensorial alcanza los codos y la parte media del muslo, por lo general se puede demostrar la presencia de una zona de hipoestesia con forma en tienda de campaña en la parte inferior del abdomen. Luego dicha zona aumenta de tamaño, y el vértice se extiende en sentido rostral hacia el esternón a medida que empeora el cuadro neuropático. Para entonces, los pacientes por lo común no pueden permanecer de pie ni caminar, ni coger objetos con las manos.

En conjunto, las fibras nerviosas se afectan en relación con la longitud del axón, con independencia de la raíz o distribución del tronco nervioso; por ello, es apropiado el término de *guante y calcetín* para describir el patrón de déficit sensorial. En general, el déficit motor también es gradual, distal y simétrico.

Aunque el término *polineuropatía* indica un proceso simétrico y diseminado, por lo común distal y gradual, las polineuropatías muestran un grado importante de diversidad debido a su extrema variabilidad en cuanto a velocidad de evolución, gravedad, mezcla de alteraciones sensoriales y motoras, y presencia o ausencia de síntomas positivos. Por ejemplo, las fases iniciales de la intoxicación por talio con un cuadro polineuropático sensorial intensamente disestésico y de carácter fulminante, junto con alopecia, tienen muy poca semejanza con un cuadro de inestabilidad progresiva y gradual de la marcha durante 40 años, y cuyas alteraciones principales consisten en pie péndulo, atrofia en la parte inferior de las piernas, pie cavo y déficit sensorial distal mínimo y asintomático, es decir, una polineuropatía hereditaria (cap. 364). Estos dos casos constituyen extremos casi opuestos en el espectro de las polineuropatías.

La clasificación de las neuropatías periféricas se ha hecho cada vez más compleja a medida que se ha incrementado la capacidad para discriminar nuevos subgrupos e identificar nuevas asociaciones con toxinas y enfermedades generalizadas. Las características más importantes de cada grupo principal de polineuropatías se resumen en el cuadro 363-2 y en los Tables 363-3, 363-4, 363-5, and 363-6 se presentan los aspectos fundamentales de polineuropatías específicas.

Cuadro 363-2. Tipos principales de polineuropatía

Tipo de polineuropatía	Evolución	Causas	Comentario
Axonal			
Aguda	Días a semanas	Porfiria	Véanse el cuadro 363-3; también, capítulo 337
		Intoxicaciones masivas (arsénico; inhalantes)	Véase el cuadro 363-4
		Síndrome de Guillain-Barré, forma axonal	Véase el capítulo 365
Subaguda	Semanas a meses	Principalmente, polineuropatías tóxicas o metabólicas; véanse los cuadros 363-3 y 363-4	El tratamiento implica la eliminación del tóxico o el tratamiento del cuadro generalizado asociado
Crónica	Meses a años	<5 años, considerar causas tóxicas y metabólicas; >5 años, considerar un proceso hereditario, también causas diabética y disproteinémica	Véanse los cuadros 363-3 y 363-4; también, capítulo 364 sobre neuropatías hereditarias
Desmielinizante			
Aguda	Días a semanas	Casi todas son la forma común del síndrome de Guillain-Barré; véase el capítulo 365	Posibilidades infrecuentes son la polineuritis diftérica y la intoxicación por hojas de *Rhamnus cathartica*
Subaguda	Semanas a meses	Ante todo la forma recidivante de la CIDP (véase el cap. 365)	Rara vez, las toxinas ya mencionadas además de la aurotioglucosa y el taxol (véase el cuadro 363-3)
Crónica	Meses a años	Muchas posibilidades, incluidas las neuropatías hereditarias; inflamatorias-autoinmunitarias; disproteinemias, otras neuropatías tóxicas y metabólicas	Véanse los capítulos 364 y 365; también los cuadros 363-3 y 363-4

Nota: CIDP, neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

Cuadro 363-3. Polineuropatía relacionada con enfermedades generalizadas

	Axonal[a]			Desmielinizante[a]					
Enfermedad generalizada (frecuencia)	**Aguda**	**Subaguda**	**Crónica**	**Aguda**	**Subaguda**	**Crónica**	**Afección sensorial o motora[b]**	**Autónoma[a]**	**Comentarios**
Diabetes mellitus (frecuente)	–	±	+	–	±	+	S, SM, rara vez M	± a +	Véase cuadro 363-5
Uremia (a veces)	±	+	+	–	–	–	SM	±	Controlable mediante diálisis; se puede curar si se hace un trasplante renal con éxito
Porfiria (3 tipos) (rara)	+	±	–	–	–	–	M o SM	± a +	Proximal con mayor frecuencia que distal, y puede producir déficit sensoriales proximales atípicos
Hipoglucemia (rara)	±	+	±	–	–	–	M	–	Por lo común con insulinoma; se afectan con mayor frecuencia los brazos que las piernas
Déficit vitamínico, excepto B_{12} (a veces)	–	+	+	–	–	–	SM	±	Afecta a la tiamina, piridoxina, folato, ácido pantoténico y, probablemente, a otros
Déficit de vitamina B_{12} (a veces)	–	±	+	–	–	–	S	–	Neuropatía eclipsada por la mielopatía

Enfermedad crítica (sepsis frecuente)	−	+	±	−	−	−	M > S	−	Pacientes graves con sepsis, a menudo con ventilación asistida
Hepatopatía crónica (a veces)	−	−	−	−	−	+	S o SM	−	Por lo común leve o subclínica
Cirrosis biliar primaria (rara)	−	±	+	−	−	−	S	−	Xantomas intraneurales; disestesias
Amiloidosis generalizada primaria (rara)	−	±	+	−	−	−	SM	+	También en la amiloidosis con mieloma o macroglobulinemia
Hipotiroidismo (raro)	−	−	−	−	±	+	S	−	Puede responder al tratamiento tiroideo sustitutivo
Neuropatía obstructiva crónica (rara)	−	±	+	−	−	−	S o SM	−	Insuficiencia pulmonar grave
Acromegalia (rara)	−	−	+	−	−	−	S	−	También es frecuente el síndrome del túnel del carpo
Malabsorción (esprue, enfermedad celíaca) (a veces)	−	±	+	−	−	−	S o SM	±	Base de una neuropatía poco clara: ¿déficit?



Carcinoma (sensorial) (raro)	−	+	+	−	−	−	S pura	−	Debido a neuropatía ganglionar; casi siempre, carcinoma pulmonar microcelular o de mama; paraneoplásico
Carcinoma (sensorial-motor) (a veces)	−	+	+	−	−	−	SM	±	Neuropatía axonal sensorimotora; casi siempre con carcinoma de pulmón
Carcinoma (tardío) (frecuente)	−	+	+	−	−	−	S > M	±	Leve, probablemente relacionado con pérdida de peso y caquexia
Carcinoma (desmielinizante) (a veces)	−	−	−	+	+	±	SM	−	Neuropatía desmielinizante aguda o recidivante
Infección por VIH (a veces)	−	±	+	−	−	−	S >> M	−	Últimas fases del SIDA; se producen otras neuropatías; véase texto
Enfermedad de Lyme (a veces)	−	±	+	−	−	−	S > M	−	Cuadro variable; véase texto
Linfoma, incluido el de Hodgkin (a veces)	−	+	+	+	+	±	Véase antes	±	Igual que los tipos carcinomatosos
Policitemia vera (rara)	−	±	+	−	−	−	S	−	También muchas manifestaciones del SNC, a menudo dolor lancinante en las piernas

Mieloma múltiple, tipo lítico (a veces)	−	±	+	−	−	−	S, M o SM	±	Neuropatía sintomática rara, neuropatía subclínica frecuente
Mieloma múltiple, osteoesclerótico[c] (a veces)	−	−	±	−	±	+	SM	−	Puede mostrar una grave disminución de la velocidad de conducción nerviosa
MGUS[d] (a veces):									
IgA	−	±	+	−	−	−	SM	−	IgM_k puede unirse a la glucoproteína vinculada a la mielina o a glucolípidos
IgG	−	±	+	−	−	−	SM	−	
IgM	−	−	−	−	±	+	SM o S	−	
Crioglobulinemia (rara)	−	±	+	−	−	−	SM	−	Puede presentarse como mononeuropatía múltiple

[a] +, habitual; ±, a veces; −, rara, o nunca.

[b] S, sensorial; M, motora; SM, sensorimotora.

[c] Algunos casos asociados con síndrome POEMS (*p*olineuropatía, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatía, proteínas *M* y alteraciones cutáneas [*skin changes*]; véase cap. 330).

[d] Gammapatía monoclonal de importancia indeterminada.

Cuadro 363-4. Polineuropatía relacionada con fármacos o toxinas ambientales

	Axonal[a]			Desmielinizante[a]						
	Aguda	**Subaguda**	**Crónica**	**Aguda**	**Subaguda**	**Crónica**	**Afección sensorial o motora[b]**	**Autónoma[a]**	**SNC[a]**	**Comentarios**
***FÁRMACOS*[c]**										
Amiodarona (antiarrítmico)	–	–	+	–	–	+	SM	–	–	Neuropatía dependiente de la dosis, reversible disminuyendo la dosis
Aurotioglucosa (antirreumático)	±	±	–	+	+	–	SM	–	–	Reacción indiosincrática, ¿mediación inmunitaria?
Cisplatino (antineoplásico)	–	+	+	–	–	–	S	–	–	Neuropatía sensorial grave, también ototoxicidad; depende de la dosis
Dapsona (preparado dermatológico que se usa, p. ej., en la lepra)	–	±	+	–	–	–	M	–	–	Neuropatía motora pura dependiente de la dosis

Disulfiram (antialcoholismo)	±	+	+	−	−	−	SM	−	±	Suele ocurrir tras meses de tratamiento
Estatinas (inhibidores de la reductasa de HMG-CoA)	−	±	+	−	−	−	S > M	−	−	Informes de casos para la mayoría de las estatinas
Fenilhidantoína (anticonvulsivo)	−	−	+	−	−	−	S > M	−	−	Tras 20-30 años de empleo de la fenilhidantoína
Hidralazina (antihipertensivo)	−	±	+	−	−	−	S > M	−	−	Antagonista de la piridoxina
Isoniazida	−	±	+	−	−	−	SM	±	−	Antagonista de la piridoxina; neurotóxica en acetiladores lentos
Metronidazol (antiprotozoario)	−	−	±	−	−	−	S o SM	−	+	Axonopatía distal central-periférica, dependiente de la dosis
Misonidazol (radiosensibilizante)	−	±	+	−	−	−	S o SM	−	+	La neurotoxicosis es el factor limitador

Nitrofurantoína (antiséptico urinario)	−	±	+	−	−	−	SM	−	−	Por lo general depende de la dosis total; la insuficiencia renal aumenta la toxicidad
Nucleósidos, análogos de los (ddC, ddI, d4T) (antirretrovíricos)	±	+	+	−	−	−	S >> M	−	?	Dependiente de la dosis; doloroso
Piridoxina (vitamina)	−	±	+	−	−	−	S	−	−	Se produce con gran consumo, >300 mg/día
Suramina (antineoplásico)	+	+	−	+	+	−	M > S	−	−	Relacionada con niveles séricos >350 μg/ml
Taxol (antineoplásico)	±	+	±	±	+	±	S > M	−	−	Relacionada con las dosis
Vincristina (antineoplásico)	−	+	+	−	−	−	S > M	−	−	Síntomas sensoriales habituales, más en las manos que en los pies; signos motores ominosos; obligan a interrumpir el tratamiento
TOXINAS										

Acrilamida (floculante, apelmazante)	−	±	+	−	−	−	S > M	±	+	Neuropatía de fibras largas; ataxia sensorial
Arsénico (herbicida, insecticida)	±	+	+	−	−	−	SM	±	±	Cambios cutáneos, líneas de Mees en las uñas; doloroso; efectos generalizados
Dicetona gamma, hexacarburos de (disolventes)	−	±	+	−	−	+	SM	±	+	Tumefacción neurofilamentosa de los axones; su utilización se está restringiendo
Diftérica, toxina	−	−	−	+	+	−	S M	−	−	Clínicamente, muy raro; se puede confundir con GBS
Inorgánico, plomo	−	−	+	−	−	−	M > S o M	−	±	Neuropatía motora selectiva con mano péndula llamativa
Organofosfatos	−	±	+	−	−	−	SM	−	+	También se afectan el encéfalo y la médula, esta última de modo irreversible

Talio (veneno de rata)	−	+	+	−	−	−	SM	−	+	También alopecia, líneas de Mees en las uñas; doloroso

[a] +, habitu al; ±, a veces; −, raro, o nunca.

[b] S, sensorial; M, motora; SM, sensorimotora.

[c] Los siguientes fármacos y tóxicos ambientales son también neurotóxicos, principalmente para el sistema nervioso periférico.

Fármacos: alopurinol, amitriptilina, cloranfenicol, colquicina, etambutol, flecainida, indometacina, litio, óxido nitroso, maleato de perhexilina, podofilina, cianato sódico, talidomida y L-triptófano.

Toxinas del ambiente: cloruro de alilo, *Rhamnus cathartica*, disulfuro de carbono, diglicoles (etileno o propileno), dimetilaminoproprionitrilo (DMAPN), óxido de etileno, mercurio metálico, metilbromuro, bifenilos policlorados, estireno, tricloroetileno y vacor.

Nota: SNC, sistema nervioso central; GBS, síndrome de Guillain-Barré; HMG-CoA, coenzima A de 3-hidroxi-3-metilglutaril.

Cuadro 363-5. Clasificación de las neuropatías diabéticas

Simétricas
1. Polineuropatía distal predominantemente sensorial:
a. Con afección predominante de fibras grandes
b. Mixta[a]
c. Con afección predominante de fibras pequeñas[a]
2. Neuropatía autonómica
3. Neuropatía motora proximal de evolución crónica[a,b]
Asimétricas

1. Neuropatía motora proximal aguda o subaguda[a,b]
2. Mononeuropatía craneal[b]
3. Neuropatía troncal[a,b]
4. Neuropatía por atrapamiento en las extremidades

[a] A menudo dolorosa.

[b] Es probable la recuperación parcial o completa.

Cuadro 363-6. Neuropatías sensoriales

		Tamaño de la fibra nerviosa afectada			
Causa o vínculo	**Evolución**	**Pequeña**	**Grande**	**Neuropatía**	**Comentario**
TÓXICO O FÁRMACOS					
Cisplatino (antineoplásico)	Sub/Crón	+	++	+	Dependiente de dosis
Piridoxina (vitamina, en megadosis)	Sub/Crón	+	++	+/−	Dependiente de dosis
Taxol (antineoplásico)	Agu/Sub	++	+	−	El NGF puede ser protector
ENFERMEDADES SISTEMÁTICAS					
Paraneoplásica	Sub	+	++	++	Casi siempre SCLC y de mama
Síndrome de Sjögren	Sub/Crón	+/−	+	++	Presentación variable
Disproteinemia (principalmente IgM_k)	Crón	+	++	−	Desmielinizante; puede unirse a MAG y otras glucoproteínas de mielina
IDIOPÁTICAS					

Neuronopatía sensorial aguda	Agu	+/−	++	++	Mala recuperación; déficit persistente
Neuropatía atáxica crónica	Crón	+/−	++	Probable	Progresión gradual
HEREDITARIA					
Muchas variedades (véase cap. 364)	Crón	Variable		Algunas	Progresiva

Abreviaturas: ++, la mayor parte; +, algunas; ±, a veces; Agu, aguda; Sub, subaguda; Crón, crónica; NGF, factor de crecimiento nervioso (*nerve growth factor*); MAG, glucoproteína vinculada a la mielina (*myelin-associated glycoprotein*); SCLC, carcinoma pulmonar microcítico (*small-cell lung carcinoma*).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana
a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mononeuropatía múltiple (neuropatía multifocal)

Este término hace referencia a la afección simultánea o secuencial de troncos nerviosos individuales no contiguos, de forma parcial o completa, con una evolución de días a años. Debido a que el proceso patológico subyacente a la mononeuropatía múltiple afecta a los nervios periféricos de una forma multifocal y aleatoria, a medida que empeora el proceso el déficit neurológico tiende a ser menos multifocal y sectorial y más confluente y simétrico. Por ello, algunos pacientes presentan al principio una neuropatía simétrica distal. Por tanto, es importante prestar atención al patrón de los síntomas iniciales a la hora de establecer un juicio diagnóstico según el cual una neuropatía concreta corresponde realmente a una mononeuropatía múltiple y no a una polineuropatía.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evaluación y diagnóstico de la polineuropatía y de la mononeuropatía múltiple

A menudo, los datos que permiten establecer el diagnóstico de neuropatías periféricas específicas se basan en acontecimientos que pasan inadvertidos o se olvidan fácilmente ocurridos semanas o meses antes del inicio de los síntomas. Se debe preguntar al paciente en relación con el padecimiento reciente de procesos víricos, la presencia de otros síntomas generalizados, la instauración de nuevos fármacos, la exposición a disolventes, pesticidas o metales pesados, la aparición de síntomas similares en familiares o compañeros de trabajo, el consumo de alcohol y la presencia de enfermedades preexistentes conocidas. También es útil preguntar a los pacientes si se sentirían bien en caso de que desaparecieran los síntomas neuropáticos, a fin de tener una idea sobre la presencia o ausencia de una enfermedad generalizada subyacente.

Es importante conocer cómo aparecieron los síntomas; incluso en las polineuropatías distales, los síntomas pueden aparecer en la planta de un solo pie varios días o una semana antes que en el otro pie, aunque por lo general el paciente describe un trastorno distal gradual que se desplaza de forma uniforme y simétrica en dirección centrípeta. Los síntomas que aparecen al principio en el territorio de distribución de los nervios digitales individuales, afectando únicamente a la mitad de un dedo al mismo tiempo y extendiéndose gradualmente hasta confluir, sugieren un proceso multifocal (mononeuropatía múltiple), como el que podría desarrollarse en relación con una vasculitis generalizada o a una crioglobulinemia.

La evolución de la neuropatía varía entre un rápido empeoramiento en unos pocos días y un proceso indolente que se extiende durante decenios. Las polineuropatías que presentan una evolución de avance lento durante más de cinco años son probablemente de origen genético, ante todo cuando las principales manifestaciones son atrofia y debilidad distales con escasos o nulos síntomas sensoriales. La polineuropatía diabética y las neuropatías paraproteinémicas avanzan de forma gradual en el transcurso de cinco a 10 años. Las degeneraciones axonales de origen tóxico o metabólico suelen evolucionar entre varias semanas y un año o más, mientras que la velocidad de evolución de las neuropatías desmielinizantes varía mucho, desde unos días en el síndrome de Guillain-Barré ([*Guillain-Barré syndrome*, GBS], cap. 365) hasta muchos años en otros procesos.

Las fluctuaciones importantes en la evolución de una neuropatía sugieren dos posibilidades: 1) formas recidivantes de neuropatía, y 2)exposiciones tóxicas repetidas. La fluctuación lenta de los

síntomas en un período de semanas o meses (que refleja alteraciones en la actividad neuropática) no debe ser confundida con la variación entre días o con las variaciones ondulantes diurnas de los síntomas. Estas últimas son frecuentes en todos los trastornos neuropáticos. Un ejemplo lo constituye el síndrome del túnel carpiano, en el que las disestesias pueden ser muy intensas por la noche y desaparecen durante el día.

La palpación de los troncos nerviosos para detectar algún abultamiento es una parte, con frecuencia olvidada, de la exploración neurológica. En las mononeuropatías se debe explorar manualmente toda la longitud del tronco nervioso para descartar la presencia de engrosamiento focal, un neurofibroma, puntos de hipersensibilidad o un fenómeno de Tinel (sensación de hormigueo en el territorio sensorial del nervio al golpear suavemente en el trayecto del tronco nervioso), y aparición de dolor al distender el tronco nervioso. En la neuritis por lepra es frecuente el engrosamiento fusiforme de los troncos nerviosos y en los casos de polineuropatía amiloide se puede identificar un aspecto en rosario de los troncos nerviosos. En las neuropatías hipertróficas determinadas genéticamente puede producirse un engrosamiento uniforme de todos los troncos nerviosos, a menudo hasta el calibre de un dedo meñique.

La mayor parte de las neuropatías afectan a las fibras de cualquier calibre, aunque a veces la lesión es selectiva para las fibras grandes o pequeñas. En las polineuropatías que afectan principalmente a las fibras pequeñas puede predominar la disminución de la sensibilidad térmica y a los pinchazos, a menudo con presencia de disestesias dolorosas con sensación urente, junto con disfunción autónoma y conservación relativa de la función motora, del equilibrio y de los reflejos tendinosos. Algunos casos de polineuropatía amiloidea y diabética distal se incluyen en esta categoría. Por lo contrario, la polineuropatía con afección de fibras de calibre grande se caracteriza por arreflexia, ataxia sensorial, déficit sensorial cutáneo relativamente leve (aun cuando las disestesias distales son comunes) y disfunción motora variable, aunque en ocasiones grave.

En los enfermos con polineuropatía o mononeuropatía múltiple el estudio sistemático debe incluir un recuento hemático completo, con velocidad de sedimentación eritrocítica, análisis de orina, radiografía de tórax o tomografía computadorizada (CT), medición de la glucemia posprandial y electroforesis de proteínas séricas. La realización de otras pruebas debe basarse en los resultados combinados obtenidos en la historia clínica, la exploración física y el examen electrodiagnóstico (fig. 363-1).

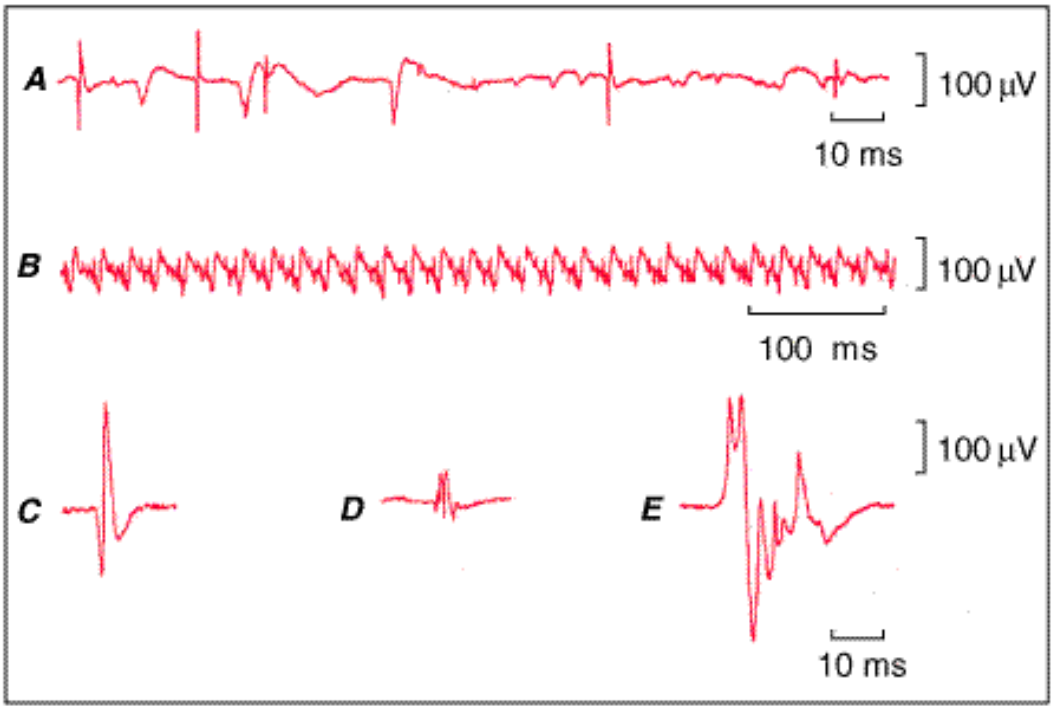
Electrodiagnóstico

Los estudios de esta índole (EDX) son parte esencial de la evaluación de neuropatías y de miopatías y trastornos de la unión neuromuscular. Por esto, son de máxima importancia para diferenciar entre las tres categorías de las enfermedades. Por lo común los EDX comprenden electromiografía (EMG) y estudios de conducción nerviosa (*nerve conduction study,* NCS). La primera técnica consiste en registrar los potenciales eléctricos generados por un electrodo de aguja en músculos, tanto en reposo como durante la contracción voluntaria de éstos. Los perfiles electromiográficos resultantes

se observan en una pantalla osciloscópica para análisis. El EMG suele ser más útil para diferenciar entre trastornos miopáticos y neuropáticos, y las variantes de cada tipo. Los problemas miopáticos se caracterizan por potenciales de acción muscular polifásicos, breves y pequeños, reclutados en número excesivo respecto de un grado particular de contracción voluntaria. También se observan otros perfiles característicos de anormalidades de músculos específicos como miotonía (descargas de alta frecuencia que surgen o desaparecen).

En cambio, los signos EMG en los trastornos neuropáticos corresponden a los de la desnervación de músculos. De manera específica, la desnervación se manifiesta por disminución del número de unidades motoras[1] activadas con el esfuerzo máximo para contraer el músculo, pero también una mayor velocidad de estimulación de las unidades motoras restantes. En la desnervación muscular antigua (meses o años), los potenciales de unidad motora se tornan grandes y polifásicos, lo cual se debe a la reinervación colateral de fibras musculares casi desnervadas por brotes axónicos que nacen de los axones motores que sobreviven. En resumen, cuando se destruyen los axones motores, los axones vecinos intactos se ocupan de inervar los dominios en fibras musculares. Los signos EMG que orientarían hacia la desnervación incluyen fibrilaciones (descargas no reguladas y aleatorias de fibras individuales de músculo desnervado), fasciculaciones (descargas espontáneas y aleatorias de unidades motoras, que en los estados crónicos pueden mostrar agrandamiento enorme y ser polifásicas), ondas en pico positivas y descargas complejas repetitivas (fig. 363-2).

FIGURA 363-2.

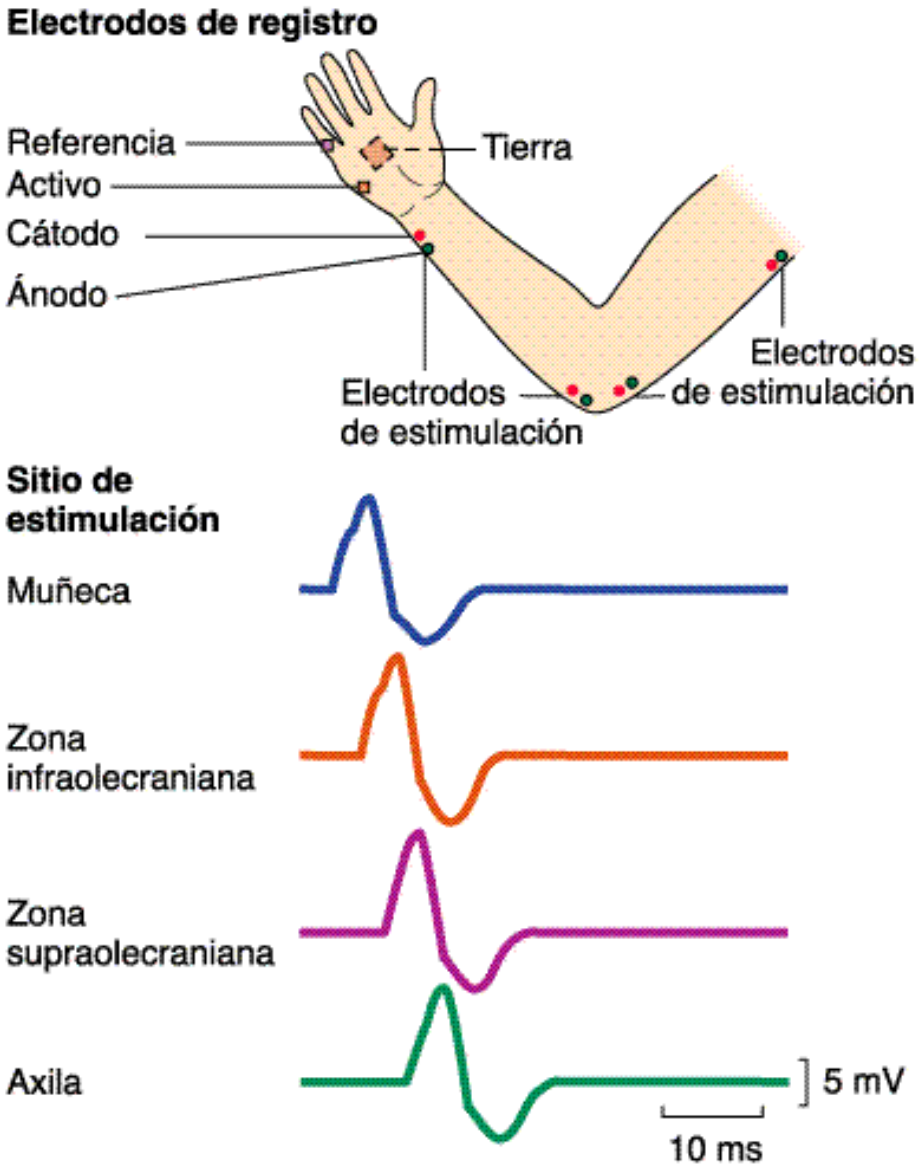


Actividad registrada durante el electromiograma. *A.* Potenciales de fibrilación espontánea y ondas positivas con picos. *B.* Descargas repetitivas complejas registradas en un músculo desnervado parcialmente, y en reposo. *C.* Potencial de acción de unidad motora, trifásica normal. *D.* Potencial de acción de unidad motora polifásica breve y pequeño, como el que suele observarse en los trastornos miopáticos. *E.* Potencial de acción de unidad motora polifásica de larga duración, como el observado en trastornos neuropáticos. (Por cortesía del *Prof. M.J. Aminoff.*)

[1]Una unidad motora es, por definición, una célula del asta anterior, su axón y las placas terminales y fibras nerviosas motoras que inerva. El número de fibras musculares de una unidad motora normal varía ampliamente, desde apenas 20 en un músculo extracelular hasta más de 1 500 en un músculo grande de la pierna (cap. 21, fig. 21-2).

Para realizar un estudio de conducción nerviosa se estimulan eléctricamente nervios motores o sensoriales en dos sitios o más, y se registra desde el músculo inervado (fig. 363-3) la actividad de los nervios motores, o bien desde otro sitio la de nervios sensoriales, en el tronco nervioso estimulado. A partir de los datos registrados se pueden conocer la velocidad de conducción y otras características informativas de las ondas registradas. Si se sospecha alguna alteración en la unión neuromuscular, cabe recurrir a otras técnicas más especializadas como serían la respuesta muscular a la estimulación repetitiva del nervio y EMG de una sola fibra. En algunas monografías recientes incluidas en el cuadro bibliográfico se señalan en detalle las diversas técnicas de electrodiagnóstico y su aplicación, uso e interpretación.

FIGURA 363-3.



Distribución de los electrodos para estudios de la conducción motora en el nervio cubital. Las respuestas se registran con el electrodo de superficie, desde el músculo aductor del meñique hasta la estimulación supramáxima del nervio en diversos sitios, como se muestra en la parte inferior de la figura. (Con autorización de *MJ Aminoff: Electromyography in Clinical Practice: Electrodiagnostic Aspects of Neuromuscular Disease, 3d ed. New York, Churchill Livingstone, 1998.*)

Por lo general, no es posible establecer una distinción entre trastornos axonales y desmielinizantes únicamente por la exploración física; a este fin, el análisis EDX es especialmente útil. Las características EDX de la desmielinizacion son la disminución de la velocidad de conducción nerviosa (*nerve conduction velocity*, NCV), la dispersión de los potenciales de acción compuestos provocados, el bloqueo de la conducción (disminución importante en la amplitud de los potenciales de acción compuestos del músculo tras la estimulación proximal del nervio, en comparación con la estimulación distal), y la notable prolongación de los períodos de latencia distales. Por lo contrario, las neuropatías axonales se caracterizan por disminución en la amplitud de los potenciales de acción compuestos provocados con conservación relativa de la NCV. La distinción entre una neuropatía primariamente desmielinizante y una neuropatía axonal es muy importante debido a las grandes diferencias que existen entre ambos procesos en cuanto al diagnóstico y al tratamiento.

El estudio EDX también ayuda a establecer la presencia o ausencia de un déficit sensorial cuando no

hay seguridad sobre este punto únicamente por la exploración física. Aporta información relativa a la distribución de las alteraciones subclínicas, reduciendo así el espectro diagnóstico. Otras cuestiones que pueden ser determinadas mediante el estudio EDX son:

1. Distinción entre trastornos primarios del nervio y trastornos del músculo (neuropatía frente a miopatía).

2. Distinción entre radiculopatía o afección del plexo y afección de una parte más distal del tronco nervioso.

3. Distinción entre procesos polineuropáticos generalizados y afección diseminada multifocal de los troncos nerviosos.

4. Distinción entre los cuadros de debilidad por afección de la primera o la segunda neurona motora.

5. En los procesos polineuropáticos generalizados, distinción entre neuropatía desmielinizante primaria y degeneración axonal.

6. En las neuropatías axonales y desmielinizantes primarias, valoración de las características en relación con la naturaleza, la actividad y el pronóstico probable de la neuropatía, en particular la magnitud de la degeneración axonal primaria o secundaria.

7. En las mononeuropatías, valoración de la localización de la lesión y su principal efecto en las fibras nerviosas, en particular la distinción entre el bloqueo de la conducción de origen desmielinizante y la degeneración walleriana.

8. Caracterización de los trastornos de la unión neuromuscular.

9. Identificación de desnervación parcial crónica, fasciculaciones y miotonía en músculos con una masa y fuerza a menudo normales.

10. Análisis de los calambres y su distinción de las contracturas fisiológicas.

Si en un caso particular de polineuropatía progresiva de evolución subaguda o crónica las alteraciones EDX corresponden a una axonopatía, se debe considerar en el diagnóstico una larga lista de trastornos metabólicos y de toxinas exógenas (cuadros 363-3 y 363-4). Cuando la evolución se prolonga durante varios años hay que descartar la posibilidad de una neuropatía hereditaria (cap. 364); además de prestar atención a los antecedentes familiares, se debe examinar a los parientes del paciente. Por otro lado, si las alteraciones EDX indican desmielinización primaria del nervio, el método de diagnóstico es completamente distinto. La probabilidad en este caso comprenden una neuropatía desmielinizante adquirida, que quizás tenga un origen inmunitario (cap. 365), y las neuropatías determinadas genéticamente, algunas de las cuales se caracterizan por disminución uniforme y drástica de las velocidades de conducción nerviosa (cap. 364).

Si las características clínicas indican una mononeuropatía múltiple, el estudio EDX nos puede señalar si el proceso es primariamente axonal o desmielinizante. Casi la tercera parte de los adultos con un síndrome clínico de mononeuropatía múltiple presenta un cuadro evidente de trastorno desmielinizante, a menudo con focos de bloqueo persistente de la conducción en el estudio EDX. La neuropatía desmielinizante multifocal puede representar parte del espectro de la neuropatía

desmielinizante inflamatoria crónica (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP), o bien, si es multifocal y sólo conlleva afección motora, puede corresponder a la categoría relacionada de neuropatía motora multifocal. ⇢ ***La exposición del tratamiento de la neuropatía motora multifocal se recoge en el capítulo 365***.

Los dos tercios restantes de los pacientes con mononeuropatía múltiple presentan un cuadro de afección axonal sectorial en la exploración EDX. Aunque en estos pacientes es necesario descartar la isquemia como causa de la neuropatía, sólo alrededor de 50% de ellos muestra afección de los vasos de los nervios, por lo general vasculitis. El tratamiento de los pacientes con vasculitis demostrada en los vasos de los nervios suele ser el mismo que en el caso de vasculitis generalizada (caps. 306 y 365). Cuando la causa de la mononeuropatía múltiple sigue sin identificarse incluso tras el seguimiento, el tratamiento debe ser conservador. En muchos pacientes, la enfermedad se estabiliza o mejora, por lo menos parcialmente.

El síndrome de la mononeuropatía múltiple también puede constituir una manifestación de la lepra, la sarcoidosis, ciertos tipos de amiloidosis, el síndrome de hipereosinofilia, la crioglobulinemia, el neuroSIDA y las formas multifocales de la neuropatía diabética.

Biopsia de nervios periféricos

El nervio safeno externo, situado en el tobillo, es el nervio preferido para efectuar biopsia de nervios periféricos. Existen pocas indicaciones para utilizar esta técnica cruenta. Las principales son los trastornos neuropáticos asimétricos y multifocales que producen un cuadro clínico de mononeuropatía múltiple cuya causa no está clara después de completar el estudio de laboratorio. Entre las consideraciones diagnósticas cabe citar vasculitis, amiloidosis, lepra y, a veces, sarcoidosis. La biopsia del nervio periférico también es útil cuando se palpan uno o más nervios cutáneos aumentados de grosor. Otra aplicación clínica es el establecimiento del diagnóstico de algunos trastornos infantiles determinados genéticamente, como la leucodistrofia metacromática, la enfermedad de Krabbe, la neuropatía axonal gigante y la distrofia neuroaxonal infantil. En todos estos trastornos de herencia recesiva se afectan tanto el sistema nervioso central como el sistema nervioso periférico.

Existe la tendencia a obtener una muestra del nervio safeno externo para biopsia en las polineuropatías simétricas distales de evolución subaguda o crónica. Convendría abandonar esa práctica, porque su índice de confirmación diagnóstica es pequeño y no se justifican los riesgos de infección de la incisión, lentitud de la cicatrización o dolor persistente. En dicha situación, la biopsia del nervio puede resultar útil como parte de un protocolo aprobado de investigación, cuando la biopsia aporte información crucial que no se obtendría por otros medios.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Categorías especiales de neuropatías

En algunas neuropatías es necesaria la descripción individual, dadas su importancia y características distintivas.

Neuropatías diabéticas

En el cuadro 363-5 se muestra la clasificación de las neuropatías que acompañan a la diabetes mellitus. Una limitación de esta clasificación es que la mayoría de los pacientes no pueden ser incluidos claramente en ninguna de estas categorías, sino que presentan una superposición de manifestaciones clínicas de varias de ellas. Por ejemplo, muchos diabéticos con polineuropatía distal predominantemente sensorial presentan también disfunción autónoma, por lo común en forma de trastornos vasomotores en los miembros y alteraciones de la sudación. De la misma forma, los pacientes que padecen un síndrome motor proximal pueden presentar características disautónomas (incluida la impotencia sexual de los varones), así como un cierto grado de polineuropatía sensorial distal. Para complicar más el problema, estos pacientes parecen tener un mayor riesgo de presentar mononeuropatía craneal. El dolor es una manifestación frecuente en las neuropatías diabéticas (cuadro 363-5), pero su incidencia y su grado de intensidad son variables.

Las neuropatías surgen en el contexto de hiperglucemia de larga evolución, que es la manifestación principal de un grupo de metabolicopatías entre las que figura la diabetes mellitus. Con mucho, las neuropatías más frecuentes asociadas con la diabetes mellitus son las formas sensorial y autónoma difusas (categorías 1 y 2 bajo el encabezamiento "Simétricas" en el cuadro 363-5). La polineuropatía sensorial y autónoma con una evolución crónica e indolente puede ser percibida por primera vez en el tercer o cuarto decenio de la vida en pacientes con diabetes juvenil, aunque en los enfermos con diabetes de inicio en la edad adulta suele aparecer después de los 50 años de edad. Los tipos de neuropatía focal y multifocal son más raros aunque de características más espectaculares (categorías 1, 2 y 3 bajo el encabezamiento "Asimétricas" en el cuadro 363-5). No es frecuente que aparezcan antes de los 45 años de edad y suelen tener un comienzo subagudo o agudo. Las mononeuropatías craneales son parálisis aisladas de los pares craneales VI o III. La parálisis de este último respeta la pupila en 75% de los casos, mientras que en 50% se produce dolor local o cefalalgia. La neuropatía troncal (toracoabdominal) es dolorosa, afecta unilateralmente a uno o más nervios intercostales o lumbares, y a menudo coexiste con neuropatía motora proximal asimétrica en las piernas. La debilidad de los músculos inervados por los nervios femoral y

obturador (cuadríceps femoral, psoas ilíaco, aductor mayor) y la pérdida homolateral del reflejo rotuliano son las características más destacadas de la neuropatía motora proximal asimétrica (amiotrofia diabética). El déficit sensorial es escaso, aunque los pacientes pueden presentar un dolor intenso en la cadera y en la parte anterior del muslo. En todas estas neuropatías multifocales y focales el dolor suele remitir en un período que varía entre varias semanas y un año, y el paciente suele recuperar la función de forma parcial o completa. Esto mismo ocurre en la neuropatía motora proximal simétrica (categoría 3 bajo el encabezamiento "Simétricas" en el cuadro 363-5).

Las neuropatías diabéticas focales y multifocales parecen tener un origen isquémico. Por otro lado, la isquemia también podría ser un proceso subyacente en las polineuropatías00 simétricas, que algunos autores atribuyen a una alteración del metabolismo del nervio.

El tratamiento de las neuropatías diabéticas se basa en el control óptimo de la hiperglucemia y en la supresión del dolor sintomático. En el ensayo clínico a largo plazo Diabetes Control and Complications Trial los pacientes que controlaron la diabetes de forma meticulosa mostraron una incidencia bastante menor de neuropatía. No se ha dilucidado la función que pueden desempeñar los inhibidores de la aldosa reductasa para prevenir o impedir las complicaciones diabéticas, como la neuropatía. Las neuropatías por atrapamiento a menudo pueden ser tratadas mediante procedimientos de descompresión quirúrgica.

Neuropatías de la infección por el VIH

Las neuropatías son frecuentes en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pero existen diferentes tipos de neuropatía según el estadio de la enfermedad. El GBS o las CIDP (cap. 365), son las neuropatías más probables tras la seroconversión positiva y en la fase asintomática de la infección por el VIH. El tratamiento es el mismo que el de los pacientes VIH-negativos. En estadios sintomáticos posteriores puede aparecer una mononeuropatía múltiple subaguda o crónica de carácter axonal. En algunos casos se ha demostrado vasculitis en los *vasa nervorum.*

Una neuropatía frecuente es la polineuropatía distal simétrica, predominantemente sensorial y de evolución lenta, que surge en las etapas sintomáticas finales de la infección por VIH y que a menudo coexiste con encefalopatía y mielopatía sintomáticas (cuadro 363-3; cap. 173). La incidencia de trastornos neurológicos tardíos, incluida la polineuropatía sensorial descrita, al parecer ha disminuido en sujetos VIH-positivos que son tratados con antirretrovíricos altamente eficaces en programas (*highly active antiretroviral therapy,* HAART). Es importante diferenciar la polineuropatía sensorial de las etapas finales de la infección por VIH, de la polineuropatía tóxica que puede surgir por el empleo de análogos nucleósidos (cuadro 363-4). En ocasiones, los análogos mencionados pueden desencadenar una polineuropatía grave de evolución rápida, que también conlleva acidemia láctica. En la esfera clínica la neuropatía puede confundirse con síndrome de Guillain-Barré (GBS). También en las etapas finales se observa a veces una polirradiculopatía asimétrica, subaguda, destructiva y grave que afecta la cola de caballo; es causada por la infección de las raíces nerviosas

por citomegalovirus. El avance del trastorno puede detenerse con la administración temprana de ganciclovir.

Neuropatías de la enfermedad de Lyme

Entre las consecuencias de la infección primaria por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* transmitida por garrapatas puede aparecer una radiculoneuropatía focal o multifocal al cabo de semanas, meses, o incluso años, de la infección primaria. Aunque suele ser sensorial y disestésica o dolorosa, la distribución es variable y afecta a los pares craneales y a las raíces o nervios raquídeos de forma asimétrica y sectorial. La neuropatía suele ser crónica y persistente; es típica la presencia de pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En muchos casos, la mejoría se produce espontáneamente, pero la evolución se acorta con el tratamiento antibiótico, por lo común con ceftriaxona por vía intravenosa (cap. 157).

Herpes zoster

Es un cuadro de neuritis sensorial debido a la infección por el virus de la varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV), caracterizada por la inflamación aguda de uno o más ganglios de las raíces dorsales. Durante tres o cuatro días el paciente presenta dolor lancinante e hiperalgesia en la superficie cutánea inervada por las raíces afectadas, y más tarde aparece una erupción herpética en los mismos segmentos, que se caracteriza por la presencia de vesículas sobrealtas dolorosas sobre una base enrojecida. El dolor tiende a calmarse en pocas semanas. Si el proceso inflamatorio se extiende hasta afectar a las raíces motoras correspondientes se produce debilidad motora segmentaria con atrofia muscular. Puede producirse una parálisis de los nervios oculomotores junto con afección de la rama oftálmica del ganglio trigeminal (zoster oftalmopléjico). Se puede producir parálisis facial cuando se afecta el ganglio geniculado y la erupción herpética afecta a la membrana timpánica homolateral o al conducto auditivo externo (síndrome de Ramsay Hunt).

En una proporción pequeña de pacientes persiste el dolor neuropático en la distribución del dermatoma de los ganglios afectados. El dolor, llamado ahora *neuralgia posherpética*, es intenso, quemante, hiperpático e incesante; suele tener un lugar preponderante en la vida del paciente. Un factor que predispone a ese resultado es la ancianidad. En algunos pacientes, el dolor logra aplacarse hasta niveles tolerables con anticonvulsivos como la carbamazepina o la gabapentina o un antidepresivo tricíclico, como la desipramina o la norpramina. Investigaciones recientes sugieren que la neuralgia posherpética refleja la persistencia de infección activa por VZV en el ganglio y que puede mejorar con la aplicación intravenosa de antivíricos (cap. 164).

Neuritis por lepra

Es una causa importante de neuropatía que tiene una distribución mundial. *Mycobacterium leprae* invade con facilidad las células de Schwann en las ramas nerviosas cutáneas, especialmente las que presentan axones amielínicos. *M. leprae* crece mejor en los tejidos orgánicos más fríos. Existen dos formas principales de neuritis por lepra, la tuberculoide y la lepromatosa, que representan realmente los extremos de un espectro en cuya parte media se sitúa la lepra dimórfica (afección

sectorial y multifocal de piel y nervio periférico). El tratamiento depende de en qué lugar del espectro se encuentra el caso que hay que tratar (cap. 151). La lepra tuberculoide (de gran resistencia) consiste en un único foco de afección cutánea hipoestésica o anestésica en cualquier lugar. Esta zona de afección cutánea a menudo se encuentra engrosada, enrojecida o hipopigmentada. Existen pocos o ningún bacilo de *M. leprae*. Si un tronco nervioso superficial, normalmente un nervio cutáneo, pasa inmediatamente por debajo de la zona de la piel afectada, puede verse dañado por la reacción inflamatoria, lo que provoca una mononeuropatía asociada. Este nervio puede presentar un abultamiento palpable y un aspecto en rosario. La lepra lepromatosa (de baja resistencia) se caracteriza por tolerancia inmunitaria y engrosamiento cutáneo difuso, anestesia cutánea y anhidrosis, con preservación únicamente de las zonas más calientes del cuerpo, ante todo axilas, ingles y bajo el cuero cabelludo. Los signos motores (debilidad focal y atrofia) se deben a la lesión de los nervios mixtos situados en las proximidades de la piel, ante todo de los nervios mediano, cubital, ciático poplíteo externo y facial.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Presentaciones neuropáticas especiales

Algunos trastornos afectan de manera selectiva al sistema nervioso periférico, con disfunción en zonas limitadas relativas a sistemas o localizaciones específicas, como los nervios motores, el plexo braquial o el sistema nervioso autónomo.

Neuropatía autonómica

El sistema nervioso autónomo regula los órganos viscerales y las funciones autonómicas (cap. 354). Existen muchos fármacos que modifican funciones autónomas específicas, aunque también pueden causar neuropatía autonómica (disautonomía) con alteraciones estructurales en neuronas preganglionares y posganglionares. Por lo común, la neuropatía autonómica es una manifestación de un proceso polineuropático más generalizado, como ocurre en la neuropatía diabética, el GBS y la polineuropatía alcohólica; no obstante, de forma ocasional se pueden observar síndromes pandisautónomos puros. Los síntomas de la disautonomía son principalmente negativos (es decir, pérdida de la función) y consisten en hipotensión postural con desvanecimiento o síncope, anhidrosis, hipotermia, atonía vesical, estreñimiento, sequedad de boca y de ojos por insuficiencia de las glándulas salivales y lagrimales, visión borrosa por déficit de la regulación pupilar y ciliar, e impotencia sexual en los varones. También se pueden producir fenómenos positivos (hiperfunción), como hipertensión episódica, diarrea, hiperhidrosis y taquicardia o bradicardia. El tratamiento es sintomático y se dirige hacia la causa subyacente, en los casos en los que se puede identificar.

Neuropatía motora pura

Un trastorno que afecte a cualquier nivel de la unidad motora (la célula del asta anterior, el axón motor o la unión neuromuscular) puede dar lugar a un síndrome motor inferior puro sin alteraciones de la sensibilidad. Puede ser difícil distinguir clínicamente los trastornos de la neurona del asta anterior (neuronopatías motoras) de las axonopatías motoras, ya que comparten algunas manifestaciones (debilidad, atrofia por desnervación muscular, hipo o arreflexia, fasciculaciones). Es posible que el estudio EDX tampoco permita localizar el lugar primario de la lesión (neuropática o neuronopática), a no ser que ésta sea de naturaleza desmielinizante, en cuyo caso es, por definición, neuropática.

Ejemplos de neuronopatías motoras son la forma de segunda neurona motora de la esclerosis lateral amiotrófica, la poliomielitis, las atrofias musculares medulares hereditarias y la variante

adulta del déficit de hexosaminidasa A (cap. 353). Las neuropatías motoras pueden aparecer en la intoxicación por plomo o dapsona, a veces en la porfiria, y también en la neuropatía motora multifocal. Esta última es un trastorno asimétrico crónico de la edad promedio de la vida que puede asociarse con bloqueo de conducción persistente en el EDX, y a menudo títulos altos de anticuerpos antiganglósido (ante todo anti-GM_1) (cap. 365). Los trastornos de la unión neuromuscular (p. ej., el síndrome miasténico de Lambert-Eaton, la parálisis por picadura de garrapata y otros tipos de bloqueo neuromuscular tóxico) pueden identificarse y localizarse mediante estudio EDX (cap. 366). En algunas polineuropatías sensorimotoras predominan los síntomas y signos motores, como las neuropatías sensorimotoras hereditarias, el GBS y las CIDP, aunque el componente sensorial subclínico se demuestra fácilmente mediante pruebas EDX o pruebas sensoriales cuantitativas.

Neuropatía sensorial pura

Las presentaciones clínicas que afectan sólo a la sensibilidad primaria (cuadro 363-6; cap. 22) no son infrecuentes. Sus manifestaciones pueden: 1) reflejar principalmente la afección de las fibras aferentes de calibre grueso con déficit de la sensación vibratoria o propioceptiva, arreflexia y ataxia sensorial, con o sin disestesias de tipo hormigueo; 2) reflejar principalmente la afección de las fibras aferentes pequeñas con entumecimiento e hiperestesia cutánea tras estímulos punzantes y térmicos, a menudo con disestesias urentes dolorosas, o 3) ser pansensorial, con manifestaciones de lesión en las fibras de pequeño y grueso calibres. El patrón de distribución, aunque variable, suele ser distal y simétrico, ante todo en las neuropatías de fibras de calibre grueso.

Los síndromes sensoriales puros más graves y generalizados tienen una recuperación mínima o nula, lo que sugiere la presencia de lesiones irreversibles de los cuerpos neuronales de los ganglios de las raíces dorsales y del trigémino. Éstas son denominadas a menudo *neuronopatías sensoriales.* Respecto a las neurotoxinas sensoriales, las dosis moderadas de plomo producen una neuropatía potencialmente reversible, pero las dosis altas parecen causar neuronopatía irreversible.

Plexopatía

Este término hace referencia a los trastornos que afectan a los plexos braquial o lumbosacro. Las lesiones del plexo braquial se caracterizan por la aparición de signos motores y sensoriales diferentes de los previstos en otras mononeuropatías del miembro superior o en las polineuropatías. Las causas habituales son traumatismo directo en el plexo, neuritis braquial idiopática (denominada también *amiotrofia neurálgica*; cap. 15), costilla o banda cervical, infiltración por tumor maligno o radioterapia previa. Cuando se afectan las partes superiores del plexo braquial, que se originan a partir de las raíces cervicales 5 a 7, el paciente presenta debilidad y atrofia de la cintura escapular y de los músculos de la parte superior del brazo. Las lesiones de la parte inferior del plexo braquial, que se originan a partir de las raíces octava cervical y primera dorsal, producen debilidad y atrofia en el brazo con déficit sensorial focal en el antebrazo y en la mano. En términos generales, la neuritis braquial idiopática, la lesión por radiación con más de 60 Gy (6 000 rad) y diversas formas de traumatismo (movimiento brusco del brazo hacia abajo) lesionan las porciones superiores del plexo braquial. Por lo contrario, la infiltración por tumores malignos, la costilla o banda cervical y

algunos otros tipos de traumatismo (movimiento brusco del brazo hacia arriba) provocan una lesión de la parte inferior del plexo braquial. Son menos frecuentes las plexopatías lumbosacras; pueden ser causadas por traumatismo (p. ej., lesión transoperatoria), hemorragia retroperitoneal, plexitis idiopática o infiltración por cánceres, o aparecer con la diabetes mellitus de larga evolución.

Efectos producidos por el frío

El frío ejerce efectos lesivos sobre los nervios periféricos de forma directa, con independencia de la isquemia. La lesión por frío del nervio se produce tras una exposición prolongada, por lo común de todo un miembro, a temperaturas moderadamente bajas, como ocurre en la inmersión de los pies en el mar; no es necesaria una congelación real de los tejidos. La expresión anatomopatológica de la lesión por frío es una degeneración axonal de las fibras mielínicas. A menudo, los miembros afectados por la lesión por frío presentan déficit sensorial y disestesias, inestabilidad vasomotora cutánea, dolor y notable sensibilidad a mínimas exposiciones al frío, que persisten durante muchos años. No se conoce con exactitud la fisiopatología de estos fenómenos.

Alteraciones tróficas

La gama de alteraciones que se puede observar en el músculo, el hueso y la piel, incluidos las uñas y el pelo, completamente desnervados se conoce bien, aunque todavía hay aspectos por aclarar. No se sabe cuáles de estas alteraciones se deben meramente a una desnervación y cuáles están producidas por falta de uso, inmovilidad, ausencia de carga de peso y traumatismos particularmente indoloros, repetitivos e inadvertidos. Existen muchos datos que hablan en favor de la posibilidad de que las úlceras cutáneas, la deficiente cicatrización, la resorción de tejido, la artropatía neurógena y la mutilación sean el resultado de traumatismos repetidos inadvertidos en zonas sin sensibilidad. Esta secuencia de acontecimientos se evita prestando una atención y una asistencia adecuadas a las zonas insensibles, tanto por parte del médico como del paciente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Recuperación de la neuropatía

A diferencia de los axones del sistema nervioso central, en circunstancias apropiadas las fibras nerviosas periféricas muestran una excelente capacidad de regeneración. El proceso de regeneración tras la degeneración axonal puede durar desde dos meses a más de un año, dependiendo de la gravedad de la neuropatía y de la longitud de regeneración necesaria. El hecho de que la regeneración tenga lugar o no depende de la desaparición de la causa de la neuropatía. Dicha desaparición puede consistir en la eliminación de la exposición a una sustancia neurotóxica o la corrección de un trastorno metabólico. El déficit secundario a la desmielinización puede recuperarse rápidamente, ya que los axones intactos se remielinizan en unas pocas semanas. Por ejemplo, un paciente con GBS, en el que se ha producido desmielinización sin degeneración axonal secundaria, puede recuperar una fuerza normal desde un estado de postración en cama y parálisis de brazos y piernas, en un período de sólo tres o cuatro semanas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tumores de los nervios periféricos

Estos tumores suelen ser benignos y pueden originarse en cualquier rama o tronco nervioso. Aunque los tumores de los nervios periféricos pueden aparecer en cualquier zona, incluidas las raíces medulares y la cola de caballo, muchos son subcutáneos y aparecen como tumoraciones blandas, en ocasiones con una coloración purpúrea de la piel. Existen dos categorías principales de tumores de los nervios periféricos: neurilemoma (schwannoma) y neurofibroma. Los neurilemomas suelen ser solitarios y crecer en el interior de la vaina nerviosa, lo cual permite una disección relativamente sencilla del tumor. Por lo contrario, los neurofibromas suelen ser múltiples, crecen en el endoneuro, por lo que son difíciles de disecar, pueden experimentar transformación maligna y son característicos de la neurofibromatosis de von Recklinghausen (NF1) (cap. 358).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Asbury AK, Thomas PK: *Peripheral Nerve Disorders*, 2d ed. Oxford, Butterworth-Heinemann, 1995

Brown WF et al (eds): *Neuromuscular Function and Disease: Basic, Clinical and Electrodiagnostic Aspects*. Philadelphia, Saunders, 2002

Dyck PJ, Thomas PK, (eds): *Peripheral Neuropathy*, 4d ed. Philadelphia, Saunders, 2004

Dyck PJ, Thomas PK (eds): *Diabetic Neuropathy*, 2d ed, Philadelphia, Saunders, 1999

Katirji B et al (eds): *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. Boston, Butterworth-Heinemann, 2002

Llewelyn JG: The diabetic neuropathies: Types, diagnosis and management. J Neurol, Neurosurg Psychiatry 74(Suppl 2):15, 2003

Mendell JR, Sahenk Z: Painful sensory neuropathy. N Engl J Med 348:1243, 2003 [PMID: 12660389]

Shapiro BE, Preston DC: Entrapment and compressive neuropathies. Med Clin North Am 87:663, 2003 [PMID: 12812408]

Stewart JD: *Focal Peripheral Neuropathies*, 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999

Willison HJ, Winer JB: Clinical evaluation and investigation of neuropathy. J Neurol, Neurosurg Psychiatry 74(Suppl 2):3, 8, 2003

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

Características clínicas generales

La neuropatía de Charcot-Marie-Tooth (CMT) representa un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias de nervios periféricos (cuadro 364-1). Su transmisión es con mayor frecuencia autosómica dominante, pero también puede ser autosómica recesiva o ligada al cromosoma X (ligada al sexo). Se ha calculado que una de cada 2 500 personas presenta alguna forma de CMT, lo cual hace de éste el más frecuente de los síndromes neurológicos hereditarios.

Cuadro 364-1. Formas de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (neuropatía hereditaria motora y sensitiva) y trastornos similares

	Locus	Gen	Mecanismo
CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 1			
(HMSNI)			
CMT1A	17p11.2-p12	*PMP22*	AD
CMT1B	1q22-q23	P_0	AD
CMT1C	16p12-p13	*SIMPLE*	AD
CMT1D	10q21-q22	*EGR2*	AD/AR
CMTX	Xq13.1	*CX32*	Ligado al sexo
CMT4A	8q13-q21	*GDAP1*	AR
CMT4B1	11q22	*MTMR2*	AR
CMT4B2	11p15	*SBF2*	AR
CMT4D (HMSN-Lom)	8q24	*NDRG1*	AR
CMT4F	19q13	*PRX*	AR
CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 2			
(HMSNII)			
CMT2A	1p35-p36	*KIF1B*	AD
CMT2B	3q13-q22	*RAB7*	AD
CMT2C	12q23-q24	*Desconocido*	AD

CMT2D	7p14	*GARS*	AD
CMT2E	8p21	*NEF-L*	AD
CMT2B1	11q21	*LMNA*	AR
DÉJERINE-SOTTAS			
(HMSNIII)			
DSS	17p11.2-p12	*PMP22*	AD
	1q22-p23	P_0	AD
	10q21-q22	*EGR2*	AD/AR
	19q13	*PRX*	AD
HIPOMIELINIZACIÓN CONGÉNITA			
CHN	1q22-23	P_0	AD
	10q21-q22	*EGR2*	AR/AD
NEUROPATÍA HEREDITARIA CON PARÁLISIS POR PRESIÓN			
HNPP	17p11.2-p12	*PMP22*	AD

Abreviaturas:*PMP22*, proteína 22 de mielina periférica; P_0, proteína cero de mielina; *SIMPLE*, pequeña proteína integral de membrana de endosoma tardío; *Cx32*, conexina 32; *EGR2* (Krox-20) gen 2 de respuesta de crecimiento temprano (*early growth response 2 gene*); *GDAP1*, proteína-1 vinculada con la diferenciación inducida por ganglióside (*ganglioside-induced differentiation-associated protein-1*); *MTMR2*, proteína-2 vinculada con la miotubularina (*myotubularin-related protein-2*); *SBF2*, factor de unión SET (*SET binding factor 2*); *NDRG1*, gen 1 regulado corriente abajo por N-myc (*N-myc downstream regulated gene 1*); *PRX*, periaxina; *KIF1B*, miembro 1B de la familia de la cinesina (*kinesin family member 1B*); *RAB7*, proteína 7 vinculada con Ras (*Ras-associated protein 7*); *GARS*, sintasa de tRNA de glicilo; *NEFL*, neurofilamento, polipéptido ligero; *LMNA*, laminina A.

La neuropatía de CMT afecta nervios motores y sensitivos. Sus características típicas son debilidad y atrofia muscular distal, alteraciones de la sensibilidad y reflejos tendinosos profundos ausentes o hipoactivos. Los signos y síntomas más frecuentes están relacionados con la atrofia y la debilidad musculares; al principio afecta pies y piernas para avanzar después a manos y antebrazos. A menudo se descubre el antecedente de marcha de puntillas (marcha equina) con tropiezos y caídas frecuentes. Las alteraciones relativas a las deformidades de los pies (pies cavos) se deben a la pérdida de la musculatura intrínseca de éstos. A pesar de la afección de los nervios sensitivos en la CMT, son infrecuentes los trastornos sensitivos y los cuadros dolorosos en los miembros.

El inicio tiene lugar con mayor frecuencia durante el primer o segundo decenio de la vida, aunque no es rara la presentación del proceso en la mitad de la vida adulta. La variabilidad de la presentación clínica es excepcionalmente grande, de manera que se pueden observar pacientes que sólo presentan pie cavo con debilidad muscular distal mínima o ausente, y pacientes con atrofia distal intensa y deformidades considerables en manos y pies. Sin embargo, es poco frecuente que

los pacientes con CMT pierdan la capacidad de caminar. No existe ninguna forma de tratamiento que impida el inicio o retrase la progresión de la incapacidad asociada a la CMT. A menudo los pacientes mejoran con fisioterapia, mediante el uso de ortesis tobillo-pie (*ankle-foot orthoses*, AFO) para aliviar el pie péndulo y, en algunos casos, con procedimientos quirúrgicos. La intervención quirúrgica se debe realizar sólo cuando el dolor o las dificultades para caminar secundarios a la deformidad intensa del pie no se pueden controlar con medidas de carácter más conservador.

Clasificación por fenotipo

Existe un sistema de clasificación ampliamente aceptado que distingue las formas desmielinizantes de la CMT (también denominadas CMT tipo 1, o CMT1) de las secundarias a degeneración axonal (CMT tipo 2, o CMT2). Los pacientes con CMT1 presentan alteraciones electrofisiológicas de decremento de la velocidad de conducción nerviosa (*nerve conduction velocity*, NCV) motora y sensitiva (característicamente, <38 a 40 m/s), así como alteraciones anatomopatológicas de neuropatía desmielinizante hipertrófica ("bulbos de cebolla"). Por el contrario, en la CMT2 se observa preservación relativa de la vaina de mielina, y los pacientes muestran NCV normales o casi normales. La CMT3 es la enfermedad de Déjerine-Sottas ([*Déjerine-Sottas disease*, DSD]; véase más adelante en este capítulo), la CMT4 representa las formas autosómicas recesivas de CMT y la CMTX se refiere a las variantes ligadas al cromosoma X.

Un sistema de clasificación alternativo considera estas enfermedades como neuropatías motoras y sensitivas hereditarias (*hereditary motor and sensory neuropathies*, HMSN); la forma HMSNI corresponde a la CMT1, la HMSNII a la CMT2, la HMSNIII a la DSD y la HMSNIV a la enfermedad de Refsum (véase más adelante en este capítulo).

Estudio del paciente

Antes de realizar pruebas genéticas específicas se debe establecer un diagnóstico clínico de neuropatía periférica hereditaria congruente con alguna forma de CMT (CMT1 o CMT2). Se deben considerar y descartar otras causas de neuropatía periférica (p. ej. diabetes mellitus, alcoholismo, intoxicación por metales pesados, neuropatías de origen inmunitario). Las exposiciones a agentes tóxicos ambientales pueden afectar a varios miembros de la familia, simulando en cierta medida un proceso hereditario. La CMT suele ser un trastorno lentamente progresivo y crónico. Se debe poner en duda el diagnóstico en aquellos casos con un deterioro de evolución rápida. Como ya hemos señalado, las alteraciones neurológicas presentan gran variabilidad en los pacientes con CMT; en algunos casos, los únicos signos de enfermedad son pie cavo de grado leve y disminución de los reflejos tendinosos profundos.

Aunque las alteraciones sensitivas son infrecuentes en la CMT, es esencial efectuar una cuidadosa exploración física a este respecto. En los pacientes sin signos objetivos de alteración sensitiva y sin indicios de disfunción nerviosa sensitiva en los estudios electrofisiológicos, otros diagnósticos alternativos que se deben considerar son trastornos primarios del sistema motor (p. ej., atrofia muscular espinal distal, esclerosis lateral amiotrófica juvenil).

Los antecedentes familiares tienen una enorme importancia para el diagnóstico de CMT. A fin de establecer el diagnóstico puede ser útil la exploración física de todos los familiares, especialmente de los padres, con objeto de descartar la presencia de signos leves de neuropatía. Siempre que sea posible también es importante obtener las NCV y un electromiograma (EMG) en todos los familiares con riesgo de padecer la enfermedad.

Consideraciones genéticas

Neuropatía de CMT de tipo 1A (CMT1A)

En la mayoría de los árboles genealógicos con CMT1 autosómica dominante se observa una relación con el cromosoma 17p11.2-12 (CMT1A) y el defecto más frecuente es una duplicación en tándem de 1.5 megabases (Mb) del DNA en esta región cromosómica. La duplicación del DNA suele transmitirse como un rasgo mendeliano estable; sin embargo, también puede aparecer de manera espontánea. La duplicación espontánea es la responsable de la mayor parte de los casos esporádicos de CMT1 y también puede ser la causa de algunos casos de CMT1 que previamente se suponía eran de transmisión autosómica recesiva. Cuando aparece como una alteración esporádica, la duplicación se debe con mayor frecuencia a un error en la espermatogénesis; sin embargo, se ha observado que aproximadamente 10% de los casos se deben a un error en la ovogénesis.

El gen crítico de la CMT1A es el de la proteína mielínica periférica 22 (*peripheral myelin protein 22*, PMP22*)*, que es expresado por las células de Schwann. El gen *PMP22* codifica una proteína de 160 aminoácidos localizada en la porción compacta de la mielina del nervio periférico; contiene cuatro supuestas regiones transmembranosas y presenta un elevado grado de conservación evolutiva. El nivel de expresión de *PMP22* es crucial para la mielinización adecuada de los nervios periféricos. La neuropatía de los pacientes con la duplicación se debe a la presencia de tres copias de *PMP22*, lo que induce un aumento en la expresión en este locus. En casos raros se han identificado pacientes homocigotos para la duplicación CMT1A, y algunos de estos pacientes presentan un fenotipo más grave que sus hermanos o padres heterocigotos. Como ya se dijo, la insuficiente expresión monosómica de *PMP22* ocasiona una neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión (*hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*, HNPP).

En algunos árboles genealógicos raros de CMT1 en los que existe relación con el cromosoma 17p11.2-12 pero sin duplicación del DNA son posibles mutaciones con sentido erróneo en el gen *PMP22*.

En la actualidad es posible el estudio del DNA para el diagnóstico de la CMT1A (incluida la duplicación y la secuenciación para detectar mutaciones puntuales en *PMP22*) y constituye una parte aceptada de la evaluación de pacientes en los que se sospecha una neuropatía hereditaria (véase más adelante en este capítulo).

Neuropatía de CMT de tipo 1B (CMT1B)

La CMT1B es menos frecuente que la CMT1A; se debe a mutaciones en el gen de la proteína cero de

la mielina humana (*MPZ* o P_0), que se localiza en el cromosoma 1q22-q23. La proteína P_0 es el principal componente proteínico estructural de la mielina del sistema nervioso periférico (cuantitativamente 50% del peso) y representa aproximadamente 10% del mRNA total de la célula de Schwann. Dicha proteína forma parte de la superfamilia génica inmunoglobulínica de moléculas de adherencia celular y se localiza en la porción compacta de la mielina del nervio periférico. Está formada por 248 aminoácidos y contiene un dominio intracelular así como uno extracelular glucosilado, con un único segmento transmembrana. En los pacientes con CMT1B se han detectado muchas mutaciones puntuales diferentes en el gen P_0 y estas mutaciones se localizan predominantemente en el dominio extracelular de su producto génico.

Desde el punto de vista clínico no es posible diferenciar los pacientes con CMT1A de los que presentan CMT1B. Se dispone de pruebas de genética molecular.

Enfermedad de Déjerine-Sottas (CMT3)

En el caso de sujetos que nunca han caminado (o que perdieron la capacidad de locomoción en la lactancia o la niñez), a veces se hace el diagnóstico de enfermedad de Déjerine-Sottas (llamada también HMSNIII) o neuropatía hipomielinizante congénita (*congenital hypomyelinating neuropathy*, CHN). Los trastornos de esta categoría son polineuropatías desmielinizantes hipertróficas que comienzan en la lactancia o la niñez y que son intensas. Las NCV disminuyen sustancialmente (por lo común 10 m/s) y suelen advertirse incrementos de la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR). El cuadro clínico de DSD y de CHN se superpone con el de CMT1 grave, y es por esto que quizá no se justifica que se siga distinguiendo en clínica entre CMT1 y DSD-CHN. Muchos casos de DSD o CHN al parecer son esporádicos, y ocurren sin un antecedente familiar de neuropatía.

Los estudios genéticos a nivel molecular indican que DSD y CHN pueden aparecer con mutaciones puntuales en P_0 o los genes *PMP22*, aunque se han descrito árboles genealógicos sin mutaciones en esos genes ni en el *Cx32* (véase más adelante en este capítulo). La mayor parte de las mutaciones de DSD identificadas hasta la fecha al parecer actúan como rasgos genéticos dominantes.

Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión

La HNPP (también denominada *neuropatía tomaculosa*) es un trastorno autosómico dominante que causa una neuropatía desmielinizante recurrente y episódica. De manera característica, la HNPP se inicia durante la adolescencia y puede dar lugar a episodios de entumecimiento y debilidad muscular con atrofia. Son manifestaciones de la HNPP las parálisis peroneales, el síndrome del túnel carpiano y otras neuropatías por atrapamiento. En los pacientes están ligeramente disminuidas las NCV motoras y sensitivas, lo que también ocurre en los portadores genéticos asintomáticos. Las alteraciones anatomopatológicas observadas en la HNPP consisten en desmielinización segmentaria y formación de cuerpos tomaculosos (en salchicha) en los nervios periféricos. Dada la superposición entre las características clínicas de la CMT1 y de la HNPP, algunos pacientes con esta última ocasionalmente reciben el diagnóstico erróneo de CMT1. Alrededor de 10% de los casos de HNPP

tienen como manifestación inicial neuropatía humeral, que de manera típica es indolora. Algunos pacientes ocasionales de HNPP han mostrado desmielinización del sistema nervioso central (SNC) identificada por resonancia magnética (MRI).

El locus de la HNPP se sitúa en el cromosoma 17p11.2-p12 y se asocia a una deleción de 1.5 Mb. El cromosoma duplicado de CMT1A (ya expuesto) y la pérdida cromosómica de HNPP son productos recíprocos del entrecruzamiento desequilibrado durante la meiosis. En el caso de la HNPP, la pérdida de una copia del gen *PMP22* y el decremento en la expresión de este gen esencial para la mielina producen desmielinización. La mayoría de los pacientes con HNPP presenta la deleción asociada en el cromosoma 17; no obstante, se han observado algunos pocos pacientes con esta enfermedad en los que existen mutaciones puntuales en el gen *PMP22*. En la actualidad se pueden realizar en clínica pruebas genéticas moleculares.

El tratamiento de la HNPP es fundamentalmente de sostén. Se ha propuesto la descompresión quirúrgica de los nervios, aunque esta medida es objeto de controversia. Algunos datos indican que la reparación quirúrgica del síndrome del túnel carpiano en los pacientes con HNPP no tiene efectos beneficiosos y que la transposición del nervio cubital en el codo puede dar malos resultados, debido a que los nervios son especialmente sensibles a la manipulación y a los traumatismos leves.

Neuropatía de CMT de tipo 2

La CMT2 es menos frecuente que la CMT1 y se han realizado pocos progresos en el conocimiento de sus mecanismos moleculares. La CMT2 se inicia a una edad más avanzada, causa una afección menos intensa de los músculos intrínsecos de las manos y no se acompaña de la presencia de troncos nerviosos palpables. En la CMT2 no se observa desmielinización intensa con formación de "bulbos de cebolla". Las NCV motoras son normales o sólo están ligeramente reducidas. El locus CMT2A se localiza en el cromosoma 1p35-p36, y en un árbol genealógico se identificó una mutación de KIF1B, una proteína motora axónica. Las úlceras de extremidades constituyen un signo notable de CMT2B. Este locus se sitúa en el cromosoma 3q13-q22, y es consecuencia de mutaciones en el gen *RAB7*, miembro de la familia Rab de las trifosfatasas de guanosina (GTPasas) vinculadas con ras que participan en el tráfico a través de la membrana intracelular. Una heterogeneidad genética adicional dentro de CMT2 se corrobora por la identificación de grupos familiares con manifestaciones de neuropatía axónica, debilidad del diafragma y parálisis de cuerdas vocales. Tales árboles genealógicos poseen lo que se ha llamado CMT2C, locus que ha sido situado en el cromosoma 12q23-q24. Otra forma de CMT2, llamada CMT2D, se localiza en el cromosoma 7p14 y es consecuencia de mutaciones en el gen de la sintasa de tRNA de glicilo (*GARS*). En una gran familia rusa que tenía axonopatía dominante autosómica se localizó el gen CMT2 en el cromosoma 8p21 (se le llamó CMT2E) y se detectó una mutación en el gen del polipéptido ligero del neurofilamento (*neurofilament-light*, *NEFL*).

Además, se ha observado que algunas mutaciones del gen P_0 o del de la conexina 32 (*Cx32*, véase más adelante en este capítulo) constituyen el defecto genético básico en un subgrupo de pacientes con CMT1 o CMTX los cuales se consideró inicialmente que tenían CMT2 porque mostraron sólo

lentificación leve de NCV. Con las excepciones mencionadas, no se dispone ampliamente de estudios de DNA en ninguna forma de neuropatía de Charcot-Marie-Tooth tipo 2.

Neuropatía CMT ligada al cromosoma X

Las características clínicas de la CMT ligada al cromosoma X (CMTX) consisten en una neuropatía desmielinizante en la que no existe transmisión de varón a varón y que tiene una edad de inicio más temprana y un avance más rápido en los varones. Las NCV presentan grandes variaciones en la CMTX, desde la casi normalidad hasta el retraso moderado. La CMTX representa aproximadamente 10% de todos los pacientes que se piensa tienen una forma de CMT desmielinizante (es decir, CMT1). Se debe sospechar CMTX en los casos en los que no existe la duplicación en el cromosoma 17 comúnmente asociada y tampoco existen antecedentes de transmisión padre-hijo de la neuropatía.

El gen de la CMTX se localiza en el cromosoma Xq13-q21 y es consecuencia de mutaciones puntuales en el gen *Cx32*; este último codifica un componente mayor de las uniones en hendidura y estructuralmente es similar a PMP22, dado que las dos proteínas contienen cuatro supuestos dominios transmembrana en orientación similar. A diferencia de PMP22 y P_0, que están presentes en la mielina compacta, *Cx32* se localiza en plegamientos no compactos del citoplasma de la célula de Schwann alrededor de los nudos de Ranvier y en las incisuras de Schmidt-Lanterman. Tal localización sugiere que las uniones en hendidura compuestas de *Cx32* intervienen como una vía para la transferencia de iones y nutrimentos alrededor de la vaina de mielina en nervios periféricos y a través de ella. Se ha sugerido que las mutaciones de la proteína *Cx32* alteran su localización celular y su tráfico, e interfieren en la comunicación intercelular. Se han descrito más de 200 mutaciones diferentes en el gen *Cx32* en individuos con CMTX, y el perfil de distribución de estas mutaciones sugiere que todas las partes de la proteína *Cx32* tienen importancia funcional. Se dispone de pruebas de ácido desoxirribonucleico.

Formas raras de CMT

En familias con CMT1 que no tenían la duplicación CMT1A ni mutaciones de los genes *PMP22*, P_0 o *Cx32*, se han detectado mutaciones en el supuesto dominio "en dedo" de cinc del gen 2 de respuesta de crecimiento temprano ([*early growth response 2 gene*, EGR2] o *Krox-20*) o en la pequeña proteína integral de membrana del gen para lisosoma/endosoma tardío (*small integral membrane protein of the lyzosome/late endosome*, SIMPLE). También se han señalado mutaciones del gen *EGR2* en casos de CHN. La proteína EGR2 actúa como transactivadora directa de genes de mielinización para la diferenciación de la célula de Schwann. Se ha planteado que SIMPLE interviene en la degradación y el recambio de la proteína mielina. Se han observado también mutaciones en la periaxina (PRX), una importante proteína estructural de la mielina, en las formas desmielinizantes de neuropatía diagnosticadas clínicamente como CMT1 o DSD. Se dispone de un método a base de DNA para el diagnóstico de EGR2 y periaxina.

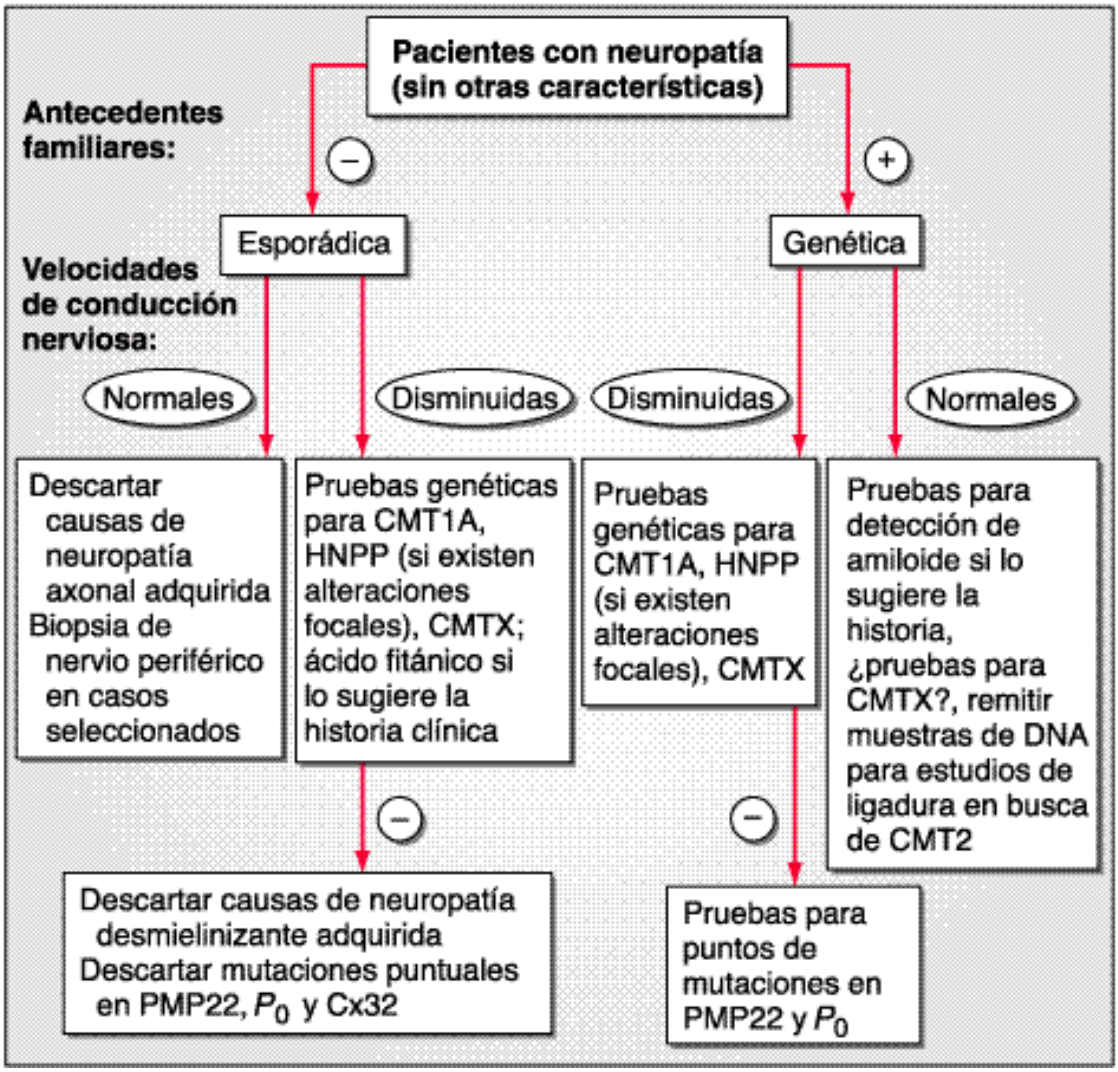
Existen informes de familias ocasionales con neuropatías motora y sensitiva de carácter autosómico

recesivo, localizadas particularmente en Túnez, que mostraron consanguinidad de los padres. Se describieron los dos tipos de neuropatía desmielinizante y axónica y se les llamó CMT4. Una forma de la neuropatía desmielinizante recesiva autosómica (CMT4A) ha sido localizada en el cromosoma 8q13-q21 y se ha acompañado de mutaciones en la proteína vinculada con la diferenciación e inducida por gangliósidos (*ganglioside-induced differentiation-associated protein*, GDAP1). La CMT4B se caracteriza por las vainas de mielina con plegamiento focal y se localiza en el cromosoma 11q23. Es causada por mutaciones en la proteína 2 vinculada con la miotubularina (*mutations in the myotubularin-related protein-2*, MTMR2), que se piensa es un regulador de la transcripción. También se han identificado otros loci de otras formas raras de CMT4 y en algunos casos se conocen los genes causales (cuadro 364-1).

Evaluación genética de la CMT y la HNPP

La evaluación de un paciente en el que se sospeche una neuropatía periférica hereditaria se ejemplifica en la figura 364-1. Si el probando presenta indicios de CMT1, la determinación de las NCV constituye una prueba de detección útil para los padres y otros familiares con riesgo. El gen *CMT1* es penetrante durante los primeros años de la vida y quizá sea posible determinar las características de la enfermedad mediante estudios de conducción nerviosa hacia los cinco años de edad. Sin embargo, cuando la conducción nerviosa en el probando es normal o sólo está ligeramente retrasada, el diagnóstico puede ser una CMT2. En este caso, el estudio de detección se debe fundamentar en la determinación de las amplitudes de las unidades motoras y en otros signos eléctricos de desnervación. En algunos pocos pacientes se han observado mutaciones puntuales en P_0 o *Cx32* que han dado lugar a desmielinización muy leve con clasificación errónea del cuadro como una neuropatía de Charcot-Marie-Tooth tipo 2.

FIGURA 364-1.



Evaluación de los pacientes con presunta neuropatía periférica hereditaria. CMT, Charcot-Marie-Tooth; HNPP, neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión. (Modificado de *Lynch y Chance.*)

La mayor parte de los árboles genealógicos con CMT1 y CMT2 tienen transmisión autosómica dominante. Se debe sospechar CMTX en los árboles genealógicos que carecen de transmisión varón-varón y en aquéllos en que los varones presentan una afección más grave y precoz que las mujeres. La distinción entre la CMT autosómica dominante y la CMT ligada al cromosoma X es importante debido a que el consejo genético en ambas es diferente. Para cualquier forma de CMT autosómica dominante, la probabilidad de que uno de los progenitores (cualquiera de ellos) tenga un hijo afectado es de 50% en cada embarazo, con independencia del sexo del niño. En lo que se refiere a la CMTX, todas las hijas del progenitor varón afectado heredan el gen y ninguno de los hijos presenta afección. Cuando es la mujer la que presenta la CMTX, existe una probabilidad de 50% de que sus hijos presenten la afección, cualquiera que sea su sexo.

Los casos esporádicos en varones pueden ser especialmente difíciles de diagnosticar, dado que la neuropatía puede no tener un origen genético o bien el patrón de herencia puede ser autosómico dominante, ligado al cromosoma X o incluso autosómico recesivo. Los casos esporádicos también pueden representar duplicaciones (CMT1A) o deleciones (HNPP) *de novo*. La paternidad falsa es otra explicación para los casos de CMT o de HNPP aparentemente esporádicos.

En la actualidad existen pruebas de genética molecular disponibles para el estudio de la duplicación

(o la deleción) del DNA asociada a la CMT1A y a la HNPP, así como para la detección de las mutaciones puntuales en los genes *PMP22*, P_0, *EGR2*, *PRX* o *Cx32* asociadas a otras formas de CMT1 y de neuropatía CMT ligada al cromosoma X.

Quimioterapia en los pacientes con CMT

Los quimioterápicos que producen efectos sobre los nervios periféricos se deben utilizar con mucha prudencia en los pacientes con neuropatías hereditarias, y en el caso de la vincristina se recomienda no utilizarla nunca. En varios informes se han documentado las graves consecuencias de la administración de vincristina en dosis oncológicas ordinarias a pacientes con CMT, incluidos casos de CMT1A y CMT2. Las complicaciones han oscilado entre el inicio de neuropatías graves en pacientes con riesgo y clínicamente asintomáticos y diversos grados de empeoramiento clínico e incluso fallecimiento por insuficiencia respiratoria aguda.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras neuropatías hereditarias

Neuropatías sensitivas hereditarias

Las neuropatías sensitivas hereditarias (*hereditary sensory neuropathies*, HSN) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que afectan las neuronas sensitivas. La forma más común de HSN, la HSN de tipo I, es un proceso degenerativo autosómico de las neuronas sensitivas y motoras. Desde el punto de vista fenotípico, los pacientes presentan pérdida de la sensibilidad distal, atrofia y debilidad muscular distal, y sordera nerviosa de grado variable. La enfermedad causa pérdida progresiva de las neuronas de los ganglios de la raíz posterior y de sus axones en los nervios periféricos. Se inicia durante el segundo decenio de la vida, o más adelante. El locus HSN-I se sitúa en el cromosoma 9q22.1-q22.3 y es resultado de mutaciones en el gen de la palmitiltransferasa de serina (*SPTLC1*). Dada la presencia de debilidad muscular en algunas personas con HSN, sobre bases clínicas es posible confundir dicho trastorno con neuropatía de Charcot-Marie-Tooth.

Neuropatía amiloide familiar

La polineuropatía amiloide familiar (*familial amyloid polyneuropathy*, FAP) es un proceso autosómico dominante que de manera clásica se presenta como una neuropatía periférica sensitiva progresiva con afección inicial del sistema nervioso autónomo y miocardiopatía asociada. En estudios de necropsia se ha observado el depósito intenso de material amiloide en múltiples órganos de todo el cuerpo. La proteína fibrilar amiloide que con mayor frecuencia se deposita en la FAP es la transtiretina (TTR). En la FAP relacionada con TTR se han descrito varias mutaciones puntuales en el gen *TTR* y en la actualidad existen pruebas clínicas de análisis de DNA para estas mutaciones. → ***La amiloidosis se expone en el capítulo 310***.

Enfermedad de Refsum

Este trastorno autosómico recesivo se caracteriza por una polineuropatía desmielinizante sensitiva y motora progresiva asociada a ataxia cerebelosa y a retinitis pigmentaria. Otras características patológicas son sordera nerviosa, miocardiopatía, cataratas e ictiosis. Se inicia al final de la niñez o durante los primeros años de la vida adulta. A menudo los pacientes muestran ceguera nocturna como síntoma inicial. La concentración de proteínas en el LCR está elevada de manera característica. El diagnóstico se realiza demostrando valores elevados de ácido fitánico (un ácido graso de cadena ramificada con 20 átomos de carbono) en suero y orina. Esta enfermedad parece

deberse al déficit de una enzima peroxisómica, la oxidasa de ácido fitánico, responsable de la oxidación beta del ácido fitánico. El tratamiento, que consiste en evitar las fuentes alimentarias de ácido fitánico y aplicar plasmaféresis en algunos casos, es parcialmente eficaz.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bennett CL, Chance PF: Molecular pathogenesis of hereditary motor, sensory and autonomic neuropathies. Curr Opin Neuro 14:621, 2001 [PMID: 11562574]

Chance PF, Shapiro BE: Charcot-Marie-Tooth disease and related disorders, in B Katirji et al (eds): *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. Philadelphia, Butterworth-Heinemann, pp 513–525, 2002

Kamholz J et al: Charcot-Marie-Tooth disease type 1: Molecular pathogenesis to gene therapy. Brain 123:222, 2000 [PMID: 10648431]

Lynch D, Chance PF: Inherited peripheral neuropathies. Neurologist 3:277, 1997

Meuleman JR, Chance PF: Hereditary pressure palsy, in *Neurological Therapeutics: Principles and Practice*, J Noseworthy (ed). London, Martin Dunitz, 2003

Scherer SS et al: Peripheral neuropathies, in *The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease*, RN Rosenberg et al (eds). Oxford, Butterworth-Heinemann, pp 435–453, 2003

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré (*Guillain-Barré syndrome*, GBS) es una polirradiculoneuropatía aguda, frecuentemente grave y de evolución fulminante, de origen autoinmunitario. Ocurre a lo largo de todo el año y con frecuencia aproximada de un caso por millón de personas por mes, o aproximadamente 3 500 casos anuales en Estados Unidos y Canadá. El riesgo es similar en hombres y mujeres, y en los países occidentales la enfermedad afecta a los adultos más a menudo que a los niños.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16271648]

Manifestaciones clínicas

El GBS se manifiesta como un cuadro de parálisis motora arrefléxica de evolución rápida, con o sin alteraciones sensitivas. El patrón más habitual es una parálisis ascendente que el paciente nota al principio como un acorchamiento de las piernas. Característicamente, la debilidad evoluciona en un lapso de horas a pocos días, y a menudo se acompaña de disestesias con hormigueos en las extremidades. Las piernas son afectadas con mayor intensidad que los brazos y en 50% de los pacientes se observa paresia facial. A menudo también son afectados los pares craneales bajos, con debilidad bulbar y dificultades para el control de las secreciones y el mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. En la mayoría de los pacientes es necesaria la hospitalización y alrededor de 30% requieren ventilación asistida en algún momento de la enfermedad. Al inicio no suele haber fiebre ni síntomas generales; cuando el paciente los presenta, hay que poner en duda el diagnóstico. Los reflejos tendinosos profundos suelen desaparecer a los pocos días del inicio. Los déficit sensitivos cutáneos (como pérdida de la sensibilidad dolorosa y térmica) suelen ser relativamente leves; no obstante, las funciones mantenidas por fibras sensitivas de calibre grueso, como los reflejos tendinosos profundos y la propiocepción, suelen estar alteradas más intensamente. En los casos graves suele observarse disfunción vesical, aunque de manera transitoria. Cuando la disfunción vesical es una característica destacada y aparece al inicio de la enfermedad es necesario considerar otras posibilidades distintas de GBS, en especial procesos medulares. Después de que se interrumpe el empeoramiento del cuadro y el paciente se estabiliza clínicamente, es improbable que la enfermedad siga avanzando.

En los casos graves de GBS que requieren asistencia intensiva es frecuente la afección del sistema nervioso autónomo. A menudo ocurre pérdida del control vasomotor con fluctuaciones importantes

en presión arterial, hipotensión postural y arritmias cardíacas. Estas alteraciones requieren control y tratamiento cuidadosos, y pueden ser letales. El dolor es otra característica frecuente del GBS; es posible encontrar diferentes tipos de cuadros dolorosos. El más común es un dolor profundo e insidioso en los músculos debilitados que los pacientes describen como dolorimiento por ejercicio físico intenso el día anterior. Otros cuadros dolorosos que se observan en el GBS son el dolor en la espalda, con afección de toda la columna vertebral y, en ocasiones, el dolor disestésico en las extremidades, debido a la afección de fibras nerviosas sensitivas. Estos cuadros dolorosos se resuelven espontáneamente y se deben tratar con analgésicos comunes.

En la actualidad se consideran varios subtipos de GBS, determinados principalmente por sus características electrodiagnósticas y anatomopatológicas (cuadro 365-1). Aunque de manera infrecuente, se puede observar una gama de cuadros de GBS limitados o regionales. Estos cuadros son: 1) síndrome de Miller Fisher (cuadro 365-1; véase también "Inmunopatogenia", más adelante en este capítulo); 2) formas sensitivas puras; 3) oftalmoplejía con anticuerpos anti-GQ1b (véase "Inmunopatogenia", más adelante en este capítulo), como parte de un GBS motor-sensitivo grave; 4) GBS con parálisis bulbar y facial graves, asociado en ocasiones a infección previa por citomegalovirus (CMV) y presencia de anticuerpos anti-GM2, y 5) pandisautonomía aguda.

Cuadro 365-1. Subtipos del síndrome de Guillain-Barré (GBS)

Subtipo	Características	Electrodiagnóstico	Patología
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP)	Afección más frecuente en adultos que en niños; 90% de los casos en países occidentales; recuperación rápida; anticuerpos anti-GM1 (<50%)	Desmielinizante	Ataque inicial en la superficie de las células de Schwann; lesión difusa de la mielina, activación de macrófagos e infiltración linfocítica; lesión axonal secundaria variable
Neuropatía axonal motora aguda (AMAN)	Niños y adultos jóvenes; prevalencia elevada en China y México; puede ser estacional; recuperación rápida; anticuerpos anti-GD1a	Axonal	Ataque inicial en los nódulos motores de Ranvier; activación de macrófagos, escasos linfocitos, abundantes macrófagos periaxonales; grandes variaciones en la intensidad de la lesión axonal

Neuropatía axonal sensitivo-motora aguda (AMSAN)	Principalmente adultos; rara; recuperación lenta y a menudo incompleta; muy relacionada con la AMAN	Axonal	Similares a las de la AMAN, pero también con afección de nervios y raíces sensitivos; lesión axonal por lo común intensa
Síndrome de Miller Fisher (MFS)	Adultos y niños; rara; oftalmoplejía, ataxia y arreflexia; anticuerpos anti-GQ1b (90%)	Desmielinizante	Pocos casos estudiados; características similares a las de la AIDP

Nota: AMAN, neuropatía axonal motora aguda (*acute motor axonal neuropathy*); AMSAN, neuropatía axonal sensitivo-motora aguda (*acute motor sensory axonal neuropathy*).

Antecedentes

Alrededor de 75% de los casos de GBS son precedidos en una a tres semanas por un proceso infeccioso agudo, generalmente respiratorio o gastrointestinal. Los cultivos y las pruebas seroepidemiológicas muestran que 20 a 30% de todos los casos que ocurren en Estados Unidos, Europa y Australia van precedidos de infección o reinfección por *Campylobacter jejuni*. Una proporción similar es precedida de infección por alguno de los virus del herpes, a menudo citomegalovirus o virus de Epstein-Barr. Otros virus, así como *Mycoplasma pneumoniae*, han sido identificados como agentes implicados en las infecciones que anteceden al GBS. También la vacunación reciente se ha asociado al GBS. El ejemplo más notable es la vacuna antigripal porcina, administrada en todo Estados Unidos durante 1976; sin embargo, las vacunas antigripales que se usaron desde 1992 a 1994 dieron lugar a sólo un caso adicional de GBS por millón de personas vacunadas. Las vacunas antirrábicas antiguas, que se preparaban con tejido nervioso, están implicadas como factor desencadenante del GBS en los países en vías de desarrollo, en los que todavía se usan; es posible que el mecanismo patógeno sea la inmunización contra los antígenos nerviosos. El GBS también se observa con frecuencia mayor de la que podría atribuirse al azar en los pacientes con linfoma, incluida la enfermedad de Hodgkin (cap. 97), en los pacientes seropositivos para el VIH (cap. 173) y en los pacientes con lupus eritematoso diseminado (cap. 300).

Inmunopatogenia

Existen diferentes datos que apoyan el origen autoinmunitario de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (*acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*, AIDP), que es el tipo más frecuente y mejor estudiado de GBS; por analogía, este concepto se extiende a todos los subtipos de GBS (cuadro 365-1).

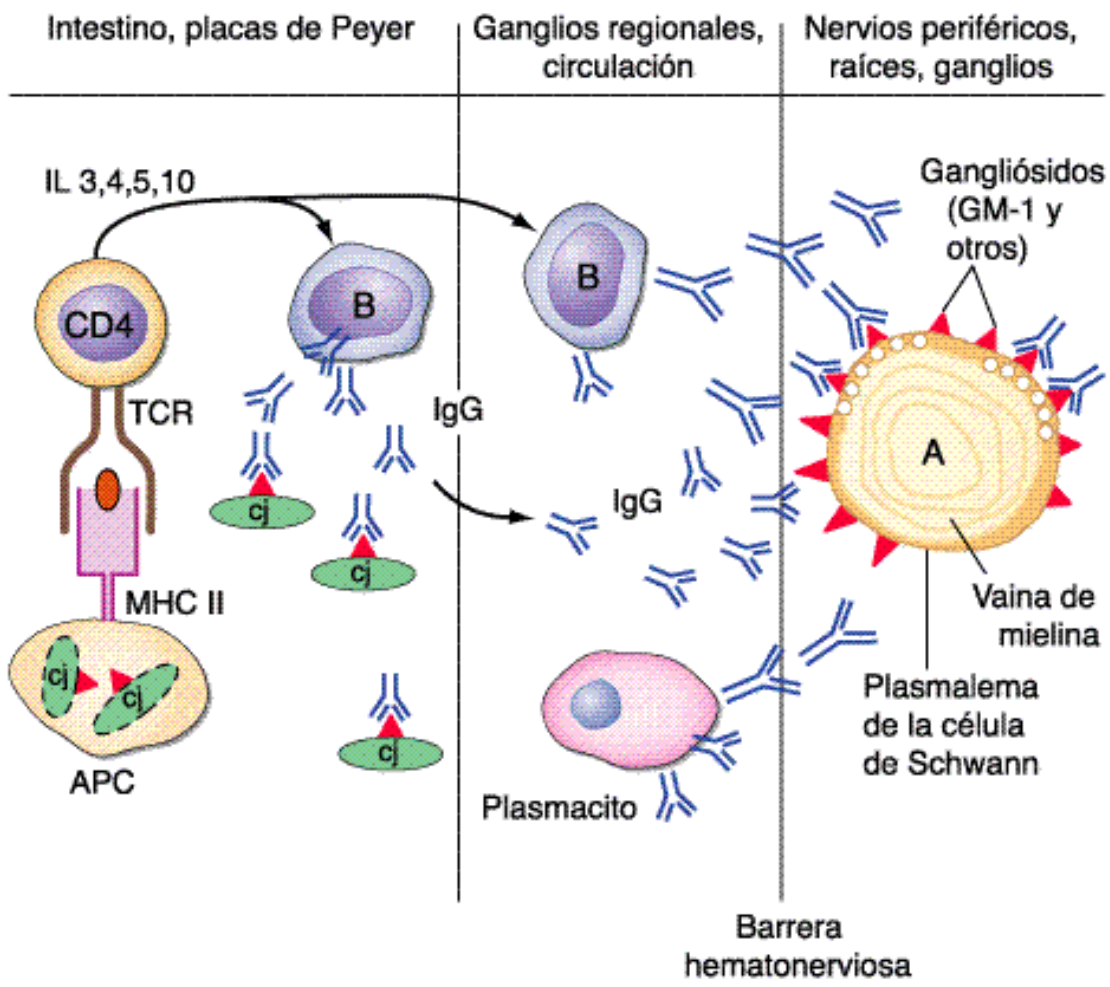
Es probable que a la lesión hística producida en la AIDP contribuyan mecanismos inmunitarios celulares y humorales. La activación de las células T es sugerida por la observación de valores

elevados de citocinas y receptores de citocinas en el suero [interleucina (IL) 2, receptor de IL-2 soluble] y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) [IL-6, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa, interferón gamma]. La AIDP presenta además una intensa analogía con una inmunopatía experimental mediada por células T denominada *neuritis alérgica experimental* (*experimental allergic neuritis*, EAN); la EAN puede ser inducida en animales de laboratorio mediante sensibilización inmunitaria contra fragmentos proteínicos derivados de proteínas del nervio periférico y, en particular, contra la proteína P2. Con base en su analogía con la EAN, en un inicio se consideró que la AIDP podría ser una enfermedad primariamente mediada por células T; sin embargo, en la actualidad existen abundantes datos que sugieren que los autoanticuerpos dirigidos contra determinantes no proteínicos podrían ser esenciales en la patogenia de muchos casos.

Datos de tipo circunstancial sugieren que todos los casos de GBS se deben a respuestas inmunitarias contra antígenos extraños (agentes infecciosos, vacunas) que afectan el tejido nervioso del hospedador a través de un mecanismo de similitud de epítopo (semejanza molecular) (fig. 365-1; cap. 299). Es probable que los objetivos nerviosos sean glucoconjugados, específicamente gangliósidos (cuadro 365-2; fig. 365-2). Los gangliósidos son glucoesfingolípidos complejos que contienen uno o más residuos de ácido siálico; diferentes gangliósidos participan en las interacciones célula-célula (incluidas las interacciones entre los axones y las células de la neuroglia), en la modulación de los receptores y en la regulación del crecimiento. Suelen estar expuestos en la membrana plasmática celular, lo que los hace vulnerables a un ataque mediado por anticuerpos. En el ser humano, los gangliósidos y otros glucoconjugados están presentes en grandes cantidades en el tejido nervioso y en puntos clave, como los nódulos de Ranvier. En el GBS son frecuentes los anticuerpos antiganglióside (20 a 50% de los casos), sobre todo contra GM1, en particular en los casos precedidos de infección por *C. jejuni*. Además, *C. jejuni* aislado de las heces de los pacientes con GBS presenta estructuras glucolipídicas en la superficie que muestran reactividad cruzada antigénica con los gangliósidos, incluido GM1, más abundantes en los nervios del ser humano. Otra serie de datos procede de la experiencia obtenida en Europa con el uso parenteral de gangliósidos de cerebro bovino purificados para el tratamiento de diferentes cuadros neuropáticos. Al cabo de cinco a 15 días de su inyección, algunos receptores han desarrollado un GBS axonal motor agudo con títulos elevados de anticuerpos anti-GM1 que reconocen epítopos en los nódulos de Ranvier y en las placas motoras.

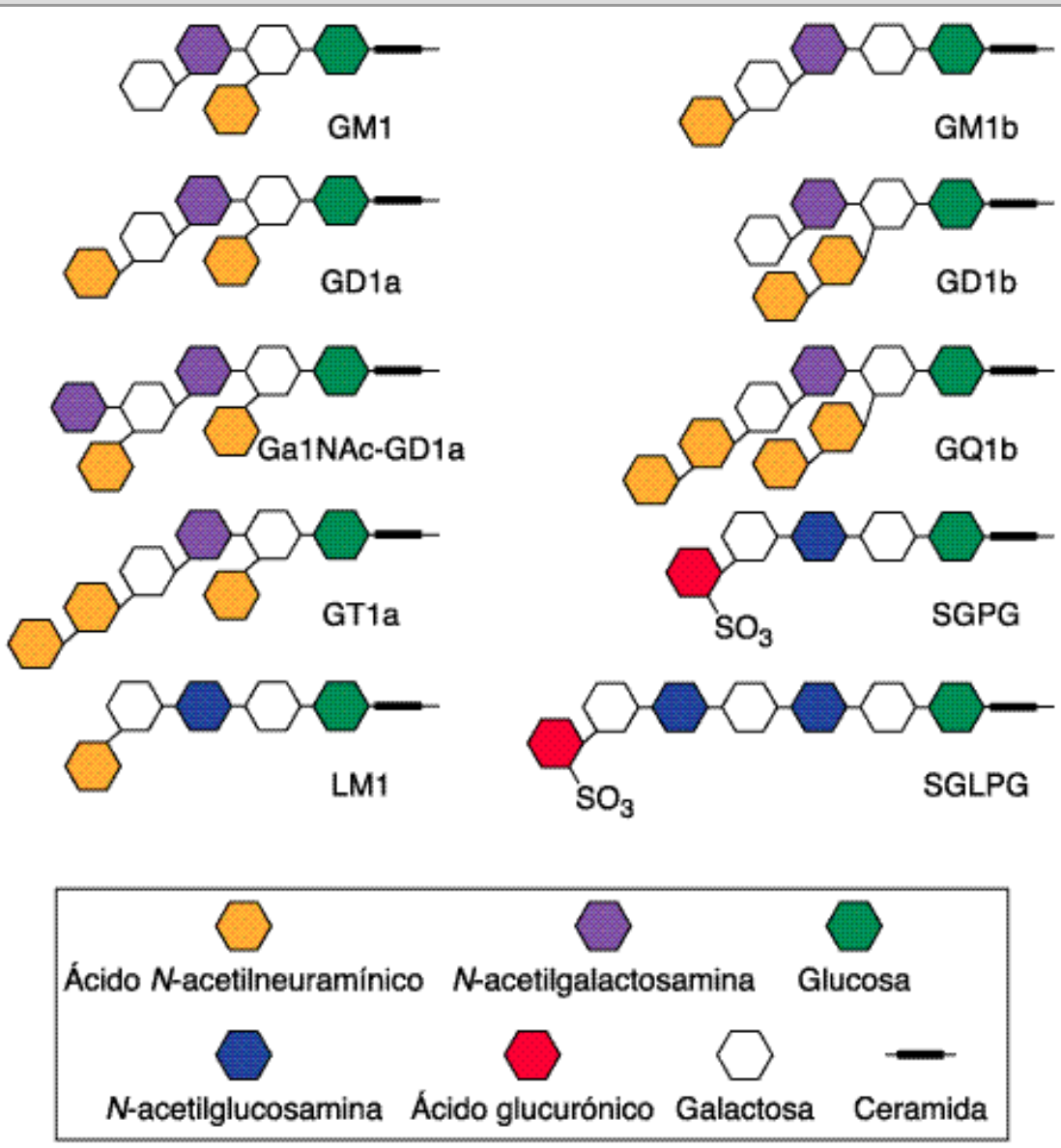
FIGURA 365-1.





Inmunopatogenia propuesta para el GBS asociado a la infección por *C. jejuni.* Las células B reconocen glucoconjugados en *C. jejuni* (Cj) que presentan reactividad cruzada con el ganglióside presente en la superficie celular de Schwann y en la mielina del nervio periférico. Algunas células B, activadas a través de un mecanismo independiente de las células T, secretan principalmente IgM (no mostrado en el dibujo). Otras células B (parte superior izquierda) son activadas a través de una vía parcialmente dependiente de células T y secretan principalmente IgG; la participación de las células T está representada por las células CD4 activadas localmente por fragmentos de proteínas Cj que son presentados en la superficie de las células presentadoras de antígeno (*antigen-presenting cells,* APC). Un paso esencial en el desarrollo del GBS es la salida de células B activadas de las placas de Peyer hacia los ganglios linfáticos regionales. Probablemente, las células T activadas también facilitan la apertura de la barrera hematonerviosa, propiciando de esta manera la penetración de autoanticuerpos patógenos. Las primeras alteraciones en la mielina (derecha) consisten en edema entre las laminillas de la propia mielina y rotura vesicular (se muestra como pequeñas burbujas circulares) en las capas más externas de la mielina. Estos efectos se asocian a la activación del complejo de ataque de membrana C5b-C9 y probablemente son mediados por la entrada de calcio; es posible que la citocina de macrófagos denominada factor de necrosis tumoral (TNF) también participe en la lesión de la mielina. B, célula B; MHC II, complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*) de clase II; TCR, receptor de células T (*T cell receptor*); A, axón.

FIGURA 365-2.



Glucolípidos implicados como antígenos en las neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios. (Modificado de *HJ Willison, N Yuki: Brain 125:2591, 2002.*)

Cuadro 365-2. Principales anticuerpos contra glucolípidos que al parecer intervienen en las neuropatías de origen inmunitario

Cuadro clínico inicial	Diana de los anticuerpos	Isotipo usual
NEUROPATÍAS INMUNITARIAS AGUDAS (SÍNDROMES DE GUILLAIN-BARRÉ)		
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP)	No hay patrones claros	IgG (policlonal)
	GM1 más común	
Neuropatía axónica motora aguda (AMAN)	GD1a, GM1, GM1b, Ga1NAc-GD1a (<50% cualquiera)	IgG (policlonal)
Síndrome de Miller Fisher (MFS)	GQ1b (>90%)	IgG (policlonal)
Neuropatía cervicobraquial faríngea aguda (APCBN)	GT1a (¿casi todos?)	IgG (policlonal)
NEUROPATÍAS INMUNITARIAS CRÓNICAS		

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) (75%)	En algunos casos Po	No hay un patrón claro
CIDPa (vinculada a MGUS) (25%)	Sitios de unión neural	IgG, IgA (monoclonal)
Neuropatía crónica sensitiva > motora	SPGP, SGLPG (en MAG) (50%)	IgM (monoclonal)
	Incierto (50%)	IgM (monoclonal)
Neuropatía motora multifocal (MMN)	GM1, Ga1NAc-GD1a, otros (25-50%)	IgM (policlonal, monoclonal)
Neuropatía atóxica sensitiva crónica	GD1b, GQ1b y otros gangliósidos de serie b	IgM (monoclonal)

Nota: MGUS, gammapatía monoclonal de significación incierta; MAG, glucoproteína vinculada con mielina; APCBN, neuropatía cervicobraquial faríngea aguda (*acute pharyngeal cervicobrachial neuropathy*).

Fuente: Modificado con permiso de HJ Willison, N Yuki: Brain 125:2591, 2002.

Particularmente notable es el síndrome de Miller Fisher (*Miller Fisher syndrome*, MFS), que cursa como ataxia y arreflexia de los miembros de evolución rápida, sin debilidad, acompañada de oftalmoplejía y, a menudo, de parálisis pupilar. El MFS representa aproximadamente 5% de todos los casos de GBS. En >90% de los pacientes con MFS se detectan anticuerpos anti-GQ1b IgG (cuadros 365-1 y 365-2; fig. 365-2) y los títulos de IgG son mayores al inicio del cuadro. En otras formas de GBS no se detectan anticuerpos anti-GQ1b a menos que exista afección de los nervios motores extraoculares. Éstos presentan cantidades importantes de gangliósidos GQ1b, en comparación con los nervios periféricos de los miembros. Además, en modelos experimentales se ha observado que un anticuerpo monoclonal anti-GQ1b elaborado contra *C. jejuni* aislado de un paciente con MFS bloquea la transmisión neuromuscular.

En conjunto, las observaciones anteriores constituyen pruebas de gran peso, pero no concluyentes, de que los autoanticuerpos tienen un cometido importante en la patogenia del síndrome de Guillain-Barré. Se han estudiado de manera más intensiva anticuerpos contra gangliósidos, pero pudieran ser importantes también otros antígenos en la patogenia. Un estudio reciente identificó anticuerpos de tipo IgG contra células de Schwann y neuronas (región del cono de crecimiento nervioso) en algunos casos de GBS. Para probar que tales anticuerpos son patógenos es necesario demostrar que son capaces de mediar la enfermedad después de la transferencia pasiva directa a hospedadores "inocentes" o "vírgenes"; esto no ha ocurrido, aunque se ha descrito un caso de aparente transferencia transplacentaria del GBS de madre a feto.

Fisiopatología

En las formas desmielinizantes del GBS, el mecanismo fisiopatológico de la parálisis flácida y de las alteraciones sensitivas es el bloqueo de la conducción. Esta observación, demostrable por medios electrofisiológicos, implica que las conexiones axonales permanecen intactas. Por tanto, la recuperación puede tener lugar tan pronto como se produzca la desmielinización. En casos graves de GBS desmielinizante se suele producir degeneración axonal secundaria; su intensidad se demuestra electrofisiológicamente. La mayor intensidad de la degeneración axonal secundaria se

relaciona con una mayor lentitud en la recuperación y con un mayor grado de discapacidad residual. Cuando el estudio electrofisiológico indica un patrón axonal primario, la explicación es que los axones han sufrido degeneración y se han desconectado de sus objetivos (específicamente, de las uniones neuromusculares) y, por tanto, deben regenerarse para que ocurra la recuperación. En los casos con afección axonal motora en que la recuperación es rápida, se considera que la lesión está localizada en ramas motoras preterminales, lo que permite que tengan lugar rápidamente la regeneración y la reinervación.

Datos de laboratorio

Los datos en LCR son peculiares y comprenden un mayor valor de proteína en dicho líquido [1 a 10 g/L (100 a 1 000 mg/100 ml)] sin pleocitosis acompañante. El líquido cefalorraquídeo suele ser normal cuando los síntomas han durado 48 h o menos; al final de la primera semana por lo común aumentan los valores de proteínas. A veces, en un GBS por lo demás típico se advierte un incremento transitorio en el número de leucocitos en LCR (10 a 100/μl); sin embargo, la pleocitosis sostenida en LCR sugiere otra entidad diagnóstica (mielitis vírica) o un trastorno coexistente (infección por VIH no diagnosticada; cap. 173). Las características patológicas electrodiagnósticas son leves o inexistentes durante las fases iniciales, y van por detrás de la evolución clínica. En los casos con desmielinización (cuadro 365-1) las características más habituales son latencias distales prolongadas, descenso de la velocidad de conducción, signos de bloqueo de la conducción y dispersión temporal del potencial de acción compuesto. En los casos con afección axonal primaria, el principal dato electrodiagnóstico es el decremento de la amplitud de los potenciales de acción compuestos, sin retraso de la conducción ni prolongación de las latencias distales.

Diagnóstico

El síndrome de Guillain-Barré es una entidad "descriptiva". El diagnóstico se hace al identificar el perfil de parálisis de evolución rápida junto con arreflexia, ausencia de fiebre u otros síntomas generalizados y los acontecimientos precursores característicos (cuadro 365-3). Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial están mielopatías agudas (en particular con lumbalgia prolongada y trastornos de los esfínteres); botulismo (pérdida temprana de la reactividad pupilar); difteria (perturbaciones bucofaríngeas tempranas); polirradiculitis de Lyme y otras parálisis transmitidas por garrapatas; porfiria (dolor abdominal, convulsiones, psicosis); neuropatía de origen vasculítico (medir la velocidad de eritrosedimentación, que se describe más adelante); poliomielitis (son comunes la fiebre y el meningismo); radiculitis por CMV (en personas inmunodeficientes); neuropatía de enfermedades críticas; trastornos neuromusculares como miastenia grave; o intoxicaciones por organofosforados, talio o arsénico. Los estudios de laboratorio son útiles predominantemente para descartar cuadros que se parecen al GBS. Las alteraciones electrodiagnósticas pueden ser mínimas, y el valor de proteínas en el LCR a veces no aumenta sino hasta el final de la primera semana. Cuando se sospecha firmemente el diagnóstico se debe iniciar el tratamiento sin esperar a la aparición de las alteraciones electrodiagnósticas y del LCR características. Los pacientes con GBS y factores de riesgo para el VIH, o con pleocitosis en el LCR,

deben ser estudiados mediante pruebas serológicas para el virus de la inmunodeficiencia humana.

Cuadro 365-3. Criterios diagnósticos para el síndrome de Guillain-Barré

Derechos no disponibles para su reproducción en soporte electrónico.

[a] Con exclusión del síndrome de Miller Fisher y de otras variantes.

Fuente: Modificado de AK Asbury, DR Cornblath: Ann Neurol 27:S21, 1990.

Tratamiento

En la vasta mayoría de los pacientes con GBS, el tratamiento debe iniciarse tan pronto como se haya establecido el diagnóstico. Cada día es importante; alrededor de dos semanas después de la aparición de los primeros síntomas motores la inmunoterapia ya no es eficaz. Se puede comenzar con dosis elevadas de inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immune globulin*, IVIg) o plasmaféresis, dado que ambas medidas tienen eficacia similar (cuadro 365-4). La combinación de ambos tratamientos no es significativamente mejor que cualquiera de ellos administrado por separado. La IVIg suele ser el primer producto que se escoge para la terapéutica, por su facilidad de administración y seguridad corroborada. Se administra en cinco sesiones diarias de venoclisis, hasta alcanzar una dosis total de 2 g/kg de peso corporal. Hay algunos datos de que los autoanticuerpos en el síndrome de Guillain-Barré son neutralizados por otros antiidiotípicos presentes en los preparados de IVIg, y ello quizá explica el efecto terapéutico. Por lo común se recurre a un ciclo de plasmaféresis, que consiste en el intercambio de plasma (*plasma exchange*, PE), aproximadamente 40 a 50 ml de plasma/kg de peso cuatro veces por semana. En individuos tratados tempranamente en la evolución de la enfermedad y que mejoran, puede observarse recidiva en la segunda o tercera semana. Por lo común es eficaz en estos casos repetir un tratamiento breve con las medidas originales. No han sido eficaces en el GBS los glucocorticoides. Algunos enfermos con formas muy benignas de GBS, en particular los que al parecer llegaron a una etapa de "estabilidad" en comparación con el cuadro inicial, pueden ser tratados con medidas conservadoras sin recurrir a la IVIg o a la plasmaféresis.

Cuadro 365-4. Diagnóstico de miastenia grave (MG)

Ensayo clínico / lugar	Referencia	Núm. pacientes (N) / seguimiento (SE) / grupos de tratamiento	Criterios de valoración	Resultados / Valor p	Comentario
GBS Study Group; Estados Unidos/ Canadá (18 centros)	Neurology 35:1096, 1985	N = 245	1. % mejoría grado 1 a las 4 semanas	1. 59% (PE)/39% (ninguno) *p* <0.001	Primer ensayo clínico en que se demuestra eficacia; en ensayos clínicos más pequeños

		SE = 6 meses	2. Días hasta la mejoría de grado 1	2. 19 días (PE)/40 días (ninguno) p <0.001	realizados previamente se obtuvieron resultados contradictorios
		PE/Ninguno	3. Días hasta la mejoría de grado 2	3. 53 días (PE)/85 días (ninguno) p <0.001	
French Coop. Group on PE in GBS; Francia/Suiza (28 centros)	Ann Neurol 22:753, 1987; Ann Neurol 32:94, 1992	N = 220	1. Días hasta caminar con ayuda	1. 30 días (PE)/44 días (ninguno) p <0.01	Al primer año, recuperación completa de la fuerza en 71% (PE)/52% (ninguno); p = 0.007
		SE = 1 año	2. Días hasta puntuación Δ positiva	2. 4 días (PE)/12 días (ninguno) p <0.001	
		PE/Ninguno; albúmina contra plasma congelado en el grupo PE	3. Albúmina contra plasma congelado	3. Sin diferencias significativas	
Dutch GB Study Group; Holanda (15 centros)	N Engl J Med 326: 1123, 1992	N = 150	1. % mejoría de grado 1 a las 4 semanas	1. 53% (IVIg)/34% (PE) p = 0.024	La asignación de los pacientes en los grupos favoreció de manera inadvertida al grupo IVIg
		SE = 6 meses	2. Días hasta la mejoría de grado 2	2. 55 días (IVIg)/70 días (PE) p = 0.07	
		IVIg/PE			
Plasma Exchange/ Sandoglobulin GBS Trial (38 centros en 11 países)	Lancet 349:225, 1997	N = 329	1. % mejoría grado 1 a las 4 semanas	Sin diferencias significativas entre los tres grupos respecto a cualquiera de los criterios de valoración	Tendencia no significativa favorable al tratamiento de combinación
		SE = 48 semanas	2. Criterios de valoración secundarios: días hasta la mejoría de grado 2; días sin ventilación asistida; grado de discapacidad a las 48 semanas		
		IVIg/PE/ambos (3 grupos)			

Abreviaturas: PE, plasmaféresis (*plasma exchange*); IVIg, inmunoglobulina intravenosa con dosis elevadas.

Nota: En todos los estudios, excepto en el del French Coop. Group, se utilizó la escala de grados de Londres: 0, sano; 1, síntomas y signos leves; 2, camina 5 min sin ayuda; 3, camina 5 min con ayuda; 4, permanencia en cama o silla de ruedas; 5, requiere ventilación asistida; 6, fallecimiento.

En la fase de empeoramiento del GBS, algunos enfermos necesitan ser vigilados en una unidad de cuidados intensivos, con atención especial a su capacidad vital, estado cardiovascular y fisioterapia de tórax. Como ya se dijo, alrededor de 30% de los individuos con GBS necesitan asistencia ventilatoria, a veces por largo tiempo (semanas o más). Son medidas importantes los cambios frecuentes de posición y la higiene y cuidado minuciosos de la piel, y también los ejercicios diarios de arco de movimiento para evitar contracturas articulares. Asimismo, el personal debe asegurar diariamente al enfermo que las posibilidades de recuperación son satisfactorias en términos generales.

Pronóstico y recuperación

Alrededor de 85% de los pacientes con GBS logra la recuperación funcional completa al cabo de varios meses o un año, aunque pueden persistir pequeñas alteraciones en la exploración física (como la arreflexia). La tasa de mortalidad es <5% en el mejor de los contextos; en los casos de fallecimiento, la causa de la muerte suelen ser complicaciones pulmonares secundarias. El pronóstico es peor en los pacientes con lesión axonal proximal motora y sensitiva grave. Esta lesión axonal puede ser primaria o secundaria (véase "Fisiopatología" antes en este capítulo), pero en cualquier caso no es posible una regeneración eficaz. Otros factores que empeoran el pronóstico de recuperación son edad avanzada, cuadros fulminantes o muy graves y retraso en el inicio del tratamiento. Se sabe que 5 a 10% de los pacientes con GBS típico tienen una o más recidivas tardías; en tal situación, se clasifica a dichos casos como polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

La CIDP se diferencia del GBS por su evolución crónica. En otros aspectos, esta neuropatía comparte muchas características con el GBS, como la elevación de los valores de proteínas en el LCR y las alteraciones electrodiagnósticas de desmielinización adquirida. La mayor parte de los casos se observan en adultos y el proceso es ligeramente más común en varones que en mujeres. La incidencia de la CIDP es menor que la del GBS, pero debido a su evolución más prolongada su prevalencia es mayor.

Manifestaciones clínicas

El inicio suele ser gradual, en ocasiones subagudo; además, en algunos pacientes el cuadro inicial es indistinguible del propio del GBS. Los síntomas son motores y sensitivos en la mayor parte de los casos. La debilidad de los miembros suele ser simétrica, aunque puede ser notablemente asimétrica. Se observan variaciones considerables en los distintos casos. Algunos pacientes muestran una evolución progresiva crónica, mientras que otros, por lo general de menor edad, tienen una evolución con recidivas y remisiones. Algunos pacientes sólo presentan alteraciones motoras, y en unos pocos casos se observa un síndrome relativamente puro de ataxia de origen sensitivo. El temblor se detecta en casi 10% de los casos, y puede ser más intenso durante los períodos de empeoramiento subagudo o de mejoría. Una pequeña proporción de los pacientes presenta alteraciones de los pares craneales, como oftalmoplejía externa. En los casos que reciben tratamiento la CIDP suele reducir su intensidad con el transcurso del tiempo; el resultado es que muchos años después de su inicio, alrededor de 75% de los pacientes presentan una recuperación funcional razonable. En la CIDP es inusual el fallecimiento.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los datos clínicos, del LCR y del estudio electrofisiológico característicos. Por lo general el LCR es acelular, con valor de proteínas elevado, en ocasiones varias veces por encima del normal. Desde el punto de vista electrodiagnóstico, las alteraciones principales son grados variables de retraso de la conducción, latencias distales prolongadas, dispersión temporal de los potenciales de acción compuestos y bloqueo de la conducción. En particular, la presencia de bloqueo de la conducción es un signo cierto de que existe un proceso desmielinizante adquirido. La pérdida axonal, probablemente secundaria a la desmielinización, se detecta en >50% de los pacientes. Conviene practicar la electroforesis de proteínas séricas con inmunofijación para

identificar la gammapatía monoclonal y cuadros con ella vinculados (véase "Gammapatía monoclonal de significación incierta", más adelante en este capítulo). En todos los enfermos en quienes se supone CIDP, también es razonable descartar conjuntivopatías (en particular lupus eritematoso generalizado), hepatitis crónica, infección por VIH y diabetes mellitus.

Patogenia

Aunque en la CIDP existen indicios de activación inmunitaria, los mecanismos precisos de la patogenia son desconocidos. La biopsia suele revelar poca inflamación y formación de capas de cebolla (capas imbricadas de prolongaciones atenuadas de las células de Schwann alrededor de un axón) debido a las fases recurrentes de desmielinización y remielinización. La respuesta al tratamiento sugiere que la CIDP es mediada por mecanismos inmunitarios; un dato interesante es que la CIDP responde a los glucocorticoides (véase más adelante en este capítulo), mientras que el GBS no lo hace. En fecha reciente se logró la transferencia pasiva de la desmielinización en animales de laboratorio, y para ello se utilizó IgG purificada obtenida del suero de algunos enfermos de CIDP, lo cual apoya una patogenia autoinmunitaria humoral. No se ha identificado el antígeno o antígenos "patógenos" en la CIDP, pero un estudio reciente señaló que la proteína mielínica P_0 podría ser un autoantígeno en algunos enfermos. Alrededor de 25% de los pacientes con características clínicas de CIDP también presentan una gammapatía monoclonal de significación incierta (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS). Los casos asociados a IgA o IgG monoclonales suelen responder al tratamiento de manera tan favorable como los casos sin gammapatía monoclonal. Los pacientes con gammapatía monoclonal por IgM tienden a presentar una afección sensitiva mayor, una evolución más prolongada y una respuesta menos satisfactoria al tratamiento, aunque esto último es objeto de debate.

Tratamiento

La mayoría de los expertos inician el tratamiento de la CIDP cuando la progresión es rápida o el paciente tiene dificultades para caminar. Si el trastorno es leve, puede ser mejor una actitud expectante en espera de una remisión espontánea. En estudios controlados se ha demostrado que las dosis elevadas de IVIg, la plasmaféresis y los glucocorticoides son más eficaces que el placebo. El tratamiento inicial suele ser IVIg o plasmaféresis, que parece tener eficacia similar. La IVIg se administra en dosis de 0.4 g/kg de peso corporal al día, durante cinco días; en la mayoría de los pacientes son necesarios nuevos ciclos periódicos de tratamiento a intervalos aproximados de seis semanas. La plasmaféresis se inicia con dos o tres tratamientos a la semana, durante seis semanas; también puede ser necesaria la repetición periódica de ciclos de tratamiento. La administración de glucocorticoides por vía oral es otra opción (60 a 80 mg de prednisona al día durante uno o dos meses, seguidos de una reducción gradual de la dosis de 10 mg al mes, según se tolere), pero son problemáticos sus efectos adversos a largo plazo, como desmineralización ósea, hemorragia digestiva y alteraciones de tipo cushingoide. Alrededor de la mitad de los pacientes con CIDP no responden adecuadamente al tratamiento inicial elegido; entonces se debe intentar un tratamiento distinto. En los pacientes que no responden a IVIg, plasmaféresis y glucocorticoides,

puede ser útil la administración de inmunodepresores, como azatioprina, metotrexato, ciclosporina y ciclofosfamida, de manera aislada o como tratamiento coadyuvante. El uso de estos tratamientos requiere la evaluación periódica de los riesgos y beneficios.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Neuropatía motora multifocal

La neuropatía motora multifocal (*multifocal motor neuropathy*, MMN) es una neuropatía peculiar pero rara que cursa con debilidad motora lentamente progresiva y atrofia que evoluciona en un período de años y que afecta el territorio de distribución de troncos nerviosos concretos, en asociación con zonas de bloqueo persistente de la conducción motora focal en los mismos troncos nerviosos. Las fibras nerviosas sensitivas están relativamente respetadas. Los brazos son afectados con mayor frecuencia que las piernas y >75% de los pacientes son varones. En algunos casos este proceso se puede confundir con las formas de segunda neurona motora de la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 353). Alrededor de 50% de los pacientes presenta títulos elevados de anticuerpos IgM policlonales contra el ganglíosido GM1. No se sabe qué relación tiene este dato con los focos de bloqueo persistente de la conducción motora, pero en los nódulos de Ranvier de los nervios periféricos son normales las concentraciones elevadas de gangliósidos GM1. El estudio anatomopatológico del nervio demuestra la presencia de desmielinización y alteraciones inflamatorias de grado leve en las zonas de bloqueo de la conducción.

La mayoría de los pacientes con MMN responden a dosis elevadas de IVIg (las mismas dosis que se usan en la CIDP, véase antes en este capítulo) y algunos pacientes refractarios han reaccionado a la ciclofosfamida. No son eficaces los glucocorticoides ni la plasmaféresis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Neuropatías con gammapatía monoclonal

Mieloma múltiple

Ocurre una polineuropatía clínicamente manifiesta en aproximadamente 5% de los pacientes con la forma más frecuente de mieloma múltiple, que causa lesiones óseas líticas u osteoporóticas difusas. Estas neuropatías son sensitivomotoras, y por lo común de grado leve, aunque pueden ser graves; por lo general la neuropatía no desaparece tras la eliminación del mieloma. En la mayor parte de los casos las características electrodiagnósticas y anatomopatológicas son congruentes con un proceso de degeneración axonal.

Por el contrario, el mieloma con características osteoescleróticas (que representa sólo 3% de todos los mielomas) se asocia a polineuropatía en la mitad de los casos. Estas neuropatías, que también pueden ocurrir en cuadros de plasmacitoma solitario, se caracterizan porque 1) suelen ser de naturaleza desmielinizante, 2) a menudo responden a la radioterapia o a la eliminación de la lesión primaria, 3) se asocian a la presencia de diferentes proteínas monoclonales y cadenas ligeras (casi siempre lambda, al contrario del predominio kappa en la forma lítica del mieloma múltiple) y 4) se pueden acompañar de otras alteraciones generales, como engrosamiento cutáneo, hiperpigmentación, hipertricosis, organomegalia, endocrinopatía, anasarca y dedos en palillo de tambor. Todas estas son las características del síndrome POEMS (*p*olineuropatía, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatía, proteína *M* y alteraciones cutáneas [s*kin changes*]). Se desconoce la patogenia de este síndrome infrecuente, así como el mecanismo de su asociación con las cadenas ligeras lambda. El tratamiento de la neuropatía se orienta mejor al mieloma osteoclástico, y para ello se recurre a cirugía, radioterapia o quimioterapia, según estén indicadas.

También se pueden encontrar neuropatías en otras enfermedades generalizadas con gammapatía, como macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis generalizada primaria y procesos crioglobulinémicos (crioglobulinemia esencial mixta, algunos casos de hepatitis C).

Gammapatía monoclonal de significación incierta

Las polineuropatías crónicas que acompañan a la gammapatía monoclonal de significación incierta (MGUS) se suelen asociar a los isotipos inmunoglobulínicos IgG, IgA e IgM. Desde el punto de vista clínico, muchos de estos pacientes son indistinguibles de los que presentan CIDP asociada a gammapatía monoclonal (véase "Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica", antes en este capítulo), y su respuesta al tratamiento con inmunodepresores también es similar. Una excepción la

constituye el síndrome de la gammapatía monoclonal IgM kappa asociada a una neuropatía sensitiva de evolución lenta y larga, a menudo con temblor y ataxia sensitiva. La mayoría de los pacientes son varones mayores de 50 años de edad. En la mayoría la inmunoglobulina IgM monoclonal se une a un constituyente normal del nervio periférico, la glucoproteína asociada a la mielina (*myelin-associated glycoprotein*, MAG), que se encuentra principalmente en las regiones paranodulares de las células de Schwann. Esta unión parece ser específica para un epítopo polisacarídico que también se encuentra en otras glucoproteínas de la mielina del nervio periférico normal, P_0 y PMP22, así como en otros glucoesfingolípidos del nervio normal (fig. 365-1). En los casos con positividad para MAG, la paraproteína IgM aparece incorporada en las vainas de mielina de los pacientes afectados, ensanchado la distancia entre las laminillas de mielina y dando lugar de esta manera a un patrón distintivo en el estudio ultraestructural. Lo característico de estas lesiones son los signos de desmielinización y remielinización. La neuropatía desmielinizante crónica parece ser el resultado de una desestabilización del metabolismo de la mielina más que de la activación de una respuesta inmunitaria. A menudo el tratamiento con clorambucilo o ciclofosfamida mejora la neuropatía vinculada a una reducción mantenida en los valores circulantes de paraproteína; no obstante, la administración prolongada de estos alquilantes se acompaña de riesgos significativos (cap. 70). En una pequeña proporción de los pacientes, la MGUS evoluciona con el tiempo hacia un proceso maligno como mieloma múltiple (cap. 98) o linfoma (cap. 97).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Neuropatía vasculítica

La afección de nervios periféricos es frecuente en la poliarteritis nudosa (PAN), con manifestaciones clínicas en la mitad de los casos y lesiones anatomopatológicas en la necropsia en 100% (cap. 306). El patrón más frecuente es una neuropatía motora-sensitiva multifocal asimétrica (mononeuropatía múltiple) debida a lesiones isquémicas en troncos nerviosos y raíces; no obstante, algunos casos de neuropatía vasculítica evolucionan como una neuropatía motora-sensitiva simétrica y distal. Los síntomas de neuropatía constituyen una forma de presentación frecuente en los pacientes con PAN. Los datos electrodiagnósticos son los de un proceso axonal. En la PAN se afectan las arterias de calibre pequeño e intermedio correspondientes a los vasos de los nervios, especialmente los vasos epineurales, lo que ocasiona una neuropatía isquémica diseminada. También se observa una elevada frecuencia de neuropatía en los pacientes con vasculitis y granulomatosis alérgica (síndrome de Churg-Strauss).

Siempre se debe considerar la posibilidad de una vasculitis generalizada cuando aparece una mononeuropatía múltiple subaguda o crónica junto con síntomas generales (fiebre, anorexia, pérdida de peso, sensación de fatiga, malestar y molestias inespecíficas). El diagnóstico de sospecha de neuropatía vasculítica se establece mediante la combinación de biopsias de nervio y músculo, con cortes seriados para detectar las lesiones vasculares (cap. 363).

Alrededor de la tercera parte de los casos de neuropatía vasculítica demostrados mediante biopsia corresponden a cuadros "no generalizados", en el sentido de que la vasculitis parece afectar sólo el nervio periférico. Los pacientes no presentan síntomas generales y la evolución es menos activa que la de la PAN. La velocidad de sedimentación eritrocítica puede estar elevada, pero otras pruebas para detectar enfermedades generalizadas son negativas. De todas maneras, es probable la afección clínicamente silenciosa de otros órganos, y es común observar vasculitis en la biopsia de músculo esquelético tomada al mismo tiempo que la del nervio.

La neuropatía vasculítica también puede formar parte del síndrome vasculítico que ocurre en la evolución de otras enfermedades del tejido conjuntivo. La más frecuente es la artritis reumatoide, pero la neuropatía isquémica por afección de los vasos de los nervios también se puede observar en la crioglobulinemia mixta, el síndrome de Sjögren, la granulomatosis de Wegener, la vasculitis por hipersensibilidad (cap. 306) y la esclerosis generalizada progresiva (cap. 303). El tratamiento de estas neuropatías, incluida la neuropatía vasculítica "no generalizada", consiste en tratar la

enfermedad subyacente y en administrar de manera intensiva glucocorticoides y otros fármacos inmunodepresores, por lo general ciclofosfamida.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Neuropatía paraneoplásica anti-Hu

Este trastorno infrecuente y mediado por mecanismos inmunitarios se manifiesta como una neuronopatía, es decir, una lesión selectiva de los ganglios de la raíz posterior. El inicio suele ser asimétrico, con disestesias y pérdida de la sensibilidad en los miembros, con evolución rápida a la afección de todos los miembros, el torso y la cara. La desaferenciación intensa causa ataxia sensitiva grave, seudoatetosis e incapacidad para caminar, permanecer de pie o incluso permanecer sentado sin sujeción. La neuropatía sensitiva subaguda suele ser idiopática, aunque en casi 25% de los casos es paraneoplásica, relacionada principalmente con cáncer de pulmón, sobre todo con el carcinoma pulmonar microcítico (*small cell lung cancer*, SCLC) (cap. 78). Los antígenos implicados son una familia de proteínas que se unen a RNA (HuD, HuC y Hel-N1), que en los tejidos normales son expresadas únicamente por las neuronas. Las mismas proteínas por lo común son expresadas por SCLC, y en algunos pacientes desencadenan una respuesta inmunitaria que se caracteriza por la aparición de anticuerpos y la actividad de células T citotóxicas que muestran reacción cruzada con las proteínas Hu de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, con lo que ocurre destrucción de tales células mediada por mecanismos inmunitarios. La neuropatía sensitiva se puede acompañar de un cuadro de encefalomielitis, que probablemente tiene la misma patogenia. Los síntomas neurológicos en muchos casos anteceden a la identificación del SCLC en un año. La neuropatía sensitiva evoluciona durante unas pocas semanas o meses y después se estabiliza, dejando incapacitado al paciente. La mayor parte de los casos no responden al tratamiento con glucocorticoides, IVIg, plasmaféresis o fármacos inmunosupresores.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Ardolino G et al: High dose intravenous immune globulin in the treatment of hereditary recurrent brachial plexus neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74:550, 2003 [PMID: 12640095]

Bowes T et al: Tolerance to self-gangliosides is the major factor restricting the antibody response to lipopolysaccharide core oligosaccharides in *Campylobacter jejuni* strains associated with Guillain-Barré syndrome. Infect Immun 70:5008, 2002 [PMID: 12183547]

Brannagan TH: Intravenous immunoglobulin (IVIg) for treatment of CIDP and related immune-mediated neuropathies. Neurology 59(Suppl 6):S33, 2002

Buchwald B et al: Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 51:673, 2002 [PMID: 12112071]

Dalakas MD: Blockade of blocking antibodies in Guillain-Barré syndromes: "Unblocking" the mystery of action of intravenous immunoglobulin. Ann Neurol 51:667, 2002 [PMID: 12112069]

Dalakas MC: Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. Neurology 59(Suppl 6):13

Gong Y et al: Localization of major gangliosides in the PNS: Implications for immune neuropathies. Brain 125:2491, 2002 [PMID: 12390975]

Hughes RA et al: Cytotoxic drugs and interferons for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Systematic Reviews 2003, review number CD003280

Hughes RA: Systematic reviews of treatment for inflammatory demyelinating neuropathy. J Anat 200:331, 2002 [PMID: 12090400]

Hughes RAC et al: Practice parameter: Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 61:736, 2003 [PMID: 14504313]

Kanda T et al: Sera from Guillain-Barré patients enhance leakage in blood-nerve barrier model. Neurology 60:301, 2003 [PMID: 12552049]

Katz JS et al: Axonal multifocal motor neuropathy without conduction block or other features of demyelination. Neurology 58:615, 2002 [PMID: 11865141]

Kieseier BC et al: Immune mechanisms in chronic inflammatory demyelinating neuropathy. Neurology 59(Suppl):S7, 2002

Klein CJ et al: Inflammation and neuropathic attacks in hereditary brachial plexus neuropathy. J Neurol, Neurosurg Psychiatry 73:45, 2002 [PMID: 12082044]

Korn-Lubetzki I et al: Family with inflammatory demyelinating polyneuropathy and the HNPP 17p12 deletion. Am J Med Genet 113:275, 2002 [PMID: 12439896]

Kuwabara S et al: Differences in membrane properties of axonal and demyelinating Guillain-Barré syndromes. Ann Neurol 52:180, 2002 [PMID: 12210788]

Kwa MSG et al: Autoimmunity to Schwann cells in patients with inflammatory neuropathies. Brain 126:361, 2003 [PMID: 12538403]

Latov N: Diagnosis of CIDP. Neurology 59(Suppl):S2, 2002

Lopate G et al: Severe sensory ataxia and demyelinating polyneuropathy with IgM anti-GM2 and GaINAc-GD1A antibodies. Muscle Nerve 25:828, 2002 [PMID: 12115971]

Lopez PHH et al: High affinity as a disease determinant factor in anti-GM1 antibodies: Comparative characterization of experimentally induced vs. disease-associated antibodies. J Neuroimmunol 128:69, 2002 [PMID: 12098512]

Odaka M et al: Guillain-Barré Syndrome presenting with loss of taste. Neurology 58:1437, 2002 [PMID: 12011304]

Olney RK et al: Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. Muscle Nerve 27:117, 2003 [PMID: 12508306]

Sharshar T et al: Early predictors of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. Crit Care Med 31:278, 2003 [PMID: 12545029]

Sugimoto H et al: A case of Guillain-Barré syndrome associated with cerebellar ataxia and positive serum anti-GD1b lgG anitbody. J Neurol 249:346, 2002 [PMID: 11993539]

Umpathi T, Hughes R: Mycophenolate in treatment-resistant inflammatory neuropathies. Eur J Neurol 9:683, 2002

Umpathi T et al: Immunosuppressive treatment for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database Systematic Reviews 2002; review number CD003217

Van Den Berg-Vos RM et al: Disease severity in multifocal motor neuropathy and its association with the response to immunoglobulin treatment. J Neurol 249:330, 2002

Van Koningsveld R et al: Infections and course of disease in mild forms of Guillain-Barré syndrome. Neurology 58:610, 2002

van Sorge NM et al: Anti-GM1 IgG antibodies induce leukocyte effector functions via Fcγ receptors. Ann Neurol 53:570, 2003

Willison HJ, Yuki N: Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. Brain 125:2591, 2002 [PMID: 12429589]

Yan WX et al: Passive transfer of demyelination by serum or IgG from CIDP patients. Ann Neurol 47:765, 2000 [PMID: 10852542]

Yan WX et al: P0 protein is a target antigen in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ann Neurol 50:286, 2001 [PMID: 11558784]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Miastenia grave y otras enfermedades de la unión neuromuscular: introducción

La miastenia grave (MG) es un trastorno neuromuscular caracterizado por debilidad y fatigabilidad de los músculos esqueléticos. El defecto subyacente es un decremento del número de receptores de acetilcolina (*acetylcholine receptors*, AChR) en las uniones neuromusculares debido a un proceso autoinmunitario mediado por anticuerpos. El tratamiento actualmente disponible para la MG es muy eficaz, aunque todavía no se logra una curación específica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

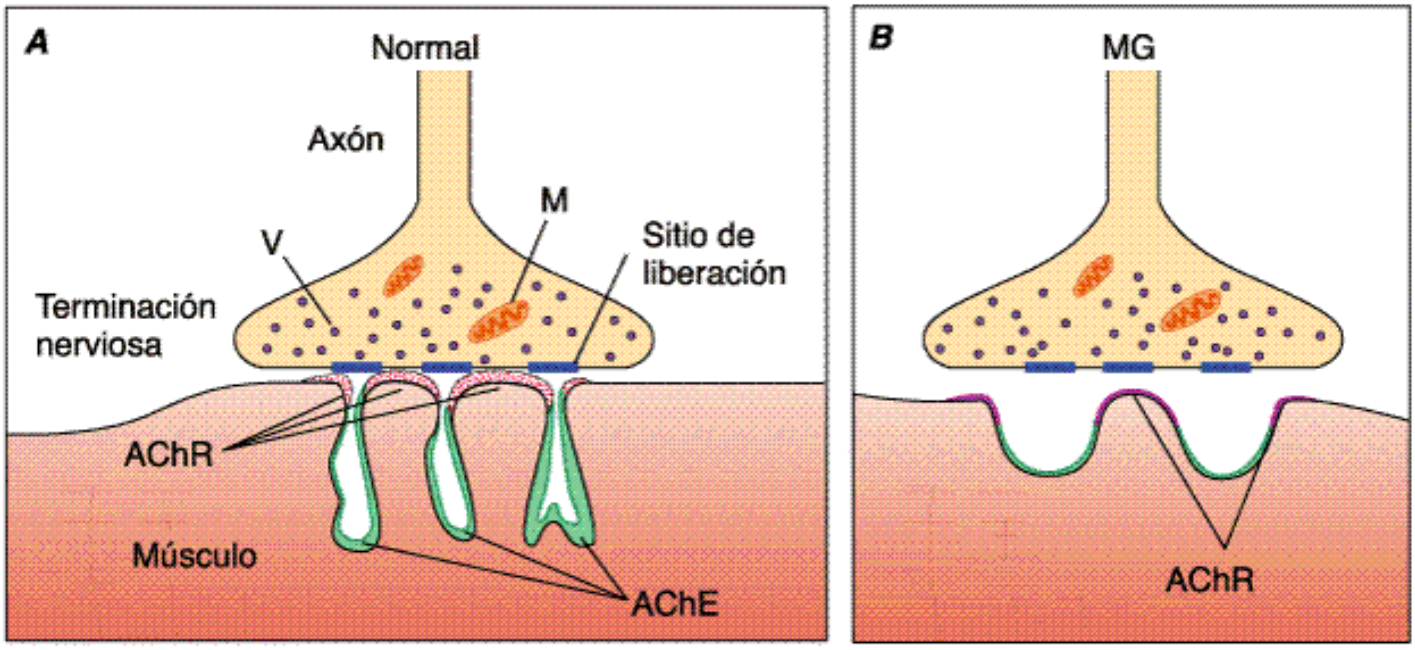
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fisiopatología

En la unión neuromuscular (fig. 366-1), la acetilcolina (*acetylcholine*, ACh) se sintetiza en las terminaciones nerviosas motoras y se almacena en vesículas (llamadas "cuantos" de ACh). Cuando un potencial de acción recorre un nervio motor y alcanza la terminación nerviosa, se libera la ACh de 150 a 200 vesículas y se combina con AChR presentes con una densidad elevada en las crestas de los pliegues postsinápticos. La estructura de la ACh ha sido identificada por completo; está constituida por cinco subunidades (2α, 1β, 1δ y 1γ o ε) dispuestas alrededor de un poro central. Cuando la ACh se combina con los sitios de unión en el AChR se abre el canal en el receptor, lo que permite la entrada rápida de cationes, principalmente sodio, que a su vez hace que se despolarice la región de la placa terminal de la fibra muscular. Cuando la despolarización tiene una intensidad suficiente, inicia un potencial de acción que se propaga a lo largo de la fibra muscular, desencadenando la contracción muscular. Este proceso finaliza rápidamente por la hidrólisis de la ACh por acción de la acetilcolinesterasa (AChE), presente en los pliegues sinápticos, y por la difusión de la ACh lejos del receptor.

FIGURA 366-1.



Esquemas de la unión neuromuscular normal (*A*) y en la miastenia grave (*B*). V, vesículas; M, mitocondrias; AchE, acetilcolinesterasa. Véase en el texto la descripción de la transmisión neuromuscular normal. En la MG, la unión neuromuscular muestra decremento del número de AChR (*zona punteada*), pliegues postsinápticos aplanados y simplificados, y ensanchamiento del espacio sináptico.

En la MG, el defecto fundamental es un descenso del número de AChR disponibles en la membrana

muscular postsináptica. Además, los pliegues postsinápticos están aplanados o "simplificados". Estas alteraciones disminuyen la eficacia de la transmisión neuromuscular. Por tanto, aunque la ACh se libera normalmente, genera potenciales de placa terminal de poca intensidad que pueden no ser capaces de provocar potenciales de acción muscular. El fracaso de la transmisión en muchas uniones neuromusculares produce debilidad de la contracción muscular.

La cantidad de ACh liberada por cada impulso normalmente disminuye tras la actividad repetida (lo que se denomina *agotamiento presináptico*). En el paciente miasténico, el decremento de la eficacia de la transmisión neuromuscular junto con el agotamiento normal produce la activación de un número cada vez menor de fibras musculares por impulsos nerviosos sucesivos y, por tanto, un aumento de la debilidad o *fatiga miasténica.* Este mecanismo también explica la respuesta decreciente a la estimulación nerviosa repetitiva que se observa en las pruebas electrodiagnósticas.

Las alteraciones neuromusculares en la MG son secundarias a una respuesta autoinmunitaria mediada por anticuerpos específicos anti-AChR. Los anticuerpos anti-AChR disminuyen el número de AChR en las uniones neuromusculares por tres mecanismos diferentes: 1) degradación acelerada de los AChR debida a un mecanismo en el que intervienen la formación de enlaces cruzados y la endocitosis rápida de los receptores; 2) bloqueo del sitio activo del AChR, es decir, el sitio al que normalmente se fija la ACh, y 3) lesión de la membrana muscular postsináptica por los anticuerpos en colaboración con el complemento. Los anticuerpos patógenos son IgG dependientes de linfocitos T. Por tanto, en esta enfermedad mediada por anticuerpos son eficaces las estrategias inmunoterapéuticas dirigidas contra las células T.

No se conoce en detalle la forma en que comienza y se perpetúa la respuesta inmunitaria en la MG. Sin embargo, en este fenómeno al parecer interviene el timo. Dicha glándula es anormal en alrededor de 75% de individuos con miastenia grave; en alrededor de 65% de tales casos el timo es "hiperplásico" y posee centros germinativos activos detectados por técnicas histológicas, aunque el timo hiperplásico no necesariamente aumenta de volumen. Un 10% adicional de pacientes tiene tumores tímicos (timomas). Células similares a miocitos dentro del timo (células mioides), que poseen receptores de acetilcolina en su superficie, pueden actuar como productoras de autoantígeno y desencadenar una reacción autoinmunitaria dentro del propio timo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

La miastenia grave no es infrecuente y tiene una prevalencia de al menos una por cada 7 500 personas. Afecta a personas de cualquier grupo de edad, aunque se observan picos de incidencia en mujeres en el tercer y cuarto decenios de la vida, y en varones en el sexto y séptimo decenios. En conjunto, las mujeres son afectadas con mayor frecuencia que los varones, en una proporción de aproximadamente 3:2. Las alteraciones clínicas características de la MG son *debilidad* y *fatigabilidad* musculares. La debilidad aumenta durante la actividad repetida (fatiga), y puede mejorar tras el reposo o el sueño. La evolución de la MG es a menudo variable. Se pueden producir exacerbaciones y remisiones, sobre todo durante los primeros años tras el inicio de la enfermedad. Las remisiones rara vez son completas o permanentes. Las infecciones o los trastornos generalizados no asociados a menudo producen aumento de la debilidad miasténica, y pueden desencadenar "crisis" (véase más adelante en este capítulo).

La distribución de la debilidad muscular a menudo presenta un patrón característico. Los músculos craneales, en especial los de los labios y los extraoculares, suelen ser los primeros afectados, y a menudo los síntomas iniciales son diplopía y ptosis. La debilidad facial provoca la expresión propia de un "gruñido" cuando el paciente intenta sonreír. La debilidad en la masticación es más evidente tras un esfuerzo prolongado, como después de masticar carne. La voz puede tener un timbre nasal producido por la debilidad del paladar, o una calidad disártica "pastosa" secundaria a la debilidad de la lengua. Es posible la dificultad para la deglución secundaria o debilidad del paladar, la lengua o la faringe, lo que produce regurgitación nasal o aspiración de líquidos o alimentos sólidos. En alrededor de 85% de los pacientes la debilidad se generaliza y afecta también la musculatura de los miembros. En la MG, la debilidad en los miembros suele ser proximal y puede ser asimétrica. A pesar de la debilidad muscular, los reflejos tendinosos profundos están conservados. Cuando la debilidad de la musculatura de la respiración o de la deglución alcanza un grado suficiente para que sea necesaria la ventilación asistida, se dice que el paciente sufre una *crisis*.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico y evaluación

(cuadro 366-1) El diagnóstico se sospecha por la presencia de debilidad y fatigabilidad de distribución típica descrita antes, sin pérdida de reflejos ni alteración de la sensibilidad ni de otras funciones neurológicas. El diagnóstico de sospecha siempre debe confirmarse para establecer un diagnóstico definitivo antes de iniciar el tratamiento; esto es esencial debido a que: 1) existen otros trastornos susceptibles de tratamiento que pueden simular una MG, y 2) el tratamiento de la MG puede implicar cirugía y la utilización prolongada de fármacos con efectos adversos.

Cuadro 366-1. Diagnóstico de miastenia grave (MG)

Anamnesis
Diplopía, ptosis, debilidad
Debilidad en la distribución característica
Fluctuación y fatiga: empeora con la actividad repetitiva y mejora con el reposo
Efectos de tratamientos previos
Exploración física
Ptosis, diplopía
Examen de la potencia motora; cuantificación de la potencia muscular
Tiempo de abducción del brazo extendido hacia delante (5 min)
Capacidad vital
Ausencia de otros signos neurológicos
Métodos de laboratorio
Radioinmunoensayo para detectar anticuerpos contra AChR: positividad de alrededor de 85% en MG generalizada; 50% en MG ocular; diagnóstico definitivo si existe positividad; el resultado negativo no descarta miastenia grave; alrededor de 40% de los individuos sin anticuerpos contra AChR y con MG generalizada tienen anticuerpos contra MuSK
Cloruro de edrofonio (Tensilon), 2 mg + 8 mg IV; diagnóstico muy probable si inequívocamente es positiva la prueba
Estimulación nerviosa repetitiva; decremento mayor de 15% en 3 Hz; altamente probable
Electromiografía de una fibra: bloqueo y oscilación con número normal de las fibras; dato confirmatorio pero inespecífico

En el caso de MG ocular craneal: por medio de CT o MRI descartar lesiones intracraneales

Nota: AChR, receptor de acetilcolina; CT, tomografía computadorizada; MRI, resonancia magnética; MuSK, tirosincinasa mioespecífica.

Fuente: Con autorización de DB Drachman: N Engl J Med 330:1797, 1994.

Prueba de anticolinesterasa

Los fármacos que inhiben la enzima AChE permiten que la ACh interactúe de manera repetida con un número limitado de AChR, induciendo un incremento de la fuerza en los músculos miasténicos. Se suele utilizar el edrofonio debido a que su acción se inicia rápidamente (30 s) y dura poco tiempo (unos 5 min). Debe seleccionarse un criterio de valoración objetivo para evaluar el efecto del edrofonio. El médico debe centrarse en uno o más grupos musculares que presenten debilidad inequívoca y determinar de manera objetiva su fuerza. Por ejemplo, la debilidad de los músculos extraoculares, la alteración del habla o el tiempo que el paciente puede mantener los brazos en abducción hacia delante son medidas útiles. Se administra una dosis inicial de 2 mg de edrofonio por vía intravenosa. Si se produce una mejoría definitiva, la prueba se considera positiva y se da por finalizada. Cuando no hay modificaciones, se administran 8 mg adicionales por vía intravenosa. Esta dosis se debe dividir en dos debido a que en algunos pacientes el edrofonio produce efectos adversos desagradables como náuseas, diarrea, salivación, fasciculaciones y, rara vez, síncope o bradicardia. Se debe tener atropina (0.6 mg) a la mano para su administración intravenosa en caso de que estos síntomas lleguen a ser problemáticos.

En algunos pacientes que presentan otros trastornos neurológicos (como esclerosis lateral amiotrófica) y en los enfermos que reaccionan al placebo se pueden obtener resultados falsamente positivos. También son posibles resultados falsamente negativos o ambiguos. En algunos casos conviene utilizar un fármaco de acción más prolongada, como la neostigmina (15 mg por vía oral), ya que de esta forma se dispone de más tiempo para realizar una evaluación detallada de la fuerza muscular. En casi la totalidad de los casos es preferible realizar nuevas pruebas antes de establecer definitivamente el diagnóstico de miastenia grave.

Estudio electrodiagnóstico

La estimulación nerviosa repetitiva con frecuencia proporciona datos diagnósticos de MG. Se debe interrumpir la administración de fármacos anticolinesterásicos 6 a 24 h antes de la prueba. Es mejor estudiar los músculos debilitados o los grupos musculares proximales. Se aplican descargas eléctricas con una frecuencia de 2 o 3/s en los nervios adecuados y se registran los potenciales de acción en los músculos. En las personas normales, la amplitud de los potenciales de acción provocados en los músculos no se modifica con esta frecuencia de estimulación. Sin embargo, en los pacientes miasténicos se produce un descenso rápido de más de 10 a 15% en la amplitud de las respuestas provocadas. Para una evaluación más completa se puede administrar una única dosis de edrofonio para impedir o reducir esta reacción decreciente.

Anticuerpos contra el receptor de acetilcolina

Como ya se ha señalado, se puede detectar la presencia de anticuerpos anti-AChR en el suero de casi 85% de los pacientes miasténicos, aunque sólo en 50% de los enfermos con debilidad limitada a la musculatura ocular. La presencia de anticuerpos anti-AChR es prácticamente diagnóstica de MG, aunque la negatividad de esta prueba no excluye la enfermedad. La concentración medida de anticuerpos anti-AChR no se corresponde de manera exacta con la gravedad de la MG en todos los pacientes. Sin embargo, en un paciente dado la disminución del valor de anticuerpos inducida por el tratamiento se suele relacionar con la mejoría clínica. En fecha reciente se ha observado que cerca de 40% de los sujetos sin anticuerpos contra receptores de acetilcolina y que tienen miastenia grave generalizada poseen anticuerpos contra la cinasa mioespecífica (*muscle-specific kinase*, MuSK), y su presencia es un indicador diagnóstico útil. Los anticuerpos MuSK no se hallan en individuos con anticuerpos contra receptores de acetilcolina o en pacientes de miastenia grave limitada a los músculos extraoculares. No se ha precisado la participación de tales anticuerpos en la patogenia de la MG. Sin embargo, se sabe que la MuSK participa en el agrupamiento de receptores de acetilcolina en las uniones neuromusculares durante el desarrollo corporal. Actualización--> Aún no está claro el papel de estos anticuerpos en la patogenia de la MG, pero la densidad de receptores de acetilcolina en la placa terminal no estaba disminuida como en la miastenia grave con anticuerpos anti-AchR. Se sabe que la MuSK (cinasa mioespecífica) participa en el agrupamiento de receptores de acetilcolina en las uniones neuromusculares durante el desarrollo. <--Actualización

Síndromes miasténicos hereditarios

Los síndromes miasténicos congénitos (*congenital myasthenic syndromes*, CMS) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos de la unión neuromuscular cuyo origen no es autoinmunitario. Estos síndromes se deben a mutaciones genéticas en las que puede estar afectado prácticamente cualquier componente de la unión neuromuscular. En las diferentes formas de CMS se han identificado alteraciones en la función de la terminación nerviosa presináptica, así como en las distintas subunidades del AChR o de la AChE. Estos trastornos comparten muchas de las características clínicas de la MG autoinmunitaria, como la debilidad y fatigabilidad de los músculos esqueléticos que en ocasiones afecta músculos extraoculares (*extraocular muscles*, EOM), párpados y músculos proximales, con distribución similar a la que se observa en la MG autoinmunitaria. Se debe sospechar CMS cuando los síntomas de miastenia se inician durante la lactancia o la niñez, y las determinaciones de anticuerpos anti-AChR son negativas de manera constante. En el cuadro 366-2 se recogen las características de cuatro de las formas más frecuentes de CMS. Aunque las características clínicas, electrodiagnósticas y farmacológicas pueden sugerir el diagnóstico correcto, son necesarios complejos análisis electrofisiológicos y moleculares para establecer el diagnóstico preciso del defecto; de esta manera se pueden aplicar el tratamiento y el consejo genético correctos. En las formas en que está implicado el AChR se ha identificado una amplia gama de mutaciones en cada una de las subunidades, pero la subunidad épsilon es afectada en casi 75% de estos casos. En la mayor parte de las formas de CMS con herencia recesiva las mutaciones son heteroalélicas, es decir, cada uno de los dos alelos presentes muestra una mutación diferente.

Cuadro 366-2. Síndromes miasténicos congénitos

Tipo	Características clínicas	Electrofisiología	Genética	Efectos sobre la placa motora	Tratamiento
Canal lento	El más frecuente; debilidad en los extensores del antebrazo; inicio en el segundo o tercer decenio; gravedad variable	Respuesta muscular repetitiva a la estimulación nerviosa; apertura del canal y duración de MEPP prolongados	Autosómico dominante; mutaciones α, β y ε del AChR	Miopatía excitotóxica de placa motora; disminución de los AChR; lesión postsináptica	Quinidina: disminuye la lesión de la placa motora; empeora con anti-AChE
Canal rápido de baja afinidad	Inicio en edades tempranas; gravedad moderada; ptosis y afección de la musculatura extraocular; debilidad y fatiga	Aperturas de canal breves e infrecuentes; opuesto al síndrome de canal lento	Autosómico recesivo; puede ser heteroalélico	Estructura normal de la placa motora	3,4-DAP; anti-AChE
Déficit grave de AChR	Inicio en edades tempranas; gravedad variable; fatiga; características típicas de la MG	Respuesta decreciente a la estimulación nerviosa repetitiva; disminución de las amplitudes de los MEPP	Autosómico recesivo; las mutaciones épsilon son las más frecuentes; muchas formas distintas	Aumento de tamaño de la placa motora; pliegues sinápticos variables	Anti-AChE; ¿3,4-DAP?
Déficit de AChE	Inicio a edades tempranas; gravedad variable; escoliosis; los movimientos extraoculares pueden ser normales; ausencia de respuestas pupilares	Respuesta decreciente a la estimulación nerviosa repetitiva	Mutación del gen de anclaje al colágeno de la AChE	Terminaciones nerviosas pequeñas; pliegues de la unión degenerados	Empeora con fármacos anti-AChE

Abreviaturas: AChR, receptor de la acetilcolina; AChE, acetilcolinesterasa; MEPP, potenciales de placa motora en miniatura (*miniature end-plate potentials*); 3,4-DAP, 3-4-diaminopiridina.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de la MG se deben considerar otros trastornos que causan debilidad de la musculatura craneal y somática incluyendo CMS no autoinmunitario; entre ellos cabe citar miastenia inducida por fármacos, síndrome miasténico de Lambert-Eaton (*Lambert-Eaton*

myasthenic syndrome, LEMS), neurastenia, hipertiroidismo, botulismo, lesiones ocupativas intracraneales ("masas") y oftalmoplejía externa progresiva. El tratamiento con penicilamina (utilizada para la esclerodermia o la artritis reumatoide) puede ocasionar una MG verdadera, aunque la debilidad es leve y el paciente se suele recuperar al cabo de varias semanas o meses de interrumpida la administración del fármaco. Los antibióticos aminoglucósidos en dosis muy elevadas y la procainamida pueden producir debilidad neuromuscular en las personas sanas, o bien exacerbación de la debilidad en los pacientes miasténicos; en dosis muy grandes pueden causar debilidad neuromuscular en individuos sanos.

El LEMS es un trastorno presináptico de la unión neuromuscular que puede causar una debilidad similar a la que se produce en la MG. La musculatura proximal de los miembros inferiores está afectada con frecuencia, aunque también pueden estar afectados otros grupos musculares. Hasta en 70% de los pacientes se observan alteraciones de pares craneales, como ptosis palpebral y diplopía, características también observadas en la MG. No obstante, ambas afecciones pueden diferenciarse fácilmente, ya que los pacientes con LEMS muestran disminución o ausencia de los reflejos; alteraciones del sistema nervioso autónomo, como sequedad de boca e impotencia, así como respuestas de incremento tras la estimulación nerviosa repetitiva. El LEMS se debe a la presencia de autoanticuerpos contra los canales de calcio de tipo P/Q en las terminaciones nerviosas motoras, lo cual puede detectarse por radioinmunoensayo en aproximadamente 85% de los pacientes con LEMS. Dichos autoanticuerpos alteran la liberación de ACh desde las terminaciones nerviosas. La mayoría de los pacientes con este síndrome presentan un tumor asociado, principalmente un carcinoma pulmonar de células pequeñas, que quizá sea el causante de la respuesta autoinmunitaria. El diagnóstico de LEMS puede indicar la presencia del tumor mucho antes de que sea detectado por otros medios, lo cual permite su extirpación precoz. El tratamiento del trastorno neuromuscular consiste en plasmaféresis e inmunodepresión, igual que en la MG. En el LEMS pueden ser útiles la 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP) y la piridostigmina contra los síntomas. La primera bloquea los canales de potasio, con lo cual prolonga la despolarización de las terminaciones nerviosas motoras y de este modo, intensifica la liberación de ACh. La segunda prolonga la acción de ACh y permite interacciones repetidas con los receptores de dicho neurotransmisor.

Neurastenia era el término acostumbrado para un síndrome de fatiga similar a la miastenia, sin una base orgánica. Estos pacientes pueden presentarse con síntomas como debilidad y fatiga, aunque en el estudio del músculo habitualmente se observa la "liberación espasmódica" característica de los trastornos no orgánicos, y la fatiga en estos pacientes implica cansancio o apatía en lugar de una disminución de la fuerza muscular tras el esfuerzo repetido. El hipertiroidismo se diagnostica o excluye fácilmente mediante las pruebas de función tiroidea, que se deben realizar sistemáticamente en los pacientes con sospecha de MG. Se debe subrayar que las alteraciones de la función tiroidea (hipertiroidismo o hipotiroidismo) pueden incrementar la debilidad de tipo miasténico. El botulismo puede producir esta clase de debilidad, aunque en estos casos las pupilas

suelen estar afectadas y la estimulación nerviosa repetitiva determina una respuesta de incremento y no de disminución. Las masas intracraneales a veces pueden causar una diplopía que simula los síntomas de la MG, debido a la compresión de los nervios que inervan la musculatura extraocular (p. ej., meningioma de la cresta esfenoidal), aunque habitualmente la resonancia magnética (MRI) del cráneo y de las órbitas demuestra la lesión.

La oftalmoplejía progresiva externa es un trastorno poco frecuente que produce debilidad de la musculatura extraocular, y que se puede acompañar de debilidad en la musculatura proximal de los miembros y de otras alteraciones generalizadas. La mayoría de los pacientes con este trastorno muestran alteraciones mitocondriales que pueden ser detectadas en la biopsia muscular (cap. 368).

Búsqueda de trastornos asociados

(cuadro 366-3) Los pacientes miasténicos tienen mayor incidencia de varios procesos asociados. Se producen anomalías tímicas en alrededor de 75% de los casos, como ya se dijo. Los procesos neoplásicos (timomas) pueden producir un aumento de tamaño de la glándula tímica, que se detecta mediante tomografía computadorizada (CT) o MRI del mediastino anterior. En los adultos jóvenes se puede observar una sombra tímica en la CT, pero el aumento del tamaño del timo en un paciente de más de 40 años de edad es muy indicativo de timoma. En 3 a 8% de los pacientes se desarrolla hiperparatiroidismo, que puede agravar el cuadro de debilidad miasténica. Se deben realizar pruebas de función tiroidea. Debido a la asociación de la MG con otras enfermedades autoinmunitarias, se deben efectuar pruebas para la detección de factor reumatoide y de anticuerpos antinucleares en todos los pacientes. Las infecciones crónicas de cualquier tipo pueden exacerbar la MG, por lo que deben ser descartadas meticulosamente. Por último, son útiles las mediciones de la función ventilatoria, dada la frecuencia y la gravedad de las alteraciones respiratorias en los pacientes miasténicos.

Cuadro 366-3. Trastornos que se acompañan de miastenia grave y métodos de laboratorio recomendados

Trastornos coexistentes
Trastornos del timo: timoma, hiperplasia
Otros trastornos autoinmunitarios: tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso, dermatosis, antecedente familiar de trastorno autoinmunitario
Trastornos o circunstancias que pueden exacerbar la miastenia grave: hipertiroidismo o hipotiroidismo, infección oculta, tratamiento médico de otras enfermedades (antibióticos aminoglucósidos, quinina o agentes antiarrítmicos)
Enfermedades que pueden interferir en el tratamiento: tuberculosis, diabetes, úlcera péptica, hemorragia de vías gastrointestinales, nefropatías, hipertensión, asma, osteoporosis, obesidad
Métodos de laboratorio o gabinete recomendados
CT o MRI de mediastino

Métodos para diagnóstico de lupus eritematoso, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y anticuerpos antitiroideos
Estudios de función tiroidea
Cutirreacciones con PPD
Radiografía de tórax
Medición de glucemia con sujeto en ayunas
Pruebas de función pulmonar
Densitometría ósea en ancianos

Nota: CT, tomografía computadorizada; MRI, resonancia magnética; PPD, derivado proteínico purificado (*purified protein derivative*).

Fuente: Con autorización de RT Johnson, JW Griffin (eds): *Current Therapy in Neurologic Disease*, 4th ed. St. Louis, Mosby Year Book, 1993, p 379.

Como consecuencia de los efectos colaterales de los glucocorticoides y de otros inmunosupresores utilizados en el tratamiento de la MG, se debe efectuar una minuciosa investigación médica, descartando específicamente la presencia de infección crónica o latente (como tuberculosis o hepatitis), hipertensión, diabetes, insuficiencia renal y glaucoma.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

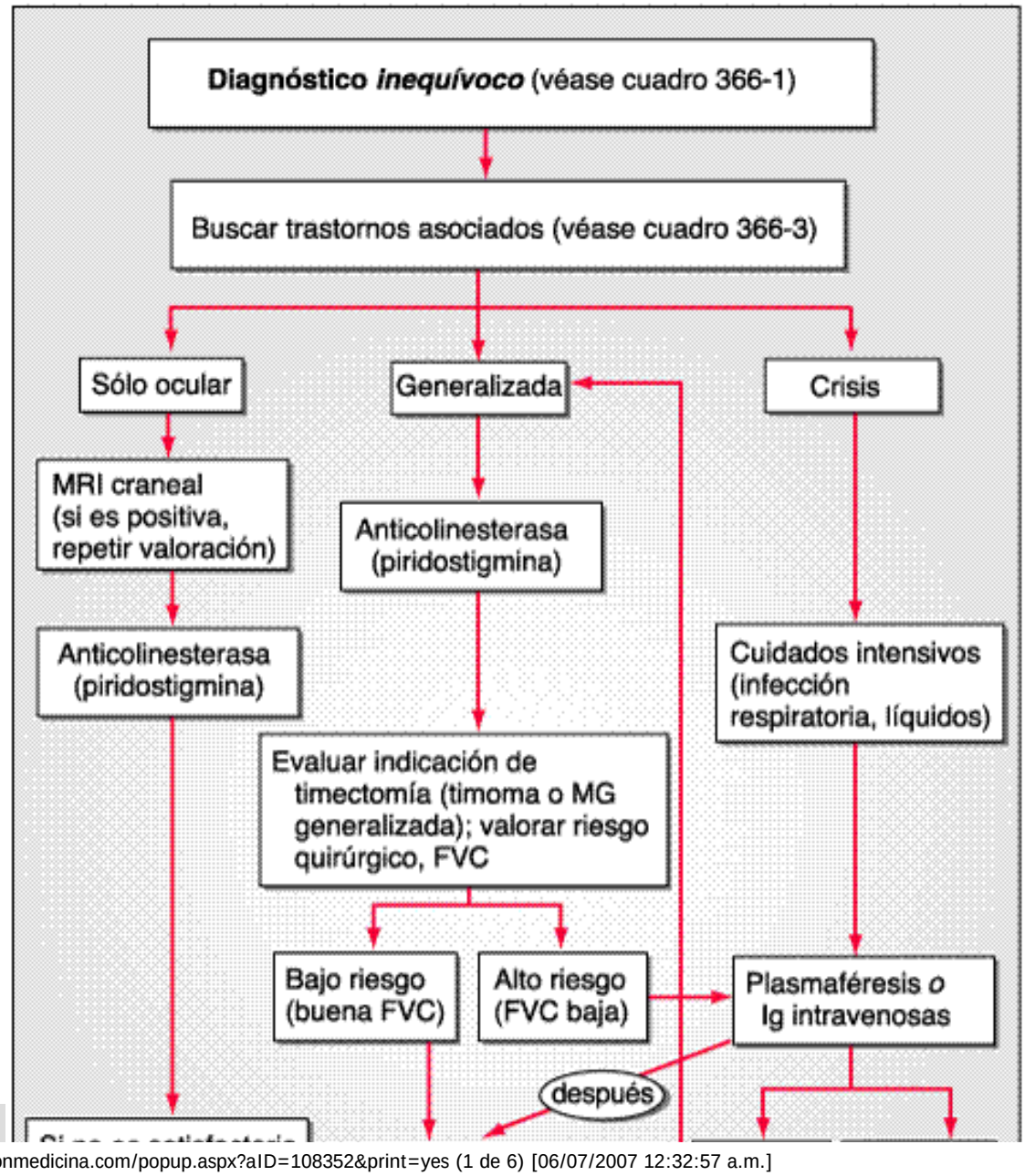
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

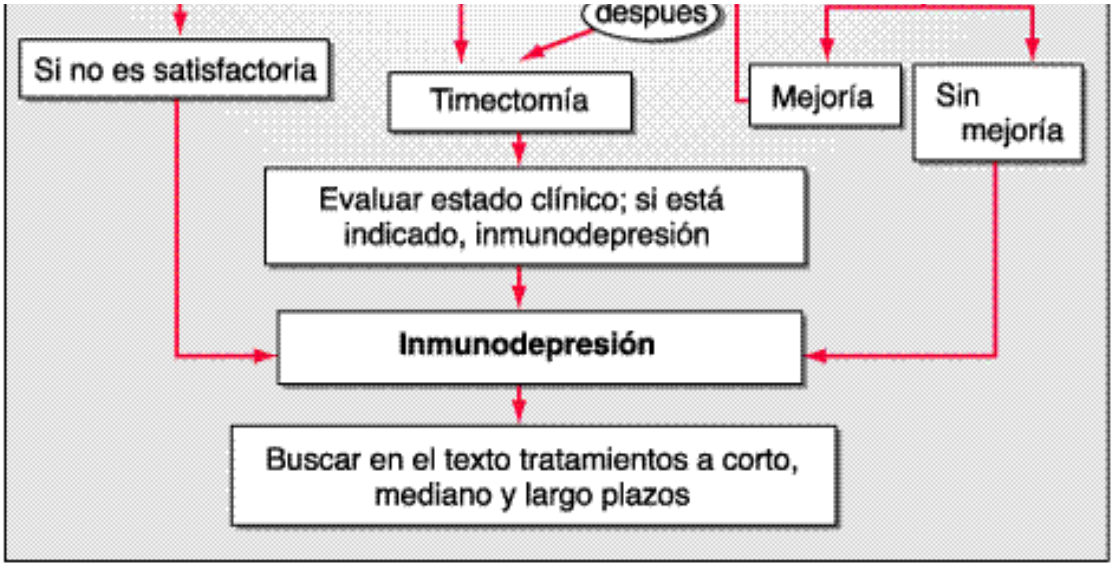
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

(Fig. 366-2) El pronóstico ha mejorado considerablemente como resultado de los avances terapéuticos; casi todos los pacientes miasténicos pueden reanudar una vida del todo normal con tratamiento adecuado. Los métodos terapéuticos más importantes que se emplean en la MG son fármacos anticolinesterásicos, inmunosupresores, timectomía y plasmaféresis o inmunoglobulina por vía intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIg).

FIGURA 366-2.





Algoritmo para el tratamiento de la miastenia grave. MRI, resonancia magnética; FVC, capacidad vital forzada (*forced vital capacity*).

Fármacos anticolinesterásicos

La mayoría de los pacientes miasténicos experimenta al menos mejoría parcial con los anticolinesterásicos, aunque sólo unos pocos consiguen una mejoría completa. No se han observado diferencias sustanciales en cuanto a la eficacia entre los diferentes anticolinesterásicos; la piridostigmina por vía oral es el tratamiento que se utiliza con mayor frecuencia en Estados Unidos. Como norma, el efecto beneficioso de la piridostigmina por vía oral comienza al cabo de 15 a 30 min y dura entre 3 y 4 h, aunque la respuesta individual es variable. El tratamiento se inicia con una dosis moderada, por ejemplo 60 mg tres a cinco veces al día. La frecuencia y la cantidad de la dosis deben ajustarse a las necesidades individuales del paciente a lo largo del día. Así, los pacientes con debilidad para masticar y deglutir pueden tomar el medicamento antes de las comidas, de modo que la concentración máxima coincida con la hora de la comida. Los comprimidos de piridostigmina de acción prolongada pueden ser útiles para ayudar a los pacientes a pasar la noche, pero no se deben utilizar nunca como medicación diurna debido a que su absorción es variable. La dosis útil máxima de piridostigmina rara vez excede de 120 mg cada 3 a 6 h durante el día. La sobredosis de anticolinesterásicos puede producir aumento de la debilidad y otros efectos secundarios. En algunos pacientes, la aparición de efectos secundarios muscarínicos debidos a los anticolinesterásicos (diarreas, espasmos abdominales, salivación, náuseas) puede limitar la dosis tolerada. Son útiles atropina-difenoxilato o loperamida para tratar síntomas digestivos.

Timectomía

Hay dos aspectos que deben diferenciarse: 1) la extirpación quirúrgica de un timoma y 2) la timectomía como tratamiento de la MG. En el caso del timoma, la extirpación quirúrgica es necesaria por la posibilidad de diseminación local del tumor, aunque la mayor parte de los timomas son benignos. Si no hay tumor, los datos sugieren que hasta 85% de los pacientes mejora tras la timectomía; de ellos, casi 35% alcanza un estado de remisión sin necesidad de tratamiento farmacológico. No obstante, la mejoría suele retrasarse meses o años. La ventaja de la timectomía es que ofrece la posibilidad de un efecto beneficioso a largo plazo, y disminuye o elimina en algunos

casos la necesidad de tratamiento médico continuo. A la vista de estos posibles efectos beneficiosos y del escaso riesgo que tiene en manos experimentadas, la timectomía ha ganado aceptación de forma general en el tratamiento de la MG. Se considera que hay que llevar a cabo una timectomía en todos los pacientes con MG generalizada entre la pubertad y los 55 años de edad como mínimo. Todavía no se ha llegado a un acuerdo sobre si se debe recomendar la timectomía como norma en los niños, en los adultos mayores de 55 años y en los pacientes con debilidad limitada a la musculatura ocular. La timectomía debe llevarse a cabo en un hospital donde este procedimiento se realice regularmente y se disponga de personal experimentado en el tratamiento preoperatorio y posquirúrgico, en la anestesia y en las técnicas quirúrgicas de la timectomía total.

Inmunodepresión

La inmunodepresión con glucocorticoides, azatioprina y otros fármacos es eficaz en casi todos los pacientes con MG. La elección de los fármacos o de otros tratamientos inmunorreguladores debe estar basada en sus efectos beneficiosos y riesgos relativos para cada paciente, así como en la urgencia del tratamiento. Es útil establecer un plan terapéutico según los objetivos a corto, medio y largo plazos. Por ejemplo, si es esencial la mejoría inmediata debido a la magnitud de la debilidad o a la necesidad del paciente de retornar a sus actividades lo antes posible, se puede realizar plasmaféresis o administrar inmunoglobulina por vía intravenosa (IVIg). Con respecto al plazo medio, los glucocorticoides y la ciclosporina suelen producir una mejoría clínica en un lapso de uno a tres meses. Los efectos beneficiosos de la azatioprina y del mofetil de micofenolato suelen comenzar al cabo de muchos meses (hasta un año), pero estos fármacos tienen ventajas en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con MG. Para el paciente ocasional de miastenia grave que es genuinamente refractario al tratamiento óptimo con los inmunosupresores comunes, un ciclo de ciclofosfamida en altas dosis puede brindar beneficio perdurable (tal vez permanente) al "reestimular" el sistema inmunitario. En dosis altas, dicho antineoplásico elimina los linfocitos maduros pero deja indemnes a los precursores hematopoyéticos (hemoblastos), porque expresan la enzima deshidrogenasa de aldehído, que hidroliza la ciclofosfamida. La estrategia anterior debe reservarse para individuos verdaderamente refractarios y se realizará sólo en una institución que conozca en detalle dicha farmacoterapia.

Corticoterapia

Los glucocorticoides, si se utilizan de manera apropiada, producen mejoría de la debilidad miasténica en la gran mayoría de los enfermos. Para llevar al mínimo los efectos adversos de dichos productos habrá que administrar prednisona en una sola dosis, en vez de dosis fraccionadas durante el día. La dosis inicial de prednisona debe ser relativamente baja (15 a 25 mg/día) para evitar la debilidad precoz que se produce en alrededor de la tercera parte de los pacientes tratados inicialmente con un régimen de dosis elevadas. Esta dosis se incrementa de manera gradual, según la tolerancia del paciente (por lo general 5 mg/día a intervalos de dos o tres días), hasta que se produzca una mejoría clínica significativa o se alcance una dosis de 50 a 60 mg/día. Esta dosis se mantiene durante uno a tres meses; el objetivo es reducir la dosis a cero o a un nivel mínimo el día

"que no toca". Por lo general, los pacientes comienzan a mejorar varias semanas después de alcanzarse la dosis máxima, y esta mejoría sigue progresando durante meses o años. La dosis de prednisona puede reducirse de manera gradual, si bien suelen requerirse muchos años o meses para determinar la dosis mínima eficaz, por lo cual es necesario un control meticuloso. Sólo unos pocos pacientes pueden prescindir completamente de agentes inmunosupresores. Los enfermos que toman glucocorticoides a largo plazo deben ser controlados de manera minuciosa para evitar o tratar los efectos adversos de estos fármacos. Los errores más frecuentes en el tratamiento esteroideo de los pacientes miasténicos son: 1) persistencia insuficiente: la mejoría puede tardar en presentarse y hacerlo de manera gradual; 2) disminución de la dosis de esteroides con demasiada prontitud, rapidez o intensidad, y 3) falta de atención a la prevención y tratamiento de los efectos secundarios. → ***El control de los pacientes tratados con glucocorticoides se expone en el capítulo 321.***

Otros fármacos inmunosupresores

Azatioprina, ciclosporina, mofetil de micofenolato y en ocasiones ciclofosfamida son fármacos eficaces en muchos pacientes, administrados de forma aislada o en combinación con glucocorticoides. La azatioprina es la que se utiliza con mayor frecuencia debido a su relativa innocuidad en la mayoría de los pacientes. Su efecto terapéutico puede sumarse al que producen los glucocorticoides, permite disminuir la dosis de estos últimos, o ambas cosas. No obstante, hasta 10% de los pacientes no toleran la azatioprina debido a reacciones idiosincrásicas consistentes en síntomas seudogripales como fiebre y malestar, depresión de la médula ósea o alteraciones de la función hepática. Para comprobar la aparición de efectos adversos se debe administrar una dosis inicial de 50 mg/día. Si el paciente tolera esta dosis, se debe incrementar de modo gradual hasta que el recuento leucocítico disminuya hasta aproximadamente 3 000 a 4 000/μl. En los pacientes que están recibiendo simultáneamente esteroides, la leucocitosis excluye la utilización de esta medida. Pueden utilizarse como indicadores de la idoneidad de la dosis de azatioprina la reducción del recuento de linfocitos por debajo de 1 000/μl o el aumento del volumen corpuscular medio (o ambos). El intervalo de dosificación más habitual es de 2 a 3 mg/kg de peso corporal total. El efecto beneficioso de la azatioprina tarda al menos tres a seis meses en iniciarse, y aún más en alcanzar su nivel máximo. En personas que reciben azatioprina nunca se utilizará alopurinol para combatir la hiperuricemia, porque los dos fármacos comparten una vía de degradación común; el resultado puede ser depresión profunda de la médula ósea, por intensificación de los efectos de la azatioprina.

La ciclosporina tiene eficacia aproximadamente similar a la azatioprina y se usa cada vez más en el tratamiento de la MG. Su efecto beneficioso es más rápido que el de la azatioprina. Se puede emplear sola, pero por lo general se usa como complemento de los esteroides con el fin de reducir las dosis de estos últimos. La dosis habitual de la ciclosporina es de 4 a 5 mg/kg/día, divididos en dos tomas, con el fin de reducir al mínimo los efectos secundarios. Éstos consisten en hipertensión y nefrotoxicidad, que deben ser vigilados minuciosamente. Los valores sanguíneos "mínimos" de ciclosporina se miden 12 h después de la dosis nocturna. El intervalo terapéutico, medido por

radioinmunoanálisis, es de 150 a 200 ng/litro.

El mofetil de micofenolato es útil en el tratamiento de la MG. Se recomienda una dosis de 1 a 1.5 g dos veces al día. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de purinas por la vía *de novo*. Debido a que los linfocitos carecen de la vía alternativa de "rescate" presente en el resto de las células, el micofenolato inhibe la proliferación de linfocitos pero no la de otras células. No destruye ni elimina los linfocitos autorreactivos preexistentes y, por tanto, la mejoría clínica en enfermedades autoinmunitarias como la MG se puede retrasar durante varios meses y hasta un año, hasta que desaparecen de manera espontánea los linfocitos autorreactivos preexistentes. La ventaja del micofenolato radica en su ausencia relativa de efectos adversos, con producción sólo ocasional de diarrea y casos infrecuentes de leucopenia. Este fármaco se puede convertir en el tratamiento a largo plazo de elección en los pacientes miasténicos. Por desgracia, el coste económico actual del micofenolato puede ser prohibitivamente elevado.

La ciclofosfamida se reserva para enfermos ocasionales que son refractarios a los demás fármacos (véase antes en este capítulo el tratamiento con dosis altas de ciclofosfamida).

Plasmaféresis y concentrado intravenoso de inmunoglobulina

La plasmaféresis se ha utilizado como método terapéutico en la MG. El plasma, que contiene los anticuerpos patógenos, es separado mecánicamente de las células sanguíneas, que son devueltas al paciente. Por lo general se realiza un ciclo de cinco intercambios (3 a 4 L por intercambio) durante un período de dos semanas. La plasmaféresis disminuye en un corto tiempo la concentración de anticuerpos anti-AChR, produciendo una mejoría clínica en muchos pacientes. Por tanto, es útil como medida terapéutica temporal en los pacientes graves, así como para mejorar el estado del enfermo antes de la cirugía (p. ej., timectomía).

Las indicaciones para el uso del concentrado de inmunoglobulina intravenosa (IVIg) son las mismas que para la plasmaféresis: producir una mejoría rápida en el paciente que está atravesando un período difícil de debilidad miasténica, o antes de la intervención quirúrgica. Este tratamiento ofrece las ventajas de que no requiere un equipo especial ni una vía venosa de gran calibre. La dosis habitual es de 2 g/kg durante cinco días consecutivos (dosis total, 400 mg/kg/día). Si lo tolera el paciente, el ciclo de IVIg se puede reducir para administrar toda la dosis en un período de tres días. Alrededor de 70% de los pacientes experimentan mejoría, que comienza cuatro a cinco días después del tratamiento y persiste durante semanas o meses. No se conoce el mecanismo de acción de la inmunoglobulina intravenosa; el tratamiento no tiene un efecto constante sobre el valor detectable de anticuerpos anti-AChR circulantes. Las reacciones adversas por lo común no son graves, pero incluyen cefalea, sobrecarga hídrica y en raras ocasiones meningitis aséptica o supresión renal. Será mejor usar muy pocas veces el concentrado de IVIg como tratamiento a largo plazo, en vez de los inmunosupresores administrados racionalmente. Por desgracia existe una tendencia cada vez mayor de los médicos no familiarizados con los tratamientos inmunosupresores a depender de la administración repetida del concentrado IVIg en goteo intravenoso, que es una técnica incómoda, que produce sólo beneficios intermitentes y que es costosa. El tratamiento

intermedio y a largo plazo de los pacientes miasténicos obliga a recurrir a otros métodos terapéuticos ya mencionados en este capítulo.

Tratamiento de la crisis miasténica

La crisis miasténica se define como una exacerbación de la debilidad suficiente para poner en peligro la vida; suele consistir en insuficiencia respiratoria causada por debilidad de la musculatura intercostal y diafragmática. Rara vez ocurre en pacientes que reciben cuidados adecuados. El tratamiento debe llevarse a cabo en una unidad de cuidados intensivos por médicos con experiencia en el tratamiento de miastenia grave, insuficiencia respiratoria y enfermedades infecciosas así como en la terapia hidroelectrolítica. La posibilidad de que el deterioro se deba a medicación anticolinesterásica excesiva ("crisis colinérgica") se debe excluir mediante la interrupción temporal de los anticolinesterásicos. La causa más frecuente de la crisis miasténica es infección intercurrente. Ésta debe ser tratada de inmediato debido a que pueden estar afectadas las defensas mecánicas e inmunitarias del paciente. El enfermo miasténico con fiebre e infección precoz debe ser tratado como cualquier otro paciente inmunodeprimido. Las bases esenciales del programa terapéutico son el tratamiento antibiótico rápido y eficaz, la ventilación asistida y la fisioterapia pulmonar. Como ya se dijo, la plasmaféresis o IVIg suele ser útil para acelerar la recuperación del paciente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evaluación del paciente

Para valorar la eficacia del tratamiento y las reacciones adversas farmacoinducidas es importante estimar en la primera sesión el estado clínico del enfermo y repetir la revisión de manera sistemática en exploraciones prefijadas. Dada la variabilidad de los síntomas de la miastenia, habrá que tomar en consideración los datos propios del intervalo y también los signos detectados en la exploración. Los métodos clínicos más útiles comprenden el tiempo de abducción con el brazo extendido hacia delante (incluso 5 min completos); la capacidad vital forzada; el arco de los movimientos extraoculares y el lapso que media hasta que surge ptosis en la mirada ascendente. También es importante valorar la fuerza de músculos manuales, o de preferencia, la dinamometría cuantitativa de músculos de extremidades, en particular los proximales. Un formulario de intervalos de valores normales puede incluir un resumen del estado del enfermo y orientar en los resultados del tratamiento; en la figura 366-3 se presenta un ejemplo abreviado. La disminución progresiva del valor de anticuerpos contra receptores de acetilcolina también puede aportar información útil en clínica sobre la eficacia y el tratamiento; por el contrario, el incremento de dicho valor durante la fase de disminución gradual de las dosis de los inmunosupresores puede anticipar la exacerbación clínica. Para medir de manera fiable los valores de anticuerpos contra receptores de ACh, es mejor comparar los medidos en alícuotas de suero congelado obtenido previamente con los de muestras séricas actuales en cuantificaciones simultáneas.

FIGURA 366-3.

Datos de la anamnesis	Hoja de evolución de la miastenia grave			
Datos generales	Normales	Satisfactorios	Regulares	Inadecuados
Diplopía	Ninguna	Rara	Ocasional	Constante
Ptosis	Ninguna	Rara	Ocasional	Constante
Extremidades escapulares	Normales	Limitación leve	Deficiencia en algunas actividades de la vida diaria	Limitación clara
Extremidades pélvicas	Normales	Fatiga al caminar y correr	Marcha sólo en distancias limitadas	Marcha mínima
Habla	Normal	Disartria	Disartria profunda	Habla ininteligible
Voz	Normal	Apagamiento	Deficiente	Muy deteriorada
Masticación	Normal	Fatiga al masticar alimentos normales	Fatiga al masticar alimentos blandos	Alimentación por sonda
Deglución	Normal	Alimentos normales	Sólo alimentos blandos	Alimentación por sonda
Respiración	Normal	Disnea con esfuerzos poco comunes	Disnea con cualquier esfuerzo	Disnea en reposo

Datos de la exploración

Tensión arterial _____
Pulso _____ Peso _____
Edema _____
Capacidad vital _____
¿Cataratas? D _____ I _____
Movimientos extraoculares _____
Tiempo que dura la ptosis _____
Cara _____

Tiempo de abducción de extremidades

escapulares	D _____	I _____
Deltoides	D _____	I _____
Bíceps	D _____	I _____
Tríceps	D _____	I _____
Prensión	D _____	I _____
Psoas ilíaco	D _____	I _____
Cuadríceps	D _____	I _____
Músculos isquiotibiales	D _____	I _____
Otros	D _____	I _____

Formulario abreviado para la evaluación del tratamiento de la miastenia grave.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Drachman DB: Myasthenia gravis: Medical progress. N Engl J Med 330:1797, 1994 [PMID: 8190158]

———: Myasthenia gravis, in *The Autoimmune Diseases*, 3d ed, N Rose, I Mackay (eds). Orlando, FL, Academic, 1998, pp 637–662

———: The ten most frequently asked questions about myasthenia gravis. Neurologist 5:350, 1999

Drachman DB et al: Treatment of refractory myasthenia gravis: "Rebooting" with high dose cyclophosphamide. Ann Neurol 53:29, 2003 [PMID: 12509845]

Engel AG: *Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders*. New York and Oxford, Oxford University Press, 1999

———, et al: Congenital myasthenic syndromes: New insights from molecular genetic and patch-clamp studies. Ann N Y Acad Sci 841:140, 1998

Gajdos P: Intravenous immune globulin in myasthenia gravis. Clin Exp Immunol 197:49, 1994

Kaminski HJ: *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Totowa, NJ, Humana Press, 2003

Kupersmith MJ et al: Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. Arch Neurol 60:243, 2003 [PMID: 12580710]

Lindstrom JM: Acetylcholine receptors and myasthenia. Muscle Nerve 23:453, 2000 [PMID: 10716755]

Newsom-Davis J: Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Semin Neurol 23:191, 2003 [PMID: 12894384]

Vincent A et al: Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. J Neurol Neurosurg Psychiat 74:1105, 2003 [PMID: 12876244]

———, et al: Seronegative generalized myasthenia gravis: Clinical features, antibodies, and their targets. Lancet Neurol 2:94, 2003

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente con enfermedad muscular: introducción

Las enfermedades que afectan músculos de fibra estriada (esqueléticos), llamadas también miopatías, son trastornos con cambios estructurales o deficiencia funcional de tales órganos. Los cuadros patológicos de esta categoría se pueden diferenciar de otras enfermedades de la unidad motora (como serían las de la motoneurona inferior o de la unión neuromuscular) por algunos signos clínicos y datos de laboratorio característicos. → ***La miastenia grave y enfermedades similares se exponen en el capítulo 366; las distrofias musculares y las miopatías hereditarias, metabólicas y tóxicas, en el capítulo 368; y las enfermedades inflamatorios de músculos y la miositis por cuerpos de inclusión, en el capítulo 369.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

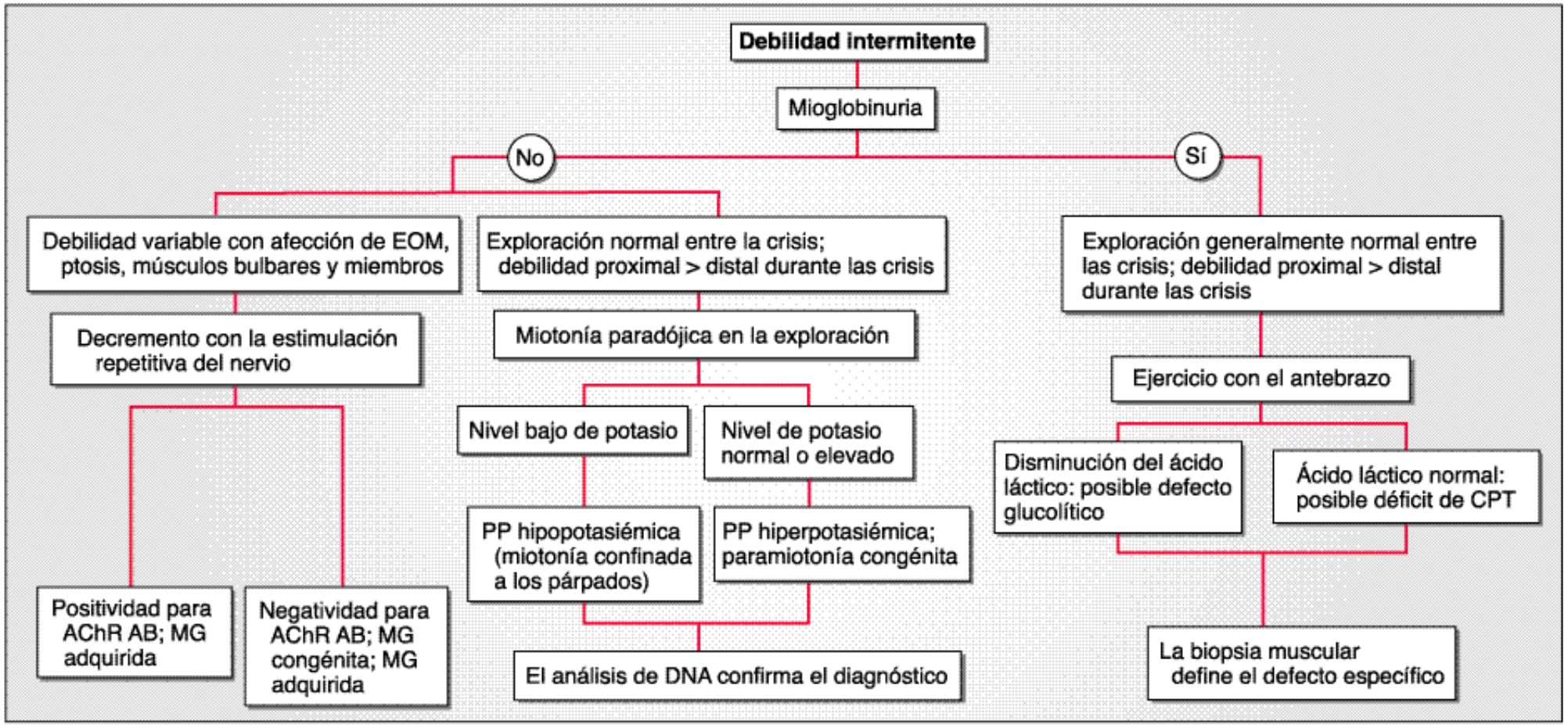
Características clínicas

Debilidad muscular

Los síntomas de debilidad muscular pueden ser intermitentes o persistentes. Los trastornos que ocasionan *debilidad intermitente* (fig. 367-1) son miastenia grave, parálisis periódicas (hipopotasiémica, hiperpotasiémica y paramiotonía congénita) y cuadros de déficit energético metabólico de la glucólisis (en especial por déficit de miofosforilasa) y de la utilización de los ácidos grasos (déficit de palmitoiltransferasa de carnitina). Las situaciones de déficit energético provocan roturas de las fibras musculares debidas a la actividad física, acompañadas de mioglobinuria, que da a la orina un color marrón claro u oscuro. La mayor parte de las enfermedades musculares causan *debilidad persistente* (fig. 367-2). En la mayoría de ellas, incluidas casi todas las formas de distrofia muscular, la polimiositis y la dermatomiositis, los músculos proximales presentan mayor debilidad que los distales, y los músculos faciales están respetados, un patrón que se denomina en *cinturas*. El diagnóstico diferencial se limita más bien a otras características de la debilidad. La debilidad de los músculos de la cara (dificultad para el cierre de párpados y falta de sonrisa) y la escápula alada (fig. 367-3) son características de la distrofia facioescapulohumeral. La debilidad de músculos de la cara y zona distal de extremidades que se acompaña de miotonía en la prensión manual prácticamente es patognomónica de la distrofia miotónica. Si hay debilidad de otros músculos inervados por pares craneales que origina ptosis y debilidad de músculos extraoculares sin diplopía, los trastornos más importantes por incluir son distrofia muscular oculofaríngea, miopatías de origen mitocondrial o miopatía miotubular. Un patrón patognomónico exclusivo de la miositis con cuerpos de inclusión es la pérdida de fuerza tanto en músculos proximales como distales, con debilidad en el cierre del puño y atrofia del cuadríceps. Menos frecuente, aunque muy importante desde el punto de vista diagnóstico, es la presencia del síndrome de la cabeza caída, que indica una debilidad selectiva de los músculos extensores del cuello. Las enfermedades neuromusculares que causan con mayor frecuencia este patrón de debilidad son miastenia grave, polimiositis y esclerosis lateral amiotrófica. Un último patrón que

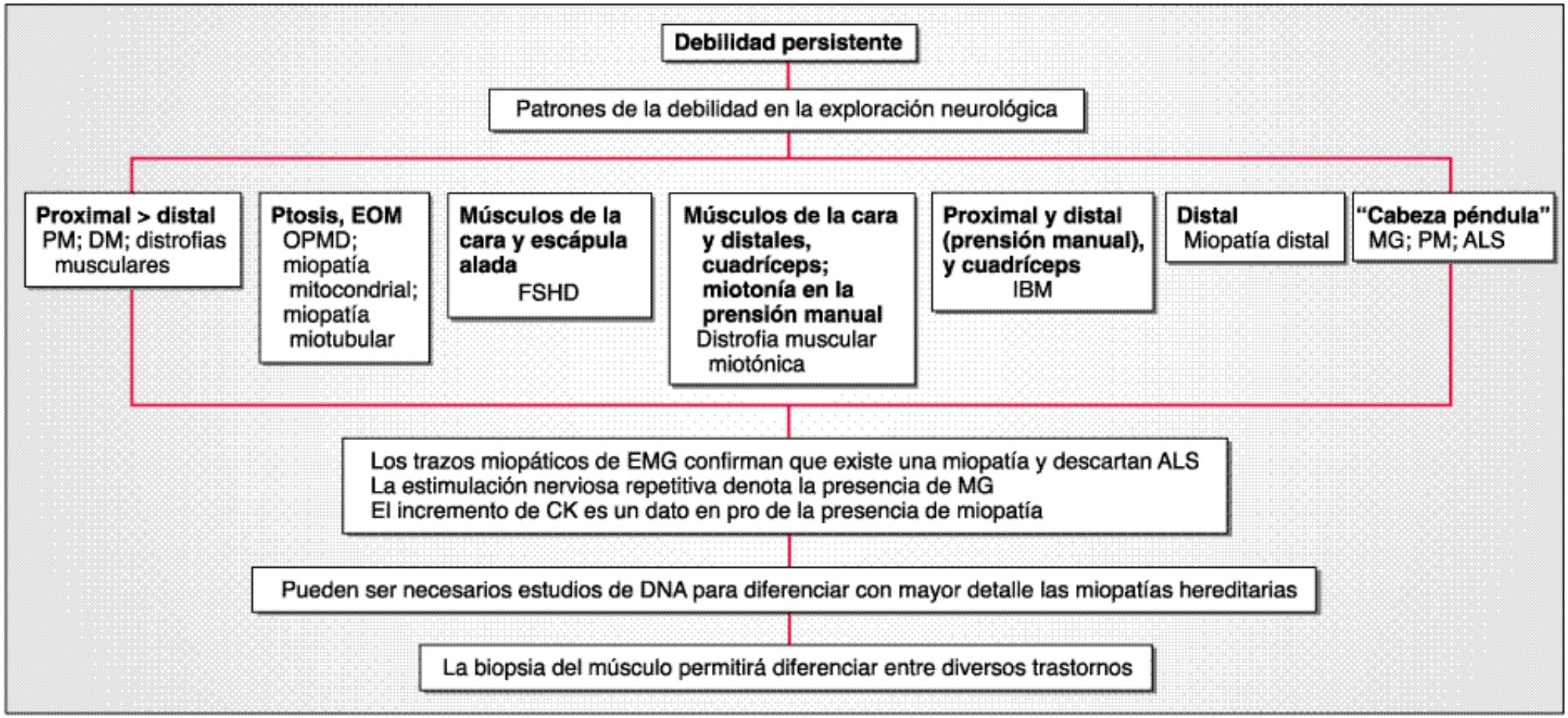
se caracteriza por debilidad preferente en la parte distal de las extremidades es típico de una categoría exclusiva de distrofia muscular, las miopatías distales (cap. 368).

FIGURA 367-1.



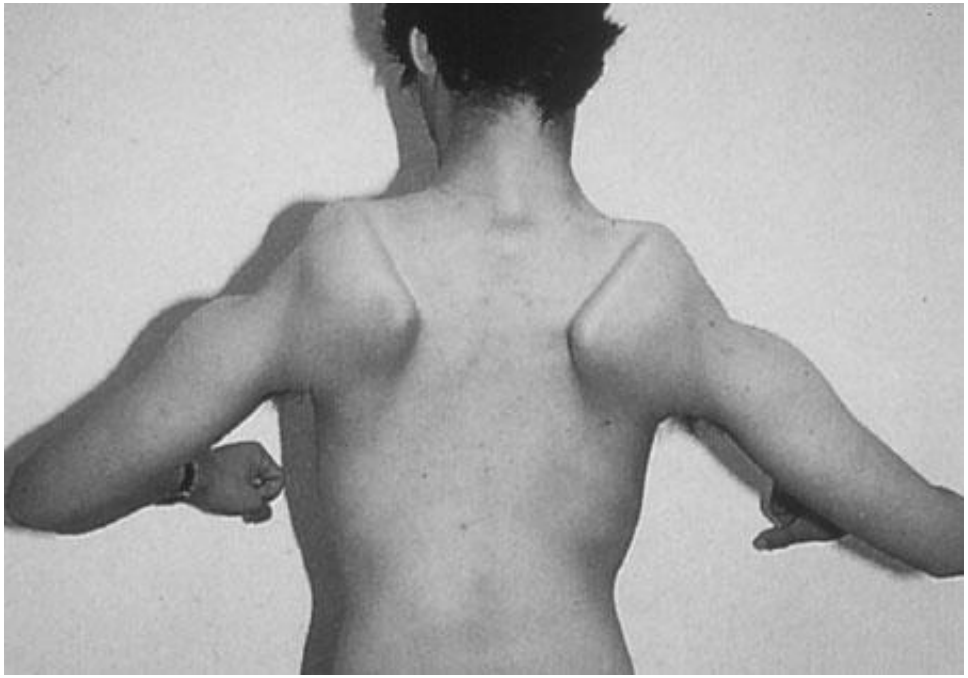
Evaluación diagnóstica en los cuadros de debilidad intermitente. EOM, músculos extraoculares (*extraocular muscles*); AChR AB, anticuerpo contra el receptor de la acetilcolina (*acetylcholine receptor antibody*); PP, parálisis periódica; CPT, palmitoiltransferasa de carnitina (*carnitine palmitoyltransferase*); MG, miastenia grave.

FIGURA 367-2.



Evaluación diagnóstica de la debilidad persistente. La exploración revela uno de siete perfiles de debilidad. El perfil de debilidad, en combinación con los datos de laboratorio, permite llegar al diagnóstico. EOM, músculo extraocular; OPMD, distrofia muscular oculofaríngea (*oculopharyngeal muscular dystrophy*); FSHD, distrofia muscular facioescapulohumeral (*fascioscapulohumeral muscular dystrophy*); IBM, miositis de cuerpos de inclusión (*inclusion body myositis*); DM, dermatomiositis; PM, polimiositis; MG, miastenia grave; ALS, esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*); CK, creatincinasa.

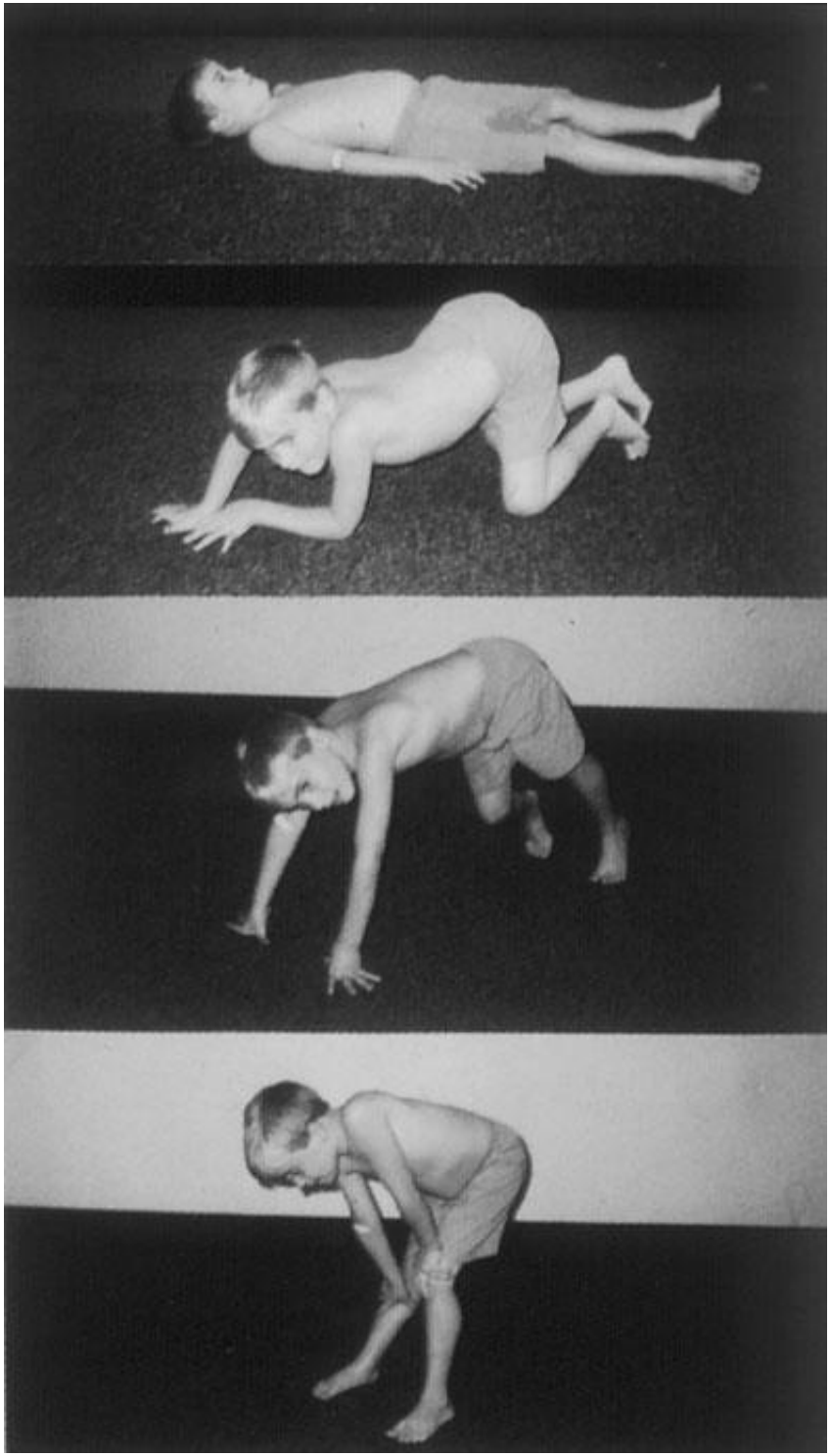
FIGURA 367-3.



Distrofia facioescapulohumeral con escápula alada prominente.

Es importante la exploración física de la capacidad funcional para descubrir el patrón de la debilidad (cuadro 367-1). El signo de Gowers (fig. 367-4) es especialmente útil. La observación de la marcha del paciente puede poner de manifiesto una postura lordótica debida a la combinación de debilidad en tronco y en cadera, a menudo exagerada porque el paciente camina de puntillas (fig. 367-5). La "marcha de ánade" se debe a la incapacidad de los músculos de la cadera de impedir la caída de la propia cadera. La hiperextensión de la rodilla (*genu recurvatum*) es característica de la debilidad del cuadríceps; la marcha de gallo, debida a pie péndulo, acompaña a la debilidad distal.

FIGURA 367-4.



Signo de Gowers en el que el paciente utiliza los brazos para subir las piernas y así levantarse del suelo.

FIGURA 367-5.



Postura lordótica exagerada por la permanencia de puntillas, asociada a debilidad del tronco y la cadera.

Cuadro 367-1. Características de la exploración física que permiten detectar debilidad muscular

Alteración funcional	Debilidad muscular
Incapacidad de cerrar los párpados con fuerza	Músculos faciales superiores
Incapacidad de "hacer buches" con la boca	Músculos faciales inferiores
Incapacidad de levantar la cabeza desde la posición prona	Músculos extensores del cuello
Incapacidad de levantar la cabeza desde la posición supina	Músculos flexores del cuello
Incapacidad de levantar los brazos por encima de la cabeza	Músculos proximales de los brazos (pueden ser sólo los músculos que estabilizan la escápula)
Incapacidad de caminar sin hiperextender la rodilla (*genu recurvatum*)	Músculos extensores de la rodilla
Incapacidad de caminar estableciendo contacto de los talones con el suelo (de puntillas)	Acortamiento del tendón de Aquiles
Incapacidad de levantar el pie al caminar (marcha de gallo o pie péndulo)	Compartimiento anterior de la pierna
Incapacidad de caminar sin "marcha de ánade"	Músculos de la cadera
Incapacidad de levantarse del suelo sin subir primero las extremidades (signo de Gowers)	Músculos de la cadera
Incapacidad de levantarse de la silla sin utilizar los brazos	Músculos de la cadera

Cualquier trastorno que causa debilidad muscular se puede acompañar de *fatiga* dada la imposibilidad de mantener la fuerza (fatigabilidad patológica). Este trastorno se debe diferenciar de la astenia, un tipo de fatiga ocasionada por el cansancio excesivo o la falta de energía. Los síntomas asociados pueden ser útiles para diferenciar la astenia y la fatigabilidad patológica. La astenia suele acompañarse de tendencia del paciente a evitar las actividades físicas, somnolencia diurna con necesidad de siestas frecuentes y dificultad de concentración en actividades como la lectura. El paciente también puede presentar estrés intenso y depresión. Por tanto, la astenia no es una miopatía. Por el contrario, la fatigabilidad patológica se observa en enfermedades de la transmisión neuromuscular y en trastornos de la producción de energía como los defectos en la glucólisis, en el metabolismo lipídico o en la producción energética mitocondrial. La fatigabilidad patológica también se observa en las miopatías crónicas debido a la dificultad del paciente de realizar una tarea con su masa muscular disminuida. La fatigabilidad patológica se acompaña de alteraciones clínicas o analíticas. La fatiga sin estas características casi nunca indica una enfermedad muscular primaria.

Dolor muscular (mialgias), calambres y rigidez

El dolor muscular se puede asociar a actividad muscular involuntaria que produce calambres, contracturas o

rigidez muscular (cap. 21). Por el contrario, la mialgia verdadera, que puede ser localizada o generalizada, no implica actividad involuntaria y se puede acompañar de debilidad, dolor con la palpación o tumefacción. Ciertos fármacos causan mialgias verdaderas (cuadro 367-2).

Cuadro 367-2. Fármacos que causan mialgia verdadera

Estatinas[a]
Gemfibrozilo
Vincristina
Zidovudina
Ciclosporina
Sales de oro
Danazol
Cimetidina
Emetina
Labetalol
Nifedipina
D-Penicilamina
L-Triptófano
Ácido aminocaproico épsilon
Heroína
Cocaína
Metadona

[a] Inhibidores de la coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutarilreductasa.

Existen dos trastornos musculares dolorosos de especial importancia, ninguno de los cuales se asocia a debilidad muscular. La *fibromialgia* es una forma frecuente y mal conocida de síndrome doloroso miofascial. Los pacientes presentan dolor muscular intenso espontáneo y a la palpación, con puntos dolorosos específicos, trastornos del sueño y fatigabilidad. Las mediciones de la creatincinasa (CK) sérica y la velocidad

de eritrosedimentación (ESR) son normales (cap. 315). La *polimialgia reumática* se observa más bien en personas mayores de 50 años y se caracteriza por rigidez y dolor de hombros, zona lumbar, caderas y muslos (cap. 306). Aumenta la ESR, en tanto que son normales CK sérica, signos electromiográficos (EMG) y datos de la biopsia de músculo. La arteritis temporal, un cuadro inflamatorio de las arterias de mediano o gran calibre que por lo común afecta una o más ramas de la arteria carótida, puede acompañarse de polimialgia reumática. Hay peligro de que la visión disminuya o desaparezca por neuritis isquémica del nervio óptico. Los glucocorticoides pueden aliviar las mialgias y proteger de la pérdida visual.

El dolor localizado de músculos más a menudo es de origen traumático. Una causa frecuente del dolor de comienzo repentino es la rotura de tendones; el vientre muscular tiene aspecto redondeado y más corto, en comparación con el del lado normal. El bíceps braquial y los tendones de Aquiles son particularmente vulnerables a la rotura. Son causas raras de mialgia localizada la infección y la infiltración neoplásica de un músculo.

El *espasmo muscular* (*calambre*) es una contracción muscular localizada, involuntaria y dolorosa, con endurecimiento visible o palpable del músculo. Dichos espasmos comienzan de modo repentino, son breves y pueden ocasionar posturas anormales de las articulaciones. En el electromiograma se observa descarga de unidades motoras, lo cual refleja su origen, que son las descargas neuronales espontáneas. Los espasmos musculares suelen aparecer en trastornos neurógenos, en particular la enfermedad de motoneuronas (cap. 353), radiculopatías y polineuropatías (cap. 363), pero no constituye un signo característico de muchas de las miopatías primarias. La excepción sería la distrofia muscular de Duchenne (cap. 368), porque una de las manifestaciones frecuentes son los trastornos en los músculos de la pantorrilla. Los calambres musculares también son frecuentes en el embarazo.

La *contractura muscular* es diferente de los calambres musculares. En ambos procesos el músculo presenta endurecimiento, pero la contractura se debe a un fracaso energético en los trastornos de la glucólisis. El músculo no puede relajarse tras la contracción muscular activa. En el EMG se observa silencio eléctrico. Existe confusión debido a que el término "contractura" también se refiere a un músculo que no puede ser distendido de manera pasiva hasta su longitud normal (contractura fija) por fibrosis. En algunas enfermedades musculares, especialmente en la distrofia muscular de Emery-Dreifuss y en la miopatía de Bethlem (cap. 368), se producen contracturas fijas en las fases iniciales, lo que constituye una característica distintiva importante de estas enfermedades.

La *rigidez muscular* se refiere a un fenómeno diferente. Algunos pacientes con inflamación articular y periarticular sienten rigidez. Este trastorno es distinto de los cuadros de hiperexcitabilidad motora que causan

rigidez muscular (cap. 21). En el *síndrome de la persona rígida* las descargas espontáneas de las neuronas motoras de la médula producen contracciones musculares involuntarias que afectan principalmente los músculos axiles (tronco) y proximales de las extremidades inferiores. La marcha se torna rígida y difícil y hay hiperlordosis de la columna lumbar. Los espasmos musculares episódicos y sobreañadidos son desencadenados por movimientos repentinos, ruidos inesperados y perturbaciones emocionales. Los músculos se relajan durante el sueño. En alrededor de dos tercios de los casos hay anticuerpos contra la descarboxilasa de ácido glutámico (en suero). En la *neuromiotonía* (*síndrome de Isaac*) ocurre hiperexcitabilidad de los nervios periféricos, que se manifiesta por actividad continua de fibras musculares. La *miocimia* (ondulaciones continuas del músculo) y la deficiente relajación muscular son los resultados. Los músculos del miembro pélvico están rígidos y su contracción constante origina hiperhidrosis de las extremidades. Dicha hiperexcitabilidad de nervios periféricos es mediada por anticuerpos dirigidos contra los conductos de potasio regulados por voltaje. El sitio de origen de las descargas nerviosas espontáneas es predominantemente la porción distal de los nervios motores.

La *miotonía* es un cuadro de contracción muscular prolongada que se sigue de relajación muscular lenta. Siempre se produce tras activación muscular, generalmente voluntaria, aunque también puede aparecer por estimulación mecánica (miotonía por percusión) del músculo. La miotonía causa dificultades para liberar los objetos tras su sujeción firme con la mano. En la distrofia muscular miotónica, la debilidad acompaña a la miotonía. Esta última también se observa en casos de *miotonía congénita* (trastornos de conductos de cloruro), pero en tal cuadro no es intensa la debilidad muscular. La llamada *paramiotonía congénita* (un trastorno de conductos de sodio, muy similar a la parálisis periódica hipercaliémica) es un fenómeno paradójico en que la contracción muscular prolongada, con características prácticamente idénticas a las de la miotonía, es exacerbada por contracciones musculares repetidas (cap. 368). En la parálisis periódica hipocaliémica puede haber miotonía de los párpados, pero por lo común están indemnes los músculos de extremidades.

Hipertrofia y atrofia de músculos

En casi todas las miopatías el parénquima muscular es sustituido por grasa y tejido conjuntivo, pero por lo común no cambia el volumen del músculo. Sin embargo, en las distrofias musculares de Duchenne y Becker, en forma típica hay hipertrofia de músculos de la pantorrilla. En personas con estas formas de distrofia, el agrandamiento representa hipertrofia verdadera; por tal razón será mejor no usar el término "seudohipertrofia" para referirse a tal entidad. Los músculos de la pantorrilla siguen siendo muy potentes incluso en etapa tardía de tales enfermedades. El agrandamiento muscular también puede ser consecuencia de infiltración por

granulomas sarcoides, depósitos de amiloide, infecciones bacterianas y parasitarias y miositis focal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evaluación de laboratorio

Se puede utilizar una batería limitada de pruebas analíticas para evaluar un cuadro de posible miopatía. En casi todos los pacientes es necesario determinar el valor sérico de enzimas y realizar estudios electrodiagnósticos, como pruebas de detección para diferenciar las enfermedades musculares de las enfermedades de la unidad motora. Las otras pruebas que se describen (estudios de DNA, prueba de ejercicio con el antebrazo y biopsia muscular) sólo se usan para el diagnóstico de tipos específicos de miopatías.

Enzimas séricas

La creatincinasa (CK) es la enzima muscular que suele medirse para la evaluación de las miopatías. La lesión del músculo provoca que la CK salga de las fibras musculares hacia el suero. En el músculo esquelético predomina la isoenzima MM, mientras que la isoenzima CK-MB es un marcador del músculo cardíaco. Los valores séricos de CK pueden estar elevados en las personas sanas sin que se haya producido ninguna maniobra de provocación, supuestamente por un rasgo genético; también pueden estar elevados después de actividad física intensa, traumatismos leves (incluida la inserción de agujas para EMG), calambres musculares prolongados o una crisis convulsiva generalizada. Aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST), aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT) y deshidrogenasa de lactato (*lactic dehydrogenase*, LDH) son enzimas que se originan tanto en el músculo como en el hígado. Puede ser problemática la observación de valores elevados de estas enzimas en pruebas de detección habituales, ya que existe la posibilidad de que lleven a un diagnóstico erróneo de hepatopatía cuando, de hecho, el origen podría ser el músculo. La elevación de la glutamiltransferasa gamma (*gamma-glutamyl transferase*, GGT) es útil para establecer un origen hepático, ya que esta enzima no existe en el músculo. La aldolasa se considera a menudo una enzima específica del músculo, pero también está presente en el hígado.

Estudios electrodiagnósticos

El EMG, la estimulación nerviosa repetitiva y los estudios de la conducción nerviosa (cap. 363) son métodos esenciales para la evaluación de los pacientes con posible enfermedad muscular. En combinación, estos métodos aportan la información necesaria para diferenciar las miopatías de las neuropatías y de las enfermedades de la unión neuromuscular. Algunos signos en EMG señalarán la presencia de un trastorno muscular inflamatorio adquirido (p. ej., irritabilidad al colocar el electrodo

en aguja) en comparación con un trastorno miopático de vieja fecha (falta de irritabilidad), que es más sugerente de un proceso distrófico. Las miopatías inflamatoria y no inflamatoria comparten signos caracterizados por potenciales de acción compuestos y con reclutamiento excesivo (demasiados), en relación con el grado de esfuerzo realizado. Tal grado de reclutamiento es necesario para compensar la pérdida de fibras musculares, que es propia del cuadro patológico primario. El EMG también puede ser de gran valor para facilitar la elección del músculo con la afección apropiada para realizar la biopsia. Además, el EMG se puede utilizar para definir de manera detallada la actividad involuntaria que se observa durante la exploración, como las miocimias y la miotonía.

Análisis de DNA

Durante el último decenio se han realizado avances muy importantes en el diagnóstico molecular y en la actualidad el análisis de DNA constituye un importante instrumento para establecer el diagnóstico. Algunos trastornos musculares se pueden diagnosticar de manera definitiva mediante el análisis de DNA; se exponen de manera detallada en el capítulo 368. No obstante, el diagnóstico molecular también adolece de limitaciones importantes. Por ejemplo, en algunas enfermedades, como las distrofias de Duchenne y Becker, las dos terceras partes de los pacientes presentan mutaciones por deleción o por duplicación que son fáciles de detectar, mientras que los restantes pacientes muestran mutaciones puntuales mucho más difíciles de localizar. En los pacientes sin alteraciones genéticas identificables, la biopsia muscular sigue siendo el método diagnóstico principal.

Prueba de ejercicio con el antebrazo

En las miopatías con síntomas intermitentes, en especial las que se acompañan de mioglobinuria, puede haber un defecto en la glucólisis. Existen muchas variaciones en la prueba de ejercicio con el antebrazo. Por motivos de seguridad, esta prueba no debe realizarse en condiciones de isquemia, a fin de evitar una lesión innecesaria del músculo, con rabdomiólisis. La prueba se efectúa colocando un pequeño catéter permanente en una vena antecubital. Se obtiene una muestra de sangre antes de comenzar la prueba, para comprobar los valores de ácido láctico y de amoníaco. Se solicita al paciente que oprima con firmeza la perilla de un esfigmomanómetro durante 1 min para que se ejerciten los músculos del antebrazo. Después, se obtienen muestras de sangre a intervalos de 1, 2, 4, 6 y 10 min para comparar sus valores con los obtenidos en la muestra anterior a la prueba. Cada laboratorio debe establecer sus valores de control normales. Es frecuente un incremento de tres o cuatro veces en el ácido láctico. La medición simultánea del amoníaco sirve como testigo, ya que también debe aumentar con el ejercicio. En los pacientes con déficit de miofosforilasa u otros defectos glucolíticos (cap. 368) el ácido láctico es normal o inexistente, mientras que el amoníaco aumenta respecto al testigo. Si no se realiza ejercicio no aumentan los valores de ácido láctico ni de amoníaco. Los pacientes con ausencia selectiva del aumento de amoníaco pueden presentar un déficit de desaminasa de mioadenilato. Este proceso provoca mioglobinuria, pero el déficit de esta enzima en las personas asintomáticas motiva que la interpretación sea controvertida.

Biopsia muscular

El estudio de la biopsia muscular constituye un paso importante para establecer el diagnóstico final de una posible miopatía. La evaluación microscópica se realiza mediante una combinación de técnicas: histoquímicas, inmunohistoquímica con distintos anticuerpos y microscopia electrónica. No es necesario usar todas las técnicas en cada caso. En muchas enfermedades es posible establecer el diagnóstico específico. La combinación de técnicas de tinción para identificar células mononucleares (polimiositis), complemento (dermatomiositis) o material amiloide (miositis con cuerpos de inclusión) es útil para diferenciar las miopatías inflamatorias. En las miopatías mitocondriales y metabólicas (p. ej., déficit de miofosforilasa y de maltasa ácida) se pueden observar características histoquímicas y ultraestructurales definidoras. Para la identificación de la ausencia de componentes del complejo distrofina-glucoproteína existen distintos anticuerpos, y las proteínas relacionadas son útiles para diagnosticar tipos específicos de distrofia muscular. Además, en las miopatías congénitas se observan características histológicas distintivas que son esenciales para establecer el diagnóstico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Daube JR: Myokymia and neuromyotonia. Muscle Nerve 24:1711, 2001 [PMID: 11745985]

Griggs RC et al: Evaluation of the patient with myopathy, in *Evaluation and Treatment of Myopathies*, RC Griggs et al (eds). Philadelphia, FA Davis, 1995, pp 17–77

Meinck HM, Thompson PD: Stiff man syndrome and related conditions. Mov Disord 17:853, 2002 [PMID: 12360534]

Thompson PD et al: Statin-associated myopathy. JAMA 289:1681, 2003 [PMID: 12672737]

Vernino S, Lennon VA: Ion channel and striational antibodies define a continuum of autoimmune neuromuscular hyperexcitability. Muscle Nerve 26:70, 2002

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Distrofias musculares y otras enfermedades musculares: introducción

Las enfermedades musculares que se consideran en este capítulo comprenden trastornos que causan debilidad muscular aguda, subaguda o crónica. Algunas producen dolor además de debilidad o en su lugar. → ***La dermatomiositis y la polimiositis se exponen en el capítulo 369***.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Miopatías hereditarias

El término *distrofia muscular* hace referencia a un grupo de enfermedades hereditarias progresivas. Cada tipo de distrofia muscular presenta características fenotípicas y genéticas exclusivas (cuadro 368-1).

Cuadro 368-1. Distrofias musculares progresivas

Tipo	Mecanismo de herencia	Gen / proteína defectuosos	Edad de comienzo	Cuadro clínico	Otros aparatos y sistemas afectados
Duchenne	XR	Distrofina	Antes de los 5 años	Debilidad progresiva de músculos de cinturas de extremidades	Miocardiopatía
				Incapaz de caminar después de los 12 años	Deficiencia mental
				Cifoescoliosis progresiva	
				Insuficiencia respiratoria entre el segundo y tercer decenios de la vida	
Becker	XR	Distrofina	Comienzos de la niñez hasta la vida adulta	Debilidad progresiva de músculos de cinturas de extremidades	Miocardiopatía

				Posibilidad de caminar después de los 15 años	
				Para el cuarto decenio puede surgir insuficiencia respiratoria	
De cinturas escapulares	AD/AR	Varios (cuadros 368-2 y 368-3)	Comienzos de la niñez hasta la fase temprana de la vida adulta	Debilidad de evolución lenta de los músculos del hombro y la cintura pélvica	± Miocardiopatía
De Emery-Dreifuss	XR/AD	Emerina/ lamininas A/C	Niñez a vida adulta	Contractura de músculos del codo, debilidad de músculos humerales y peroneos	Miocardiopatía
Congénitas	AR	Varios	Al nacimiento o en los primeros meses	Hipotonía, contracturas, retraso en los signos motores definitorios	Anormalidades del SNC (hipomielinización, malformaciones)
				Evolución e insuficiencia respiratoria en algunos casos; evolución estática en otros	Anormalidades de los ojos

Miotónicas[a] (DM1, DM2)	AD	DM1: expansión de la repetición CTG	Por lo común en el segundo decenio de la vida	Debilidad de evolución lenta de músculos de cara, cintura del hombro y los de flexión del pie	Defectos en la conducción cardíaca
		DM2: expansión de la repetición CCTG	Puede ser la infancia, si la mujer está afectada (solamente DM1)	Debilidad proximal preferente en DM2	Deficiencia mental
					Cataratas
					Calvicie frontal
					Atrofia gonadal
Facioescapulohumeral	AD	Deleción de la porción distal de 4q	Antes de los 20 años	Debilidad de evolución lenta en músculos de la cara, cintura del hombro y dorsiflexión del pie	Sordera
					Enfermedad de Coats (oftalmopatía)
Oculofaríngea	AD	Expansión, proteína de unión a RNA poli-A	Quinto a sexto decenios	Debilidad de evolución lenta de músculos extraoculares, faríngeos y de extremidades	–

[a] Se han identificado dos formas de distrofia miotónica, DM1 y DM2. Muchas de sus características presentan superposición (consúltese el texto).

Abreviaturas: XR, recesiva ligada al cromosoma X; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; SNC, sistema nervioso central.

Cuadro 368-2. Distrofias musculares de cinturas de extremidades con mecanismo de herencia autosómico dominante (LGMD)

Enfermedad	Manifestaciones clínicas	Datos de laboratorio	Locus o gen
LGMD1A	Comienza entre el tercer y el cuarto decenios de la vida	La CK sérica es dos veces mayor de lo normal	Miotilina
	La debilidad muscular afecta los músculos distales de las extremidades, cuerdas vocales y músculos faríngeos	Miopatía mixta en EMG, neuropatía	
		NCS normal	
LGMD1B	Comienza entre el primero y el segundo decenios de la vida	CK sérica 3-5 veces mayor de lo normal	Lamininas A/C
	Debilidad de zona proximal de la extremidad pélvica y miocardiopatía con defectos de conducción	NCS normales	
	Algunos casos son prácticamente idénticos a la distrofia muscular de Emery-Dreifuss, con contracturas articulares	EMG miopática	
LGMD1C	Comienza en la niñez temprana	Los valores de creatincinasa sérica son 4-25 veces mayores de lo normal	Caveolina 3
	Debilidad proximal	NCS normales	
	Signo de Gowers e hipertrofia en la pantorrilla	EMG miopática	
	Calambres por ejercicio		
LGMD1D	Comienza en el tercero y el quinto decenios	El valor sérico de creatincinasa es 2-4 veces mayor de lo normal	Vinculada con el cromosoma 7q
	Debilidad de músculos proximales	NCS normales	Gen no identificado
	Miocardiopatía y arritmias	EMG miopática	
LGMD1E	Comienza en la niñez	La CK sérica por lo común es normal	Vinculada con el cromosoma 6q23
	Debilidad de músculos proximales	NCS normales	Gen no identificado
		EMG miopática	

Abreviaturas: CK, creatincinasa; NCS, estudios de conducción nerviosa (*nerve conduction studies*); EMG, electromiografía.

Cuadro 368-3. Distrofias musculares de las cinturas de extremidades con mecanismo de herencia autosómico recesivo (LGMD)

Enfermedad	Cuadro clínico	Resultados de laboratorio	Locus o gen
LGMD2A	Comienza entre el primero y segundo decenios de la vida	El valor sérico de creatincinasa es 3-15 veces mayor de lo normal	Calpaína 3
	Gran tensión del tendón de Aquiles	NCS normales	
	Contracturas de codos, muñecas y dedos de la mano; en algunos casos hay rigidez de la columna	EMG miopática	
	Debilidad proximal y distal		
LGMD2B	Comienza en el segundo y tercer decenios de la vida	CK sérica 3-100 veces mayor de lo normal	Disferlina
	En el comienzo hay debilidad de músculos proximales y más tarde afección de los distales (pantorrilla)	NCS normal	
	La miopatía de Miyoshi es variante de LGMD2B, con ataque de los músculos de la pantorrilla desde el comienzo	EMG miopática	
		La inflamación en la biopsia de músculo puede remedar la polimiositis	
LGMD2C-F	Comienza en la niñez hasta la adolescencia	Los valores séricos de CK son 5-100 mayores de lo normal	Sarcoglucanos γ, α, β, δ
	El cuadro clínico es semejante a las distrofias musculares de Duchenne y Becker	NCS normal	
	La miocardiopatía es poco frecuente	EMG miopática	
	La función cognitiva es normal		
LGMD2G	Edad de comienzo 10-15 años	CK sérica 3-17 veces mayor de lo normal	Teletonina
	Debilidad de músculos proximales y distales	NCS normal	
		EMG miopática	

LGMD2H	Comienza entre el primero y el tercer decenios de la vida	CK sérica 2-25 veces mayor de lo normal	Gen TRIM32
	Debilidad de músculos proximales	NCS normal	
		EMG miopática	
LGMD2I	Comienza entre el primero y el tercer decenios	CK sérica 10-30 veces mayor de lo normal	Proteína vinculada con fukutina
	Cuadro clínico similar al de las distrofias de Duchenne o Becker	NCS normal	
	Miocardiopatía (algunos casos, no todos)	EMG miopática	
	Función cognitiva normal		
LGMD2J[a]	Comienza en el primero al tercer decenios	CK sérica 1.5-2 veces mayor de lo normal	Titina
	Debilidad en la porción proximal de la extremidad pélvica	NCS normal	
	Debilidad distal leve	EMG miopática	
	Debilidad progresiva que origina falta de locomoción		

[a] La distrofia muscular tibial es una forma de deficiencia de titina con debilidad sólo de músculos distales (cuadro 368-4).

Abreviaturas: CK, creatincinasa; NCS, estudios de conducción nerviosa; EMG, electromiografía.

Cuadro 368-4. Miopatías distales

Enfermedad	Cuadro clínico	Datos de estudios de laboratorio	Locus o gen
Miopatía distal de Welander	Comienzo en el quinto decenio	CK sérica 2-3 veces mayor de lo normal	Mecanismo de herencia AD
	La debilidad comienza en las manos	Trazos EMG miopáticos	Ligamiento al cromosoma 2p13
	Evolución lenta con propagación a la porción distal de extremidades pélvicas	NCS normales	

	Duración normal de la vida	En la biopsia de músculos se observan signos distróficos	
Distrofia muscular tibial (Markesbery-Griggs-Udd)	Comienza entre el cuarto y el octavo decenios	CK sérica 2-4 veces mayor de lo normal	Mecanismo de herencia AD
	Debilidad en porción distal de extremidad pélvica (distribución tibial)	Trazos EMG miopáticos	Titina
	Las extremidades escapulares por lo común son normales	NCS normal	
	El término de vida es normal	En la biopsia de músculos se observan signos distróficos	
		Ausencia de titina en la línea M del músculo	
Miopatía distal de Nonanka (miopatía distal de vacuolas con reborde)	Comienza entre el segundo y el tercer decenios	CK sérica 3-10 veces mayor de lo normal	AR
	Debilidad distal de la extremidad pélvica	Trazos EMG miopáticos	Alélico para miopatía hereditaria por cuerpos de inclusión
	Puede surgir tempranamente la debilidad distal leve de la extremidad escapular	NCS normales	En GNE: UDP-*N*-acetilglucosamina
	Progresión a otros músculos, pero el cuadríceps está indemne	Signos distróficos en la biopsia de músculos; vacuolas con reborde y filamentos de 15-19 nm en su interior	2-epimerasa/cinasa de *N*-acetilmanosamina
	El sujeto puede dejar de caminar en término de 10-15 años		
Miopatía de Miyoshi	Comienzo entre el segundo y el tercer decenios	CK sérica 20-100 veces mayor de lo normal	AR
	Debilidad de extremidad pélvica en músculos del compartimiento posterior	EMG miopática	Alélico para LGMD2B (véase el cuadro 368-3)

	La evolución culmina en debilidad de otros grupos musculares	NCS normal	Disferlina
	El sujeto deja de caminar después de los 10-15 años en 33% de los casos, aproximadamente	La biopsia de músculo indica signos distróficos inespecíficos	

Abreviaturas: CK, creatincinasa; AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; EMG, electromiografía; NCS, estudio de conducción nerviosa.

Distrofia muscular de Duchenne

Esta enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, a veces denominada también *distrofia muscular seudohipertrófica*, se produce con incidencia aproximada de 30 por 100 000 varones nacidos vivos.

Manifestaciones clínicas

La distrofia de Duchenne está presente al nacer, pero suele manifestarse entre los tres y cinco años de edad. Los niños caen con frecuencia y tienen dificultad para jugar con sus amigos. Invariablemente presentan alteraciones al correr y al saltar. Hacia los cinco años de edad, la debilidad muscular es evidente en las pruebas musculares. Al levantarse del suelo, el paciente utiliza las manos para apoyarse (maniobra de Gowers, fig. 367-4). Las contracturas de los tendones de Aquiles y de las bandas iliotibiales aparecen hacia los seis años, cuando andar de puntillas se asocia a una postura lordótica. La pérdida de fuerza muscular es progresiva y afecta de manera predominante la musculatura proximal de los miembros y los músculos flexores del cuello; la afección de las piernas es más intensa que la de los brazos. Entre los ocho y los 10 años de edad, el niño necesita muletas para caminar; las contracturas articulares, la limitación de la flexión de la cadera y la limitación de la extensión de rodilla, codo y muñeca empeoran cuando el paciente permanece sentado durante un período prolongado. Hacia los 12 años, la mayoría de los enfermos permanecen confinados en una silla de ruedas. Las contracturas se estabilizan y a menudo aparece una escoliosis progresiva que puede causar dolor. La deformidad torácica con escoliosis altera todavía más la función pulmonar, ya comprometida por la debilidad muscular. Hacia los 16 a 18 años, los pacientes tienen predisposición a infecciones pulmonares graves que a veces son letales. Otras causas de muerte son aspiración de alimentos y dilatación gástrica aguda.

Es poco frecuente que la muerte tenga una causa cardíaca, a pesar de que casi todos los pacientes presentan una miocardiopatía. Excepto en los casos de enfermedad grave, como en la neumonía, no es frecuente que haya insuficiencia cardíaca congestiva. Las arritmias cardíacas son raras. El electrocardiograma (ECG) típico muestra un incremento neto RS en la derivación V_1, ondas Q estrechas y profundas en las derivaciones precordiales, y ondas R precordiales derechas altas en V_1. El deterioro intelectual es común en la distrofia de Duchenne; el cociente intelectual (IQ) medio está aproximadamente una desviación estándar por debajo de la media. El deterioro de la función intelectual no parece ser progresivo y afecta la capacidad verbal más que el desempeño.

Pruebas de laboratorio

La actividad sérica de creatincinasa (CK) está invariablemente elevada entre 20 y 100 veces el valor normal. La actividad es anormal al nacer, pero disminuye avanzada la enfermedad debido a la inactividad y a la pérdida de masa muscular. La electromiografía (EMG) demuestra las características típicas de la miopatía. La biopsia muscular revela fibras musculares de varios tamaños, así como pequeños grupos de fibras necróticas y en fase de regeneración. Tejido conjuntivo y grasa reemplazan las fibras musculares perdidas. El diagnóstico definitivo de la distrofia de Duchenne puede hacerse basándose en el déficit de distrofina en el tejido muscular de la biopsia o mediante el análisis de mutación en los leucocitos de sangre periférica, que se expone a continuación.

Consideraciones Genéticas

La distrofia de Duchenne es causada por una mutación del gen que codifica la distrofina, la cual es una proteína de 427 kDa localizada en la superficie interna del sarcolema de la fibra muscular. El gen de la distrofina tiene tamaño aproximado de 2 000 kb y es, por tanto, uno de los mayores genes humanos identificados. Se localiza en el brazo corto del cromosoma X, en Xp21. La mutación génica más común es la deleción. Su tamaño varía, pero no se correlaciona con la intensidad de la enfermedad. Las deleciones no están distribuidas uniformemente en el gen, sino más bien son frecuentes cerca del comienzo de dicha estructura (terminación 5') y en su zona media. Con menor frecuencia, la distrofia de Duchenne es causada por una duplicación génica o por una mutación puntual. La identificación de una mutación específica permite un diagnóstico inequívoco y posibilita un análisis preciso de los portadores potenciales, así como el diagnóstico prenatal.

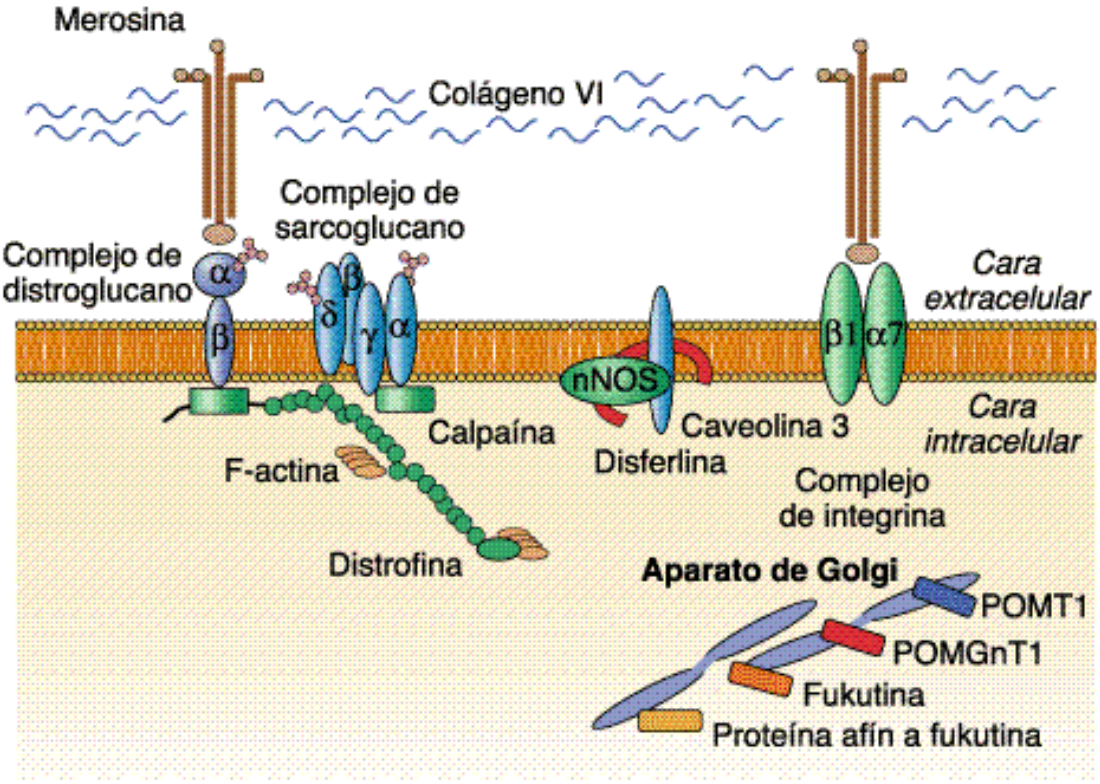
El diagnóstico de la enfermedad de Duchenne tambien se puede realizar mediante inmunoelectrotransferencia (mancha de Western) de muestras de biopsia muscular, que descubren anomalías de la cantidad y el peso molecular de la proteína distrofina. Además, puede utilizarse la tinción inmunocitoquímica del músculo, con anticuerpos contra la distrofina, para demostrar la ausencia o el déficit de distrofina en la membrana sarcolémica. Los portadores de la enfermedad pueden presentar un patrón en mosaico, pero el análisis de distrofina en las muestras de biopsia muscular no es fiable para la detección de portadores.

Patogenia

La distrofina forma parte de un gran complejo de proteínas y glucoproteínas sarcolémicas (fig. 368-1). Se une a la F-actina en su extremo amino y al distroglucano beta en su extremo carboxilo. El distroglucano beta forma un complejo con el distroglucano alfa, que se une a la laminina en la matriz extracelular (*extracellular matrix*, ECM). La laminina tiene estructura molecular heterotrimérica con forma de cruz constituida por una cadena pesada y dos cadenas ligeras, β1 y γ1. La cadena pesada de la laminina del músculo esquelético se designa α2. En la matriz extracelular también se identifican los colágenos IV y VI. A semejanza del distroglucano beta, las proteínas sarcoglucanos transmembrana también se unen a la distrofina; estas cinco proteínas

(sarcoglucanos alfa a épsilon) forman complejos estables entre sí. En fecha reciente se han detectado otras proteínas de membrana que intervienen en la distrofia muscular, y que están "afiliadas" laxamente con constituyentes del complejo de distrofina; incluyen caveolina 3, integrina α7 y colágeno VI.

FIGURA 368-1.



Proteínas escogidas vinculadas con distrofia muscular en la membrana celular y el complejo de Golgi. La distrofina se sitúa en la cara citoplásmica de la membrana del miocito. Forma complejos con otros dos complejos de proteínas transmembrana, que son los distroglucanos y los sarcoglucanos. Los distroglucanos se unen a la merosina, proteína de la matriz intracelular que forma complejos con las integrinas α1 y α7 (cuadros 368-1, 368-2, y 368-3). La disferlina forma complejos con la caveolina 3 [que se une a la sintasa de óxido nítrico neuronal (*neuronal nitric oxide synthase,* nNOS)] pero no con las proteínas vinculadas con distrofina o las integrinas. En cada una de las cuatro distrofias congénitas se pierde la función de diferentes proteínas vinculadas con el aparato de Golgi: POMT1, POMGnT1, fukutina y proteína afín a fukutina.

El complejo distrofina-glucoproteína parece aportar estabilidad al sarcolema, aunque sólo se conoce de manera parcial la función de cada componente individual del complejo. El déficit de algunos de sus constituyentes puede dar lugar a alteraciones en los demás componentes. Por ejemplo, un déficit primario de distrofina (distrofia de Duchenne) puede ocasionar pérdida secundaria de sarcoglucanos y de distroglucanos. La pérdida primaria de un único sarcoglucano (véase "Distrofia muscular de cinturas", más adelante en este capítulo) induce la pérdida secundaria de otros sarcoglucanos en la membrana, sin alterar de manera uniforme la distrofina. En cualquier caso, la disrupción de los complejos distrofina-glucoproteína debilita el sarcolema provocando desgarros en la membrana y el inicio de una secuencia de acontecimientos que finaliza con la necrosis de las fibras musculares. Esta secuencia de acontecimientos tiene lugar de manera repetida durante toda

la vida del paciente con distrofia muscular.

Tratamiento

Se ha demostrado que la prednisona (glucocorticoide) en dosis de 0.75 mg/kg/día disminuye en grado significativo la progresión de la distrofia de Duchenne hasta en tres años. Algunos pacientes no toleran el tratamiento con glucocorticoides. El aumento de peso representa un impedimento para algunos chicos.

Distrofia muscular de Becker

Esta forma menos grave de distrofia muscular recesiva ligada al cromosoma X se debe a defectos alélicos del mismo gen responsable de la distrofia de Duchenne. La distrofia muscular de Becker es unas 10 veces menos frecuente que la de Duchenne, con incidencia aproximada de tres por 100 000 recién nacidos vivos varones.

Manifestaciones clínicas

El patrón de debilidad muscular de la distrofia muscular de Becker se parece mucho al que se observa en la distrofia de Duchenne. Los músculos proximales, en especial los de las extremidades inferiores, están afectados en grado notable. A medida que la enfermedad avanza, la debilidad se generaliza. No hay debilidad muscular facial significativa. La hipertrofia muscular, sobre todo de las pantorrillas, es un dato precoz y destacado.

La mayoría de los pacientes con distrofia de Becker experimentan los primeros síntomas entre los cinco y 15 años de edad, aunque el cuadro clínico puede comenzar en el tercer o cuarto decenio de la vida o incluso después. Por definición, los pacientes con distrofia de Becker pueden caminar hasta después de los 15 años de edad, mientras que los pacientes con distrofia de Duchenne permanecen confinados en la silla de ruedas ya a los 12 años. Los pacientes con distrofia de Becker tienen esperanza de vida reducida, pero la mayoría sobreviven hasta el cuarto o quinto decenio de la vida.

En la distrofia de Becker puede haber retraso mental, pero no es tan frecuente como en la distrofia de Duchenne. En la enfermedad de Becker hay afección cardíaca que puede dar lugar a insuficiencia cardíaca.

Pruebas de laboratorio

La concentración sérica de CK, el EMG y la biopsia muscular se parecen mucho a los de la distrofia de Duchenne. El diagnóstico de la distrofia muscular de Becker requiere un análisis de inmunoelectrotransferencia (mancha de Western) de muestras de biopsia muscular, en el que se demuestre cantidad reducida o tamaño anormal de la distrofina. Además, el análisis de las mutaciones del DNA de los leucocitos de sangre periférica identifica pérdidas y duplicaciones del gen de la distrofina aproximadamente en el mismo número de pacientes (65%) que en la enfermedad de Duchenne. Tanto en la distrofia de Becker como en la distrofia de Duchenne, el tamaño de la pérdida del DNA no predice la gravedad clínica; sin embargo, en aproximadamente 95% de los pacientes con distrofia de Becker la deleción del DNA no altera el marco de lectura de traducción del

RNA mensajero. Este tipo de mutación "dentro del marco" permite la producción de una pequeña cantidad de distrofina, y es responsable de la presencia, en el análisis de mancha de Western, de una distrofina alterada en vez de ausente.

Tratamiento

No se ha estudiado lo suficiente el uso de glucocorticoides en la distrofia de Becker.

Distrofia muscular de cinturas

El síndrome de la distrofia muscular de cinturas (*limb-girdle muscular dystrophy*, LGMD) engloba más de un trastorno. La distrofia afecta por igual a varones y mujeres, y su comienzo varía desde el final del primer decenio de la vida hasta el cuarto decenio. Las LGMD suelen manifestarse por debilidad progresiva en los músculos de las cinturas pélvica y escapular. A veces ocurre insuficiencia respiratoria por debilidad del diafragma y también miocardiopatía. A diferencia de lo que ocurre en la distrofia de Duchenne, no hay deterioro de la función intelectual.

Una clasificación sistemática de LGMD se basa en el mecanismo de herencia autosómico dominante (LGMD1) y autosómico recesivo (LGMD2). Añadido al esquema binario de LGMD1 y LGMD2, la clasificación utiliza un sistema seriado de letras (LGMD1A, LGMD2A, etc.). Se asignan letras a las enfermedades en el orden en que se descubre que poseen ligamiento cromosómico; ello origina una lista cada vez más amplia de trastornos. En la actualidad se conocen cinco enfermedades autosómicas dominantes y 10 autosómicas recesivas, que se resumen en los cuadros 368-2 y 368-3. Ninguna es tan común como las distrofinopatías; sin embargo, no se han reunido de manera sistemática datos de prevalencia de las LGMD en ninguna población heterogénea grande. En las poblaciones clínicas atendidas en instituciones de segundo o tercer nivel, los trastornos más frecuentes han sido las deficiencias de sarcoglucanos (LGMD2C, 2D, 2E y 2F) y las disferlinopatías (LGMD2B). Los análisis de algunos grupos pequeños revelan que las deficiencias de calpaína 3 (LGMD2A) y de proteína vinculada con fukutina (*fukutin-related protein*, FKRP) (LGMD2I) tal vez rivalicen con otras en cuanto a prevalencia.

Distrofia muscular de Emery-Dreifuss

Se han identificado dos formas genéticamente distintas de la distrofia muscular de Emery-Dreifuss (*Emery-Dreifuss muscular dystrophy*, EDMD). Una se hereda por un mecanismo ligado al cromosoma X, en tanto que en la otra el mecanismo es autosómico dominante. Esta última se ha clasificado como LGMD1B, pero en su manifestación clínica las enfermedades guardan íntima semejanza.

Manifestaciones clínicas

En los comienzos de la niñez y la adolescencia a veces se observan contracturas notables, con frecuencia antes de la debilidad muscular. Persisten durante toda la enfermedad y aparecen en los codos y el cuello. La debilidad muscular afecta músculos humerales y peroneos en primer lugar, y más tarde se propaga siguiendo la distribución de cinturas. La miocardiopatía puede ser letal y

ocasionar muerte repentina. Diversos defectos del ritmo y la conducción auriculares incluyen fibrilación y parálisis auriculares y bloqueo auriculoventricular. Algunos enfermos tienen miocardiopatía dilatada. Las portadoras de la variante ligada al sexo pueden también tener manifestaciones cardíacas que asumen importancia clínica.

Datos de laboratorio

El valor de creatincinasa sérica suele aumentar dos a 10 veces. Los trazos EMG corresponden a miopatía. En la biopsia de músculo se observan signos distróficos inespecíficos. En los ECG se advierten perturbaciones auriculares y auriculoventriculares del ritmo.

Consideraciones Genéticas

La EDMD ligada al sexo se debe a defectos en el gen de emerina que codifica una proteína de la cubierta nuclear. La enfermedad autosómica dominante es causada por mutaciones del gen *LMNA* en el cromosoma 1q21.2 que codifica las lamininas A y C. Estas proteínas son productos del gen *LMNA* empalmados de manera alternada y constituyen componentes esenciales red trama filamentosa que sirve de base a la membrana nuclear interna. La pérdida de la integridad estructural de la cubierta nuclear por defectos de emerina, o laminina A/C explica los fenotipos superpuestos.

Tratamiento

Es necesario emprender medidas de apoyo en la discapacidad neuromuscular, que incluyan auxiliares de la ambulación en caso necesario. Es difícil estirar o distender las contracturas. El tratamiento de la miocardiopatía y las arritmias puede salvar la vida.

Distrofia muscular congénita

No es una entidad única, sino un grupo de trastornos con diversos grados de debilidad muscular, alteración del sistema nervioso central y anomalías oculares. Las principales formas de distrofia muscular congénita se resumen en el cuadro 368-5.

Cuadro 368–5. Distrofias musculares congénitas [a]

Enfermedad	Características clínicas	Características de laboratorio	Locus o gen

Deficiencia de merosina	Comienzo al nacer con hipotonía, contracturas articulares, retraso en los hitos del desarrollo, debilidad muscular generalizada Hipomielinización cerebral, con menor frecuencia displasia cortical La inteligencia suele ser normal, algunos con MR (~ 6%) y convulsiones (~ 8%) La deficiencia parcial lleva a un fenotipo más leve (cuadro de LGMD)	CK sérica 5–35 x normal EMG miopática NCS anómalos en algunos casos	Cadena 2 de la laminina
Deficiencia de proteína vinculada con fukutina[b]	Comienzo al nacer o poco después Hipotonía y problemas de alimentación Debilidad de los músculos proximales, especialmente de la cintura escapular Hipertrofia de los músculos de la pierna Contracturas articulares Cognición normal	CK sérica 10–50 x normal EMG miopática NCS normales RMI cerebral normal	Proteína vinculada con fukutina
Distrofia muscular congénita de Fukuyama[b]	Comienzo al nacer Hipotonía, contracturas articulares Debilidad muscular generalizada Hipertrofia de los músculos de la pantorrilla Convulsiones, retraso mental Miocardiopatía	CK sérica 10–50 x normal EMG miopática NCS normales MRI muestra hidrocefalia e hipomielinización periventricular y frontal	Fukutina

Enfermedad músculo-ojo-cerebro	Comienzo al nacer, hipotonía Anomalías oculares: miopía progresiva, cataratas, glaucoma, alteraciones del nervio óptico y pigmentarias de la retina Debilidad muscular progresiva Contracturas articulares Convulsiones, retraso mental	CK sérica 5–20 x normal MRI muestra hidrocefalia, lisencefalia en empedrado, hipoplasia del cerebelo y del cuerpo calloso, hipomielinización cerebral	*N*-acetilglucosaminil transferasa (POMGnT1)
Síndrome de Walker-Warburg[b]	Comienzo al nacer, hipotonía Debilidad muscular generalizada Contracturas articulares Microftalmía, displasia retiniana, buftalmos, glaucoma, cataratas Convulsiones, MR	CK sérica 5–20 x normal MRI muestra lisencefalia en empedrado, hidrocefalia, encefalocele, ausencia de cuerpo calloso	*O*-manosil-transferasa-1 (POMT1)

[a]Todos se heredan como rasgos recesivos. [b]Solapamiento fenotípico entre los trastornos asociados con la glucosilación defectuosa; en el músculo esto parece estar relacionado con el distroglicano y en el cerebro o en el ojo están implicadas otras proteínas glucosiladas. El síndrome de Walker-Warburg es más grave clínicamente, con fallecimiento antes del año de edad.

Abreviaturas: CK, creatina cinasa; EMG, electromiografía; NCS, estudios de conducción nerviosa; MR, retraso mental; LGMD, distrofia muscular de cinturas; MRI, resonancia magnética.

Características clínicas

Como grupo, las distrofias musculares congénitas se presentan desde el nacimiento o los primeros meses de vida con hipotonía y pérdida de fuerza muscular, proximal o generalizada. En algunos pacientes se observa hipertrofia de los músculos de la pantorrilla. Los músculos faciales pueden estar débiles, pero los músculos inervados por otros nervios craneales no están afectados (los músculos extraoculares están respetados). La mayoría de los pacientes tiene contracturas articulares de grado variable en codos, caderas, rodillas y tobillos. A las contracturas presentes al nacer se les denomina artrogriposis. En algunos casos puede verse insuficiencia respiratoria.

El sistema nervioso central está afectado en algunas formas de distrofia muscular congénita. La deficiencia de FKRP está libre de afectación cerebral. En la deficiencia de merosina se observa

hipomielinización cerebral en la resonancia magnética, pero sólo un pequeño número de pacientes tiene retraso mental y convulsiones. Tres formas de distrofia muscular congénita tienen alteración cerebral severa: la distrofia muscular congénita de Fukuyama, la enfermedad músculo-ojo-cerebro y el síndrome de Walker-Warburg; en estos tres procesos, los pacientes están gravemente incapacitados, como se resume en el cuadro 368-5. Además, salvo en la enfermedad de Fukuyama, las anomalías oculares alteran la visión. El síndrome de Walter-Warburg es la distrofia muscular congénita más grave; produce la muerte antes de cumplir un año.

Características de laboratorio

La CK sérica está marcadamente elevada en todos estos procesos. La EMG expresa miopatía y las biopsias musculares muestran rasgos distróficos inespecíficos. La merosina, o cadena α2 de la laminina (una proteína de la lámina basal), es deficiente alrededor de las fibras musculares en la deficiencia de merosina. Las biopsias cutáneas también pueden mostrar defectos de la cadena α2 de la laminina. En los demás trastornos (deficiencia de FKRP, distrofia de Fukuyama, enfermedad músculo-ojo-cerebro y síndrome de Walter-Warburg) hay tinción anómala del distroglicano del músculo. La resonancia magnética es normal en la deficiencia de FKRP. En la deficiencia de merosina se observa hipomielinización cerebral y se observan gran cantidad de malformaciones cerebrales en las otras tres entidades.

Consideraciones genéticas

Todas las formas de distrofia muscular congénita se heredan como trastornos autosómicos recesivos. En el cuadro 368-5 se presentan la conexión cromosómica y los defectos genéticos específicos. A excepción de la merosina, los demás defectos genéticos afectan a la glucosilación postraduccional, como lo refleja el distroglicano reducido. Se cree que esta anomalía debilita el complejo glucoproteína-distrofina, produciendo inestabilidad de la membrana muscular y anomalías de la contracción muscular. Las distrofias musculares congénitas con fenotipos de afectación ocular y cerebral suponen probablemente la glucosilación defectuosa de otras proteínas, lo que explica los fenotipos más extensos.

Tratamiento

No hay tratamiento específico para las distrofias musculares congénitas. Es importante una silla de ruedas adecuada. En algunos pacientes será necesario el tratamiento de la epilepsia y de las manifestaciones cardíacas.

Distrofia miotónica (DM)

Esta entidad está compuesta de dos trastornos clínicos, con fenotipos superpuestos y defectos genéticos moleculares propios: el tipo 1 (DM1), que es la enfermedad clásica descrita originalmente por Steinert, y el tipo 2 (DM2), llamado también *miopatía miotónica proximal* (*proximal myotonic myopathy*, PROMM).

Manifestaciones clínicas

La expresión clínica de la distrofia miotónica varía ampliamente y afecta muchos sistemas además del muscular. Los pacientes con distrofia miotónica tienen un aspecto típico de "cara de hacha" debido a la atrofia y debilidad de los músculos temporales, maseteros y faciales. La calvicie frontal es una de las características de los varones con la enfermedad. Los músculos del cuello, entre ellos los flexores y los esternocleidomastoideos, están afectados precozmente, al igual que los músculos distales de los miembros. La debilidad de los músculos extensores de las muñecas, extensores de los dedos e intrínsecos de la mano produce un déficit funcional. La debilidad de los flexores dorsales del tobillo puede dar lugar a pie péndulo. Los músculos proximales permanecen fuertes a lo largo de la enfermedad, aunque en muchos pacientes se producen atrofia y debilidad preferentes de los músculos cuadríceps. La afección palatina, faríngea y lingual produce disartria, voz nasal y problemas de deglución. Algunos pacientes presentan debilidad en el diafragma y los músculos intercostales, con insuficiencia respiratoria.

La miotonía, que habitualmente aparece hacia los cinco años de edad, puede demostrarse percutiendo la eminencia tenar, la lengua y los músculos extensores de la muñeca. La miotonía produce relajación lenta de la mano tras cerrarla al máximo voluntariamente. El deterioro muscular avanzado dificulta más la detección de la miotonía.

También se observan frecuentemente perturbaciones cardíacas en sujetos con DM1. Las anormalidades ECG incluyen bloqueo de primer grado y afección más extensa del sistema de conducción. A veces ocurren bloqueo cardíaco completo y muerte repentina. Pocas veces se observa insuficiencia cardíaca congestiva, pero puede ser consecuencia de la cardiopatía pulmonar que a su vez se debe a insuficiencia respiratoria. También se observa a menudo prolapso de la válvula mitral. Otros signos acompañantes incluyen deficiencia intelectual, hipersomnio, cataratas subcapsulares posteriores, atrofia gonadal, resistencia a la insulina e hipomotilidad de esófago y colon.

La *distrofia miotónica congénita* es una forma más grave de la enfermedad que ocurre en aproximadamente 25% de los hijos de madres afectadas. Se caracteriza por debilidad facial y bulbar intensa, insuficiencia respiratoria neonatal y retardo mental.

La DM2 (o PROMM) posee un perfil preciso de debilidad muscular que afecta predominantemente músculos de la zona proximal. Otros signos de la enfermedad se superponen con los de DM1 e incluyen cataratas, atrofia testicular, resistencia a la insulina, estreñimiento, hipersomnio y defectos cognitivos. Aparecen también defectos en la conducción cardíaca, pero son menos frecuentes; la cara en "hacha" y la calvicie frontal son menos constantes. Una diferencia muy notable es el hecho de que no se puede identificar con claridad una forma congénita de distrofia miotónica tipo 2.

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico de la distrofia miotónica puede establecerse habitualmente según los datos clínicos. La actividad sérica de CK puede ser normal o estar levemente elevada. En la mayoría de los casos se encuentran con facilidad signos electromiográficos de miotonía. La biopsia muscular muestra atrofia muscular que afecta selectivamente las fibras de tipo 1 en 50% de los casos. De manera

típica puede verse aumento del número de núcleos centrales. En la distrofia miotónica no suele haber necrosis de las fibras musculares ni aumento del tejido conjuntivo, comunes en otras distrofias musculares.

Consideraciones Genéticas

DM1 y DM2 son enfermedades con mecanismo de herencia autosómico dominante. Las nuevas mutaciones al parecer no contribuyen al conjunto de personas afectadas. La DM1 es transmitida por una mutación intrónica que consiste en una expansión inestable de un trinucleótido CTG que se repite en el gen de la proteincinasa de serotreonina (llamado *DMPK*), en el cromosoma 19q13.3. El aumento de la gravedad del fenotipo de la enfermedad en las generaciones sucesivas (anticipación genética) se acompaña de aumento del número de repeticiones del trinucleótido. Se ha identificado un tipo similar de mutación en el síndrome del cromosoma X frágil (cap. 56). La repetición del triplete inestable de la distrofia miotónica puede utilizarse para el diagnóstico prenatal. La enfermedad congénita ocurre casi exclusivamente en los niños nacidos de madres afectadas; es posible que el espermatozoide con una gran expansión de la repetición del triplete presente una deficiencia funcional.

La DM2 ha sido vinculada con el cromosoma 3q13.3-q24. En ese locus, una mutación por expansión de DNA consiste en una repetición CCTG en el intrón 1 del gen *ZNF9*. Se piensa que dicho gen codifica una proteína de unión a RNA expresada en diferentes tejidos, incluidos los músculos de fibra estriada y el cardíaco.

No se conoce en detalle el modo en que las expansiones de DNA en DM1 y DM2 menoscaban la función de los miocitos y otras células. Tal vez altere la expresión de un gen de proteincinasa vecino (DM1), desactive una importante proteína de unión a RNA (DM2) o influya en otros genes cercanos. En DM1 y DM2, el RNA mutante al parecer forma inclusiones intranucleares compuestas de RNA aberrante.

Tratamiento

La miotonía de la distrofia miotónica rara vez justifica el tratamiento. La fenitoína es el fármaco preferido para el paciente ocasional que necesita un fármaco antimiotónico; otros fármacos, como la quinina y la procainamida, pueden empeorar la conducción cardíaca. Debe considerarse la colocación de un marcapasos en los pacientes con síncope inexplicado o alteraciones avanzadas del sistema de conducción y signos de bloqueo cardíaco de segundo grado o trastornos de la conducción trifasciculares con prolongación importante del intervalo PR. Las ortesis moldeadas tobillo-pie ayudan a evitar el pie péndulo en los pacientes con debilidad distal en las extremidades inferiores.

Distrofia muscular facioescapulohumeral

Esta forma de distrofia muscular tiene incidencia aproximada de un caso por 20 000. Es diferente de un trastorno ligeramente similar conocido como distrofia escapuloperoneal.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad suele iniciarse en la niñez o al principio de la vida adulta. En la mayoría de los casos, la debilidad facial es la manifestación inicial, que aparece como incapacidad para sonreír, silbar o cerrar completamente los ojos. La debilidad de la cintura escapular, en lugar de las de los músculos faciales, suele ser el motivo de consulta al médico. La pérdida de los músculos estabilizadores de la escápula dificulta la elevación del brazo. La escápula alada (fig. 367-3) se hace evidente al intentar la abducción y el movimiento hacia delante de los brazos. Los músculos bíceps y tríceps pueden afectarse intensamente, con preservación relativa de los músculos deltoides. La debilidad de la extensión de la muñeca es siempre mayor que la de su flexión, y la debilidad de los músculos del compartimiento anterior de las piernas puede dar lugar a pie péndulo.

En la mayoría de los pacientes la debilidad se limita a los músculos faciales, de la extremidad superior y distales de la extremidad inferior. En 20% de los casos, la debilidad avanza hasta afectar los músculos de la cintura pélvica, y se produce un déficit funcional intenso y el posible confinamiento a una silla de ruedas.

De manera característica, los pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral (*facioscapulohumeral*, FSH) no tienen afección de otros sistemas orgánicos, aunque es común la hipertensión lábil, y hay mayor incidencia de sordera de origen neural. También se produce *enfermedad de Coats*, un trastorno que consiste en telangiectasia, exudación y desprendimiento de retina.

Pruebas de laboratorio

La CK sérica es normal o levemente elevada. El EMG suele mostrar un patrón miopático. La biopsia muscular presenta características inespecíficas de miopatía. En algunas biopsias hay un infiltrado inflamatorio prominente, a menudo con distribución multifocal. Se desconoce la causa o el significado de este dato.

Consideraciones Genéticas

Se ha establecido un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia casi completa, pero es necesario un examen de todos los miembros de la familia en busca de la enfermedad, dado que casi 30% de los afectados ignoran su enfermedad. La distrofia FSH se debe a pérdidas de las repeticiones en tándem de 3.3 kb en el cromosoma 4q35. La deleción disminuye el número de repeticiones hasta un fragmento menor de 35 kb en casi todos los enfermos. Tal mutación origina sobreexpresión de genes "corriente arriba" y pérdida de la unión a DNA de un complejo multiproteínico que media la represión transcripcional de genes 4q35. La mutación permite la detección del estado de portador y el diagnóstico prenatal. Muchos de los casos esporádicos representan mutaciones nuevas.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico; las ortesis tobillo-pie son útiles para los pacientes que tienen

pie péndulo. Los procedimientos de estabilización mejoran la escápula alada, pero puede que no mejoren la función.

Distrofia oculofaríngea

Esta forma de distrofia muscular representa uno de los diversos trastornos caracterizados por oftalmoplejía externa progresiva, que consiste en ptosis que avanza lentamente y limitación de la movilidad ocular, con preservación de las reacciones pupilares a la luz y la acomodación. Por lo general los pacientes no presentan diplopía, al contrario de lo que ocurre en los trastornos de debilidad de la musculatura ocular de inicio más agudo (p. ej., miastenia grave).

Manifestaciones clínicas

La distrofia muscular oculofaríngea es una forma de distrofia muscular de aparición tardía. Habitualmente se presenta con ptosis, disfagia o ambas en el cuarto a sexto decenios de la vida. Los trastornos de la deglución pueden llegar a ser debilitantes y causar acumulación de secreciones y episodios repetidos de aspiración. También puede haber una leve debilidad en cuello y extremidades.

Pruebas de laboratorio

La CK sérica puede ser dos a tres veces superior al valor normal. Es típico observar un patrón de EMG miopático. En la biopsia, las fibras musculares contienen vacuolas, que al microscopio electrónico se observa que contienen espirales membranosas, acumulación de glucógeno y otros desechos inespecíficos relacionados con los lisosomas. Una característica distintiva de la distrofia oculofaríngea es la presencia de filamentos tubulares de 8.5 nm de diámetro dentro de los núcleos de las células musculares.

Consideraciones Genéticas

La distrofia oculofaríngea tiene un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia completa. La incidencia es elevada en familias francocanadienses e hispanoestadounidenses del sudoeste de Estados Unidos. Se han documentado grandes grupos familiares judíos procedentes de Italia y de Europa oriental. El defecto molecular responsable de la distrofia muscular oculofaríngea es una expansión sutil de una pequeña repetición de polianina en una proteína de unión a poli-RNA (*poly-RNA binding protein*, PABP2) en el músculo.

Tratamiento

La disfagia puede causar inanición y convierte a la distrofia muscular oculofaríngea en una enfermedad potencialmente letal. La miotomía cricofaríngea puede mejorar la deglución, aunque no evita las aspiraciones. Dispositivos palpebrales a modo de "muletas" pueden mejorar la visión en los pacientes en que ésta está afectada por la ptosis. Deben seleccionarse cuidadosamente los candidatos para la cirugía de la ptosis; no son apropiados los pacientes con debilidad facial intensa.

Miopatías distales

Un grupo de enfermedades musculares, las miopatías distales, son notables por la distribución de la debilidad preferentemente en zonas distales de los músculos, a diferencia de muchas de las miopatías que se acompañan de debilidad en la zona proximal. Las principales miopatías distales se resumen en el cuadro 368-4.

Manifestaciones clínicas

Dos de las enfermedades, la *miopatía distal de Welander* y la *distrofia muscular tibial*, comienzan en fecha tardía, por lo común después de los 40 años de edad. La *miopatía distal de Nonanka* y la *miopatía de Miyoshi* se diferencian porque comienzan tempranamente a finales del segundo decenio o el tercero. Sólo la enfermedad de Welander comienza en las manos y todas las demás lo hacen en los miembros pélvicos. La miopatía de Miyoshi tiene la característica peculiar de que desde el comienzo ataca de manera predominante los músculos gemelos. Un signo clínico que desorienta en casi todos estos trastornos es que al evolucionar la enfermedad puede afectar músculos proximales (menos en el caso de la enfermedad de Welander que en las demás), lo que quizá menoscaba todo el concepto de miopatía distal. A diferencia de las muchas miopatías de origen genético, las de tipo distal en su mayor parte se limitan a músculos de fibra estriada.

Datos de laboratorio

Las cifras de creatincinasa sérica son particularmente útiles para diagnosticar la miopatía de Miyoshi, porque suelen ser muy altas. En las otras enfermedades el incremento de dicha enzima es leve. Los trazos EMG son miopáticos. En la biopsia de músculos se observan signos distróficos inespecíficos. En la miopatía distal de Nonanka un dato frecuente es la detección de vacuolas con "reborde" que contienen filamentos de 15 a 19 nm. Las técnicas de inmunotinción para detectar productos génicos pueden ser útiles para demostrar anormalidades de titina en la distrofia muscular tibial y disminución de la cantidad de disferlina en la miopatía de Miyoshi.

Consideraciones Genéticas

La distrofia de Welander y la muscular tibial se heredan por mecanismos autonómicos dominantes, en tanto que las miopatías de Nonanka y Miyoshi lo son por un mecanismo autosómico recesivo. Los genes afectados y sus productos se presentan en el cuadro 368-4. Todavía no se ha identificado el gen correspondiente a la enfermedad de Welander.

Tratamiento

Contra la pérdida de la función manual se emprenderá ergoterapia (terapia ocupacional); por medio de ortesis tobillo-pie se pueden apoyar los músculos distales de la extremidad pélvica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Miopatías congénitas

Los trastornos de este tipo son poco comunes y se diferencian de las distrofias musculares por la presencia de anormalidades histoquímicas y estructurales específicas en los músculos. A pesar de que ocurren predominantemente en la lactancia o la niñez, hay tres formas que pueden aparecer en la vida adulta y que se describen aquí: enfermedad de los núcleos centrales; miopatía por nemalina (cilindro) y miopatía centronuclear (miotubular). No se abordan otros tipos como la miopatía "minicentral" (enfermedad multiminicentral), la miopatía de cuerpos de impresión dactilar y la miopatía sarcotubular.

Enfermedad de los núcleos centrales

Los pacientes con enfermedad de los núcleos centrales (o centronuclear) pueden manifestar reducción de los movimientos fetales y presentación de nalgas. Existe hipotonía y retraso motor, sobre todo para el inicio de la marcha. Más tarde en la infancia, los pacientes presentan problemas para subir escaleras, correr y levantarse del suelo. En la exploración se observa debilidad leve facial, de los flexores del cuello y de los músculos proximales de las extremidades. Las piernas están afectadas con mayor frecuencia que los brazos. Las alteraciones esqueléticas que caracterizan a esta enfermedad son luxación congénita de la cadera, escoliosis y pie cavo; también puede observarse pie zambo. La mayoría de los casos no son progresivos, pero se han registrado excepciones. Hay que pensar en la susceptibilidad de los pacientes a la hipertermia maligna como un posible factor de peligro en el caso de quienes padecen la enfermedad centronuclear.

La CK sérica suele ser normal. La EMG con agujas muestra un patrón miopático. La biopsia muscular revela fibras con una o múltiples zonas centrales o excéntricas claramente definidas desprovistas de enzimas oxidativas. Estas zonas se localizan preferentemente en las fibras de tipo 1 y representan sarcómeros mal alineados asociados con irregularidad de la banda Z.

Es característica la herencia autosómica dominante; también puede haber casos esporádicos. La enfermedad se debe a mutaciones puntuales del gen del receptor de la rianodina, situado en el cromosoma 19q, que codifica el canal de liberación de calcio del retículo sarcoplásmico del músculo esquelético; las mutaciones de este gen también son responsables de algunos casos de hipertermia maligna hereditaria (cap. 17). La hipertermia maligna es una enfermedad alélica; las mutaciones en el extremo C del gen *RYR1* predisponen a tal complicación.

Esta enfermedad no precisa un tratamiento específico, pero es extremadamente importante

establecer el diagnóstico, ya que estos pacientes presentan una predisposición bien definida a la hipertermia maligna durante la anestesia.

Miopatía nemalínica

El término *nemalínica* hace referencia a la presencia característica de bastoncillos o estructuras fibrilares (del griego *nema* "hilo") en las fibras musculares. La miopatía nemalínica es clínicamente heterogénea. Puede producirse una forma neonatal grave, que se caracteriza por hipotonía y dificultades para la alimentación que causan muerte prematura. Con mayor frecuencia, la miopatía nemalínica se presenta en la lactancia o la niñez con retraso motor. La evolución no es progresiva, o es sólo lentamente progresiva. El aspecto físico puede ser llamativo debido a la cara alargada y estrecha, con paladar ojival y la boca abierta por la presencia de prognatismo. Otras alteraciones esqueléticas son tórax en embudo, cifoescoliosis, pie cavo y pie zambo. La debilidad de los músculos de la cara y de índole general, incluida la de los músculos que intervienen en la respiración, es un signo frecuente. Se puede identificar un trastorno de debilidad proximal progresiva que comienza en la vida adulta. A veces hay afección del miocardio en las formas infantil y del adulto. El valor de creatincinasa sérica suele ser normal o un poco mayor. En la EMG se demuestran trazos miopáticos. La biopsia de músculo indica la presencia de cúmulos de pequeños cilindros (cuerpos de nemalina), que aparecen preferentemente (aunque no de modo exclusivo) en las fibras musculares de tipo 1. El músculo por lo común tiene predominio de fibras musculares de tipo 1. Los cilindros provienen del material del disco Z de la fibra muscular.

Se ha vinculado a cinco genes con la miopatía por nemalina. Todos codifican proteínas asociadas a filamentos finos, lo cual sugiere perturbación del ensamblado o interrelación de estas estructuras como mecanismo fundamental. Las mutaciones del gen de nebulina (*NEB*) explican casi todos los casos, incluyendo las formas graves neonatal y de la niñez temprana que se heredan por un mecanismo autosómico recesivo. Los casos en la fase neonatal e infantil que se heredan por mecanismos predominantemente autosómicos dominantes son causados por mutaciones del gen de la actinina alfa de músculo estriado (*ACTA1*). En formas menos graves de la enfermedad con mecanismo de herencia autosómico dominante se han identificado mutaciones en los genes de tropomiosina alfa lenta (*TPM3*) y tropomiosina beta (*TPM2*) que comprenden menos de 3% de los casos. Las mutaciones del gen de troponina T muscular (*TNNT1*) al parecer se circunscriben a la población Amish en Estados Unidos. No se cuenta con tratamiento específico alguno.

Miopatía miotubular (centronuclear)

Existen tres variedades distintas de la enfermedad. La forma neonatal, también denominada *miopatía miotubular*, se manifiesta por hipotonía y debilidad intensas al nacimiento. La forma de inicio al final de la lactancia o principios de la niñez se caracteriza por retraso motor. Más tarde se hacen evidentes las dificultades para correr y subir escaleras. Son típicos un aspecto marfanoide, hábito asténico, cara alargada y estrecha y paladar ojival. Puede haber escoliosis y pie zambo. La mayoría de los pacientes presenta debilidad progresiva y algunos requieren una silla de ruedas. La

oftalmoplejía externa progresiva con ptosis y grados variables de afección de la musculatura extraocular son característicos de las formas neonatal y de aparición tardía en la niñez. Una tercera variante, la forma de inicio al final de la niñez o en el adulto, tiene su inicio en el segundo o tercer decenio de la vida. Los pacientes tienen conservada la movilidad de la musculatura extraocular y rara vez presentan ptosis. Muestran debilidad leve en los miembros, de carácter no progresivo, que no se asocia a alteraciones esqueléticas.

En todas las formas de miopatía centronuclear las concentraciones séricas de CK son normales o están levemente elevadas. Los estudios EMG a menudo proporcionan resultados característicos, con ondas positivas agudas y potenciales de fibrilación, descargas complejas y repetitivas y, raras veces, descargas miotónicas. Las muestras de biopsia muscular en corte longitudinal revelan filas de núcleos centrales, a menudo rodeadas por un halo. En los cortes transversales, los núcleos centrales se encuentran presentes en 25 a 80% de las fibras musculares.

Se ha localizado el gen para la forma neonatal de la miopatía centronuclear en el cromosoma Xq28; este gen codifica la miotubularina, una fosfatasa de tirosina proteínica. Las mutaciones de sentido erróneo, por desplazamiento del marco de lectura o de los lugares de corte y empalme dan lugar a la pérdida de función de la miotubularina en los pacientes afectados. Es posible la identificación de portadores y el diagnóstico prenatal. En la forma de inicio al final de la lactancia o comienzos de la niñez el patrón de herencia probablemente sea autosómico recesivo, y en la forma de inicio al final de la niñez o en el adulto el patrón es autosómico dominante. No se dispone de tratamiento específico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos del metabolismo energético del músculo

El músculo esquelético utiliza dos fuentes principales de energía: los ácidos grasos y la glucosa. Las alteraciones en la utilización de la glucosa o de los lípidos pueden asociarse a diferentes presentaciones clínicas. Éstas varían desde un síndrome doloroso agudo con rabdomiólisis hasta una debilidad muscular progresiva crónica que simula distrofia muscular.

Defectos en el depósito de glucógeno y en enzimas glucolíticas

Trastornos del depósito de glucógeno que originan debilidad progresiva

Deficiencia de maltasa ácida

Se pueden diferenciar tres formas clínicas de la deficiencia de maltasa ácida (*glucogenosis de tipo II*). La forma del lactante es la más común, con inicio de los síntomas en los tres primeros meses de edad. Los lactantes presentan intensa debilidad muscular, cardiomegalia, hepatomegalia e insuficiencia respiratoria. La acumulación de glucógeno en las neuronas motoras de la médula espinal y del tronco encefálico contribuye a la debilidad muscular. La muerte suele ocurrir al año de edad. En la forma infantil, el cuadro se parece al de la distrofia muscular. Se produce retraso motor por la debilidad de los músculos proximales de los miembros y afección de los músculos respiratorios. El corazón puede estar afectado, pero no el hígado ni el cerebro. La forma del adulto comienza en el tercer o cuarto decenio de la vida. A menudo, las manifestaciones iniciales son insuficiencia respiratoria y debilidad del diafragma, que anuncian la debilidad muscular proximal progresiva. El corazón y el hígado no están afectados.

En todas las formas de déficit de maltasa ácida, la actividad sérica de CK es dos a 10 veces superior al valor normal. El estudio EMG muestra un patrón miopático, pero otros datos son especialmente característicos, como las descargas miotónicas, las series de ondas positivas y de fibrilación, y las descargas repetitivas complejas. Las descargas electromiográficas son muy marcadas en los músculos paraespinales lumbosacros. La biopsia muscular muestra vacuolas que contienen glucógeno y la enzima fosfatasa ácida lisosómica. La microscopia electrónica descubre la presencia de glucógeno hístico libre y unido a la membrana. El diagnóstico definitivo se establece mediante la determinación de la enzima en el músculo.

La deficiencia de maltasa ácida se hereda por un mecanismo autosómico recesivo causado por mutaciones del gen que codifica esa enzima. El individuo tolera satisfactoriamente la administración

intravenosa de la glucosidasa alfa humana obtenida por bioingeniería. Los beneficios clínicos en la forma infantil incluyen menor tamaño del corazón, mejor tono muscular y vida más larga.

Otras enfermedades del almacenamiento de glucógeno con debilidad progresiva

En el *déficit de la enzima desramificante* (*glucogenosis de tipo III*) puede aparecer una forma de progresión lenta de debilidad muscular después de la pubertad. Raras veces se observa mioglobinuria. Sin embargo, los pacientes suelen diagnosticarse en la lactancia por la presencia de hipotonía, retraso motor, hepatomegalia, retraso del crecimiento e hipoglucemia. El *déficit de enzima ramificante* (*glucogenosis de tipo IV*) es una forma rara y letal de depósito de glucógeno que se caracteriza por déficit de crecimiento y hepatomegalia. Puede existir hipotonía y deterioro muscular, pero las manifestaciones de los músculos esqueléticos son relativamente poco importantes en comparación con la insuficiencia hepática.

Trastornos de la glucólisis que causan intolerancia al ejercicio

Se han identificado cinco defectos glucolíticos asociados a mioglobinuria recidivante: *déficit de miofosforilasa* (*glucogenosis tipo V*), *déficit de fosfofructocinasa* (*glucogenosis tipo VII*), *déficit de cinasa de fosfoglicerato* (*glucogenosis tipo IX*), *déficit de mutasa de fosfoglicerato* (*glucogenosis tipo X*) y *déficit de deshidrogenasa láctica* (*glucogenosis tipo XI*). El déficit de miofosforilasa, también conocido como *enfermedad de McArdle*, es con mucho el defecto glucolítico más frecuente asociado con intolerancia al ejercicio. Estos cinco defectos glucolíticos causan una incapacidad común de apoyar la producción de energía al inicio del ejercicio, aunque existe cierta controversia con respecto al lugar exacto del fallo energético.

Las manifestaciones musculares clínicas de estos cinco trastornos generalmente comienzan en la adolescencia. Los síntomas son precipitados por ejercicios bruscos y breves de gran intensidad, como correr o levantar objetos pesados. Una historia de mialgia y rigidez muscular suele preceder a las contracturas musculares muy dolorosas, que pueden continuar con mioglobinuria. La insuficiencia renal aguda acompaña a la pigmenturia significativa. La tolerancia al ejercicio puede mejorar con una fase de inducción lenta (calentamiento) o períodos breves de reposo que permiten el inicio del fenómeno de "segunda intención" (cambio a la utilización de los ácidos grasos).

Ciertas características ayudan a diferenciar algunos de estos defectos enzimáticos. Los déficit de fosfofructocinasa (leve) y cinasa de fosfoglicerato (grave) se acompañan de grados variables de anemia hemolítica. En el déficit de cinasa de fosfoglicerato, la presentación clínica común consiste en un trastorno convulsivo con retraso mental; la intolerancia al ejercicio es una manifestación infrecuente.

En todos estos trastornos, la actividad sérica de CK fluctúa ampliamente y puede estar elevada incluso durante los períodos asintomáticos. Se considera que los valores de CK más de 100 veces mayores que el normal se acompañan de mioglobinuria. Todos los pacientes con un presunto defecto glucolítico que cause intolerancia al ejercicio deben someterse a una prueba de ejercicio del

antebrazo (cap. 367). El trastorno de la elevación del lactato venoso es muy indicativa de un defecto glucolítico. En la deficiencia de deshidrogenasa de lactato no aumentan los valores venosos del ácido láctico, pero el piruvato aumenta a valores normales. El diagnóstico definitivo de enfermedad glucolítica se hace por biopsia de músculo.

Las deficiencias de miofosforilasa, fosfofructocinasa y mutasa de fosfoglicerato se heredan por mecanismos autosómicos recesivos. La deficiencia de cinasa de fosfoglicerato es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. Se pueden identificar mutaciones en los genes respectivos que codifican las proteínas anormales en cada uno de los trastornos mencionados.

El entrenamiento puede potenciar el fenómeno de "segunda intención", pero los intentos de elevar la glucemia o de modificar estos trastornos a través de la dieta no han demostrado su beneficio.

Uso de lípidos como fuente de energía y defectos asociados

Los lípidos constituyen una importante fuente de energía para el músculo durante el reposo y el ejercicio submáximo prolongado. Los ácidos grasos proceden de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) circulantes en la sangre o de los triglicéridos almacenados en las fibras musculares. La oxidación de los ácidos grasos tiene lugar en las mitocondrias. Para entrar en la mitocondria, el ácido graso debe transformarse en un "ácido graso activado", o acil-CoA. La acil-CoA debe unirse a la carnitina, por medio de la enzima palmitoiltransferasa de carnitina (*carnitine palmitoyltransferase*, CPT) I, para su transporte al interior de la mitocondria. La CPT I se encuentra en la superficie interna de la membrana mitocondrial externa. La carnitina es separada por la CPT II, una enzima existente en la membrana mitocondrial interna, lo que permite el transporte de la acil-CoA al interior de la matriz mitocondrial para la oxidación beta.

Deficiencia de palmitoiltransferasa de carnitina (CPT)

La deficiencia de CPT II es la causa más identificable de mioglobinuria recurrente, más común que los defectos glucolíticos. Suele manifestarse por primera vez en los años de la adolescencia o antes de los 25 años de vida. Después del ejercicio prolongado ocurren mialgias y mioglobinuria. En la fase que media entre las crisis, la potencia muscular es normal. El ayuno predispone a la aparición de los síntomas. A diferencia de trastornos causados por defectos en la glucólisis, en que ocurren calambres musculares después de lapsos breves e intensos de ejercicio, la mialgia en la deficiencia de CPT II surge sólo después de haber rebasado los límites de utilización y de que haya comenzado el catabolismo muscular. Los episodios de rabdomiólisis pueden originar debilidad profunda. En niños de corta edad y neonatos el cuadro inicial de la deficiencia de palmitoiltransferasa de carnitina puede incluir un conjunto clínico muy grave que comprende hipoglucemia hipocetótica, miocardiopatía, insuficiencia hepática y muerte repentina.

Entre los episodios, la CK sérica y el EMG suelen ser normales. El aumento normal del lactato venoso durante el ejercicio del antebrazo distingue esta enfermedad de los defectos glucolíticos, en especial del déficit de miofosforilasa. La biopsia muscular no muestra acumulación de lípidos y suele ser normal entre las crisis. El diagnóstico precisa la medición directa de la CPT muscular.

El déficit de CPT II es mucho más frecuente en los varones que en las mujeres (5:1); no obstante, todos los datos indican que se hereda de forma autosómica recesiva. Una mutación del gen que codifica la CPT II (cromosoma 1p36) causa la enfermedad en algunas personas. Se ha sugerido que las comidas frecuentes y una dieta con pocas grasas y abundantes carbohidratos puede prolongar la tolerancia al ejercicio. Otros sugieren sustituir los triglicéridos de cadena media de la alimentación. Ninguna de estas medidas terapéuticas ha demostrado ser beneficiosa.

Déficit de desaminasa de mioadenilato

La enzima muscular desaminasa de mioadenilato convierte el 5'-monofosfato de adenosina (*adenosine 5'-monophosphate*, 5'-AMP) en monofosfato de inosina (*inosine monophosphate*, IMP) con liberación de amoníaco. La desaminasa de mioadenilato puede participar en la regulación de los valores de trifosfato de adenosina (ATP) en el músculo esquelético. La mayoría de los pacientes con déficit de desaminasa de mioadenilato no manifiestan síntomas. Se han descrito casos de pacientes con este trastorno que presentan mialgias y mioglobinuria que se agravan con el ejercicio. Se han planteado muchas dudas respecto a los efectos clínicos de la deficiencia de desaminasa de mioadenilato y específicamente su relación con la mialgia y la fatigabilidad con el ejercicio, pero no hay consenso al respecto.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Miopatías mitocondriales

En 1972, Olson et al. descubrieron que las fibras musculares con un número importante de mitocondrias anormales podían destacarse con la tinción tricrómica modificada; se acuñó el término *"fibras rojas desgarradas"*. Mediante microscopia electrónica, las mitocondrias de las fibras rojas rotas aparecen aumentadas de tamaño, a menudo con formas extrañas y con inclusiones cristalinas. Desde la observación inicial, la comprensión de estos trastornos del músculo y de otros tejidos ha evolucionado notablemente (cap. 56).

Las mitocondrias tienen un cometido fundamental en la producción de energía. La oxidación de los principales nutrimentos derivados de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas conduce a la generación de equivalentes reductores. Éstos son transportados a través de la cadena respiratoria en el proceso conocido como *fosforilación oxidativa*. La energía generada por las reacciones de oxidorreducción de la cadena respiratoria se almacena en un gradiente electroquímico acoplado a la síntesis de trifosfato de adenosina.

Una característica novedosa de las mitocondrias es su composición genética. Cada mitocondria posee un genoma de DNA diferente del DNA nuclear. El DNA mitocondrial (mtDNA) humano consta de una molécula de DNA circular bicatenario compuesta por 16 569 pares de bases. El mtDNA codifica 22 RNA de transferencia, dos RNA ribosómicos y 13 polipéptidos de las enzimas de la cadena respiratoria. La genética de las enfermedades mitocondriales es diferente de la de las enfermedades cromosómicas. El DNA de la mitocondria se hereda directamente del citoplasma de los gametos, principalmente del ovocito. Las mitocondrias del espermatozoide contribuyen muy poco en el momento de la fecundación. De este modo, los genes mitocondriales derivan casi exclusivamente de la madre, lo que explica la transmisión materna de algunos trastornos mitocondriales.

Las personas con enfermedades de origen mitocondrial muestran manifestaciones clínicas que pueden agruparse en tres categorías: oftalmoplejía externa progresiva crónica (*chronic progressive external ophthalmoplegia*, CPEO), síndromes de músculos de fibra estriada-sistema nervioso central y miopatía pura que se parece a la distrofia muscular.

Síndromes de oftalmoplejía externa progresiva con fibras rojas rasgadas

El signo individual más frecuente de una miopatía de origen mitocondrial es CPEO, que ocurre en

más de la mitad de todas las miopatías de este tipo. Se observan grados variables de ptosis y debilidad de músculos extraoculares, por lo común sin diplopía, punto que permite diferenciarla de trastornos en que hay debilidad extraocular fluctuante (como la miastenia grave).

Síndrome de Kearns-Sayre

El síndrome de Kearns-Sayre (*Kearns-Sayre syndrome*, KSS) es un trastorno generalizado que afecta diversos órganos y sistemas y que muestra una tríada bien definida de signos clínicos: comienzo antes de los 20 años de edad, oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO) y retinopatía pigmentada, así como uno o más de los signos siguientes: bloqueo cardíaco completo, proteína en líquido cefalorraquídeo mayor de 1.0 g/L (100 mg/100 ml) o ataxia cerebelosa. Algunas personas con CPEO y fibras rojas rasgadas tal vez no cumplan con todos los criterios para que se les diagnostique KSS. La cardiopatía incluye ataques sincopales y paro cardíaco vinculado con anormalidades en el sistema de conducción del corazón: prolongación del tiempo de conducción intraventricular, bloqueo de ramas del haz de His y bloqueo auriculoventricular completo. En alrededor de 20% de los enfermos la muerte puede atribuirse al bloqueo cardíaco. Los grados variables de debilidad progresiva de músculos de extremidades y la fatigabilidad menoscaban las actividades de la vida diaria. Las anormalidades de tipo endocrino son frecuentes e incluyen disfunción gonadal en los dos géneros (con retraso de la pubertad), talla corta e infecundidad. La diabetes mellitus es un signo cardinal de los trastornos de origen mitocondrial y se estima que afecta a 13% de los pacientes de KSS. Otras endocrinopatías menos frecuentes son enfermedad de tiroides, hiperaldosteronismo, enfermedad de Addison e hipoparatiroidismo. Son signos acompañantes frecuentes retardo mental y demencia. Los valores de creatincinasa sérica son normales o levemente mayores. También puede haber incremento de los valores de lactato y piruvato séricos. Los trazos EMG son miopáticos. Los resultados de estudios de conducción nerviosa pueden ser anormales y ello depende de alguna neuropatía coexistente. En la biopsia de músculo se observan fibras rojas rasgadas, que se destacan con la tinción de enzimas oxidativas, y muchas muestran defectos en la oxidasa de citocromo. En la microscopia electrónica cantidades mayores de mitocondrias suelen mostrar agrandamiento, con inclusiones paracristalinas.

El KSS es un trastorno esporádico. La enfermedad es causada por deleciones aisladas del mtDNA que se supone ocurren de manera espontánea en el óvulo o el cigoto. La deleción más común, que se observa en alrededor de 33% de los pacientes, elimina 4 977 pares de bases de mtDNA contiguos. Es de máxima importancia identificar y vigilar los defectos de conducción del corazón. Conviene colocar un marcapasos con fines profilácticos cuando en los electrocardiogramas se observan trazos de bloqueo bifascicular. En el KSS no han sido benéficos los tratamientos suplementarios, como los multivitamínicos o la coenzima Q10. De todas las opciones planteadas, la más útil y aplicable sería el ejercicio, pero hay que emprenderlo con gran cautela por los defectos en el sistema de conducción del corazón.

Oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante

Este trastorno es causado por mutaciones del DNA nuclear que afectan el número de copias y la integridad del mtDNA, por lo cual se hereda por un mecanismo mendeliano. Suele comenzar después de la pubertad. Son signos típicos fatiga, intolerancia al ejercicio y señalamientos de debilidad muscular. Algunos pacientes perciben problemas con la deglución. La exploración neurológica confirma la presencia de ptosis y oftalmoplejía, por lo común de distribución asimétrica. A veces se observa hipoacusia neurosensorial. Otro de los signos típicos es la debilidad leve de músculos de la cara, flexores del cuello y porciones proximales. En raras ocasiones hay ataque progresivo de músculos de la respiración, y éste puede ser la causa directa del fallecimiento. Hay normalidad o incremento mínimo de las creatincinasas séricas. Las mediciones de lactato en el sujeto en reposo son normales o un poco elevadas, pero después del ejercicio aumentan excesivamente. Las proteínas en líquido cefaloraquídeo son normales. Los trazos del EMG son miopáticos y los estudios de conducción nerviosa por lo común son normales. Las fibras rojas rasgadas destacan notablemente en la biopsia de músculo. Los estudios de inmunotransferencia Southern de músculo indican que es normal la banda de mtDNA situada a 16.6 kb, y otras bandas más de deleción de mtDNA surgen con genomas que varían de 0.5 a 10 kilobases.

Esta forma autosómica dominante de CPEO ha sido vinculada con loci en tres cromosomas: 4q35, 10q24 y 15q22-26. En la forma vinculada al cromosoma 4q de la enfermedad, se identifican mutaciones del gen que codifica la isoforma específica de músculo cardíaco y de fibra estriada del gen translocador 1 del nucleótido de adenina (*adenine nucleotide translocator 1*, ANT1); dicha proteína mitocondrial muy abundante forma un conducto mitocondrial interno homodimérico a través del cual penetra ADP y sale ATP de la matriz mitocondrial. En la enfermedad ligada al cromosoma 10q se observan mutaciones del gen *C10orf2*. Su producto génico, centelleante (*twinkle*), se co-localiza con el mtDNA y recibe su nombre porque a la tinción muestra un perfil puntiforme brillante. Se supone que la función del producto centelleante es crítica para la conservación permanente de la integridad de las mitocondrias. En los casos atribuidos al cromosoma 15q, una mutación afecta el gen que codifica la polimerasa de mtDNA (*POLG*), enzima importante en la réplica de dicho ácido nucleico.

El ejercicio puede mejorar el funcionamiento general del sujeto, pero dependerá de la capacidad de participación que él muestre.

Miocardiopatía y oftalmoplejía autosómicas recesivas

La miocardiopatía y oftalmoplejía autosómicas recesivas (*autosomal recessive cardiomyopathy and ophthalmoplegia*, ARCO) constituye una enfermedad mitocondrial rara de importancia clínica porque entre sus componentes está una miocardiopatía potencialmente letal. La CPEO es la manifestación inicial, entre los ocho y 10 años de vida. Después de los primeros síntomas se observan intolerancia al ejercicio y fatiga acompañados de palpitaciones y dolor retrosternal. En la exploración se advierte debilidad de músculos extraoculares, ptosis, debilidad de músculos de la cara, disminución del volumen muscular y debilidad de extremidades que es mayor en los músculos proximales. Suele haber miocardiopatía dilatada y en algunos pacientes hay ataque del sistema de conducción. El

sujeto puede fallecer por insuficiencia cardíaca congestiva incluso a los 13 años. El lactato sérico es normal en el reposo, pero aumenta con el ejercicio leve. El valor de creatincinasa sérica se eleva dos o tres tantos. Los trazos EMG son normales o miopáticos. En la biopsia de músculos se advierten las típicas fibras rojas rasgadas. En la inmunotransferencia Southern de músculo se identifican múltiples deleciones de mtDNA. En los ecocardiogramas se observa disminución de la fracción de expulsión. En los electrocardiogramas hay bloqueo de conducción. La enfermedad se hereda por un mecanismo autosómico recesivo, aunque no se ha identificado el gen. Para combatir la insuficiencia cardíaca a veces se necesita un trasplante ortotópico de corazón. En sujetos con bloqueo cardíaco son apropiados los marcapasos.

Síndromes de mtDNA de músculo de fibra estriada y sistema nervioso central

Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas

El comienzo de la epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (*myoclonic epilepsy with ragged red fibers*, MERRF) es variable y va desde finales de la niñez a la etapa media de la vida adulta. Los signos característicos comprenden epilepsia mioclónica, ataxia cerebelosa y debilidad progresiva de músculo. El cuadro convulsivo es un elemento integral de la enfermedad y puede ser la manifestación inicial. La ataxia cerebelosa antecede o acompaña a la epilepsia. Su evolución es lenta, afecta tronco y extremidades y entorpece la marcha y la función de los miembros. El tercer signo importante de la enfermedad es la debilidad de músculos en las cinturas de extremidades. Otros signos más variables incluyen demencia, neuropatía periférica, atrofia del nervio óptico, hipoacusia y diabetes mellitus.

Los valores de creatincinasa sérica son normales o un poco elevados. El lactato sérico también puede mostrar incremento. Los trazos EMG son miopáticos y en algunos enfermos los estudios de conducción nerviosa denotan la presencia de la neuropatía. Los trazos del electroencefalograma son anormales y corroboran los datos clínicos de epilepsia. En la biopsia de músculo se identifican las típicas fibras rojas rasgadas. La MERRF es causada por mutaciones puntuales, heredadas de la madre, de genes del RNA de transferencia mitocondrial (tRNA). La mutación más frecuente, observada en 80% de sujetos con MERRF, es una sustitución de A a G en el nucleótido 8 344 de la lisina de tRNA (A8344G $tRNA^{lis}$). Otras mutaciones de tipo $tRNA^{lis}$ incluyen sustituciones de los pares de bases T8356C y G8363A. En estos casos sólo se cuenta con medidas de apoyo, con atención especial a la epilepsia.

Miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios apoplectiformes de origen mitocondrial (MELAS)

El síndrome MELAS (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*) es la encefalomiopatía de origen mitocondrial más frecuente. Es adecuado el término *apoplectiforme*, porque las lesiones encefálicas no siguen estrictamente una distribución vascular. En casi todos los enfermos se presenta antes de los 20 años. Es frecuente que ocurran

convulsiones, motoras parciales o generalizadas, y pueden representar el primer signo claramente identificable de la enfermedad. Los elementos lesivos del encéfalo que se semejan a los accidentes apopléticos originan hemiparesia, hemianopsia y ceguera cortical. Un posible accidente antes de los 40 años de edad debe situar a tales encefalopatías de origen mitocondrial en la escala alta de prioridades en el diagnóstico diferencial. Cuadros coexistentes comprenden hipoacusia, diabetes mellitus, disfunción hipotálamo-hipofisaria que origina deficiencia de hormona de crecimiento, hipotiroidismo y ausencia de características sexuales secundarias. El síndrome MELAS en su expresión completa culmina en demencia, invalidez absoluta y muerte. Suele haber incremento del valor de ácido láctico en suero. También aumenta la cantidad de proteína de líquido cefalorraquídeo, pero por lo común es de 1.0 g/L o menor (100 mg/100 ml). En las biopsias se observan fibras rojas rasgadas de músculos. Los estudios neuroimagenológicos demuestran calcificación de ganglios basales en un elevado porcentaje de pacientes. Parecen lesiones focales que semejan infartos, predominantemente en los lóbulos occipital y parietal. No se respetan los territorios vasculares estrictos y en la angiografía cerebral no se demuestran lesiones de los grandes vasos encefálicos.

El síndrome MELAS es causado por mutaciones puntuales de los genes del tRNA mitocondrial heredados de la madre. Casi todas las mutaciones de tRNA son letales y ello explicaría las poquísimas familias con varias generaciones que tienen este síndrome. La mutación puntual A3243G en $tRNA^{Leu(UUR)}$ es la más común y afecta alrededor de 80% de los fetos con MELAS. En promedio, 10% de los pacientes de MELAS tienen otras mutaciones del gen de $tRNA^{Leu(UUR)}$ que incluyen 3252G, 3256T, 3271C y 3291C. También se han señalado en MELAS otras mutaciones del gen de tRNA que comprenden G583A de $tRNA^{Phe}$, G1642A de $tRNA^{Val}$, G4332A de $tRNA^{Glu}$ y T8316C de $tRNA^{Lis}$. También se han informado mutaciones en los genes que codifican el polipéptido de mtDNA. En la subunidad ND5 del complejo I de la cadena respiratoria se han identificado dos mutaciones. Se ha señalado una mutación de sentido erróneo en la posición 9957 de mtDNA del gen que codifica la subunidad III de la oxidasa de citocromo C. No se cuenta con tratamiento específico. Las medidas de apoyo son esenciales en los episodios apoplectiformes, las convulsiones y las endocrinopatías.

Síndromes de miopatía pura

La debilidad muscular y la fatiga pueden ser las manifestaciones predominantes de las mutaciones de mtDNA. Cuando el trastorno afecta exclusivamente músculos (miopatía pura), es difícil identificar la enfermedad.

Miopatía por depleción de DNA mitocondrial

Este trastorno, prácticamente idéntico a la distrofia muscular, se manifiesta por primera vez en el período neonatal con debilidad, hipotonía y retraso en los signos motores definitorios del crecimiento. Algunos casos culminan a muy breve plazo en la muerte; es decir, el pequeño muere antes de tener dos años de vida. Una forma menos grave ataca a edad un poco mayor; estos

enfermos por lo común tienen debilidad de músculos proximales, de evolución lenta, que se parece a la distrofia muscular de Duchenne. En algunos casos puede haber convulsiones y miocardiopatía. La creatincinasa sérica puede alcanzar valores 20 a 30 veces mayores de lo normal. El ácido láctico en el sujeto en reposo varía de cifras normales a ligeramente aumentadas. Los trazos del EMG son miopáticos y en la biopsia de músculo se identifican fibras rojas rasgadas. El síndrome de depleción de mtDNA se hereda por un mecanismo autosómico recesivo. Se han identificado mutaciones en el gen *TK2* del cromosoma 16q22 que codifica la timidincinasa 2. El gen afectado controla el suministro de desoxirribonucleótidos utilizados para la síntesis de mtDNA. No se dispone de tratamiento específico alguno. Las medidas de apoyo son las mismas que en casos de distrofia muscular.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades de excitabilidad en la membrana muscular

La excitabilidad en la membrana muscular es afectada en un grupo de trastornos conocidos como *ductopatías* o canalopatías. El corazón también puede ser afectado, de lo que resultan complicaciones letales (cuadro 368-6).

Cuadro 368-6. Características clínicas de la parálisis periódica y de miotonías no distróficas

	Canal de calcio	Conducto de sodio		Conducto de potasio
Característica	**PP hipopotasiémica**	**PP hiperpotasiémica**	**Paramiotonía congénita**	**Síndrome de Anderson[b]**
Mecanismo de herencia	AD	AD	AD	AD
Edad de comienzo	Adolescencia	Niñez temprana	Niñez temprana	Niñez temprana
Miotonía[a]	No	Sí	Sí	No
Debilidad episódica	Sí	Sí	Sí	Sí
Frecuencia de las crisis de debilidad	Frecuencia diaria a anual	Puede ser de 2-3 al día	Con el frío, por lo común rara	Frecuencia diaria a anual
Duración de las crisis de debilidad	2-12 h	Va de 1-2 h hasta más de un día	2-24 h	2-24 h
Valor de potasio sérico durante las crisis de debilidad	Disminución	Mayor o normal	Por lo común normal	Variable
Efecto de la carga de potasio	Sin cambio	Intensificación de la miotonía para seguir con debilidad	Intensificación de la miotonía	Sin cambios

Efecto del enfriamiento muscular	Sin cambio	Intensificación de la miotonía	Intensificación de la miotonía para seguir con debilidad	Sin cambios
Debilidad fija	Sí	Sí	Sí	Sí

[a] Puede ser paradójica en la paramiotonía congénita.

[b] Entre los signos definitorios están los dismórficos y las arritmias cardíacas (véase el texto).

Abreviatura: AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; PP, parálisis periódica.

Enfermedades musculares originadas en canales de calcio

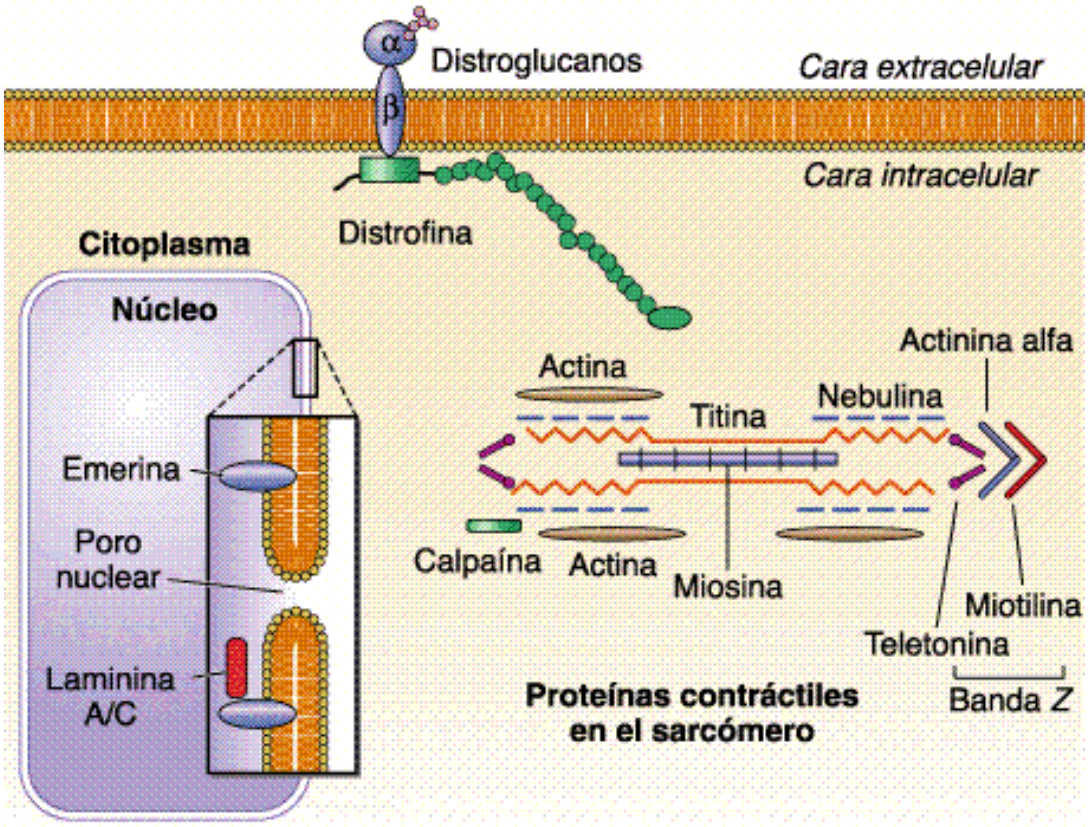
Parálisis periódica hipopotasiémica

Las enfermedades de este tipo comienzan en la adolescencia. Hay un mayor ataque de varones por la menor penetrancia en mujeres. La debilidad episódica que comienza después de los 25 años casi nunca proviene de parálisis periódicas, con excepción de la parálisis periódica tirotóxica (véase más adelante en este capítulo). Las crisis suelen ser desencadenadas por alimentos con abundantes carbohidratos o sodio y pueden acompañar al reposo después de ejercicio prolongado. La debilidad por lo común afecta músculos proximales de las extremidades, en mayor grado que los distales. Hay menor posibilidad de afección de músculos extraoculares y bulbares. Los músculos que intervienen en la respiración por lo común quedan indemnes, pero si muestran ataque el problema puede ser letal. La debilidad a veces necesita 24 h para mostrar resolución. Durante las crisis a veces surgen arritmias que pueden ser letales, provenientes de la hipopotasiemia. En caso de haber miotonía, se limita a los párpados. Como complicación tardía los pacientes por lo común presentan debilidad incapacitante y grave en la porción proximal de las extremidades inferiores.

Las crisis de parálisis periódica tirotóxica se asemejan a las de la parálisis periódica hipopotasiémica (*hypokalemic periodic paralysis*, hipoKPP) primaria. A pesar de la mayor incidencia de tirotoxicosis en mujeres, existe mayor posibilidad de que presenten dicha complicación los varones, y en particular los que tienen antepasados asiáticos. Las crisis ceden al tratar la tiroidopatía primaria.

El diagnóstico se confirma por la hipopotasiemia durante un ataque, que descarta causas secundarias. La biopsia de fragmentos de músculo obtenidos entre un ataque y otro indican la presencia de vacuolas centrales solas o múltiples. Por lo regular no se necesitan métodos de estimulación con glucosa e insulina para corroborar el diagnóstico, y pueden ser peligrosos. La hipoKPP se hereda por un mecanismo autosómico dominante con penetrancia incompleta. Es causada por mutaciones de canales de calcio de músculo de fibra estriada sensibles a voltaje (fig. 368-2).

FIGURA 368-2.



Algunas proteínas vinculadas con distrofia muscular en la membrana nuclear y el sarcómero. Como se indica en el recuadro del lado izquierdo, la emerina y la laminina A/C son constituyentes de la membrana nuclear interna. Algunas de las proteínas que se producen en las distrofias se representan en el sarcómero e incluyen titina, nebulina, calpaína, teletonina, actinina y miotilina. También se ilustra la posición de cada complejo de distrofina-distroglucano.

La parálisis aguda mejora después de administrar potasio. Es importante la medición seriada de la potencia muscular y la práctica de electrocardiogramas. Cada 30 min el enfermo ingerirá cloruro de potasio (0.2 a 0.4 mmol/kg de peso). Sólo en raras ocasiones se necesita la administración intravenosa (cuando hay problemas de deglución o vómitos). Es mejor no administrar el potasio en solución glucosada o salina, porque ello puede intensificar la pérdida de este mineral. El manitol es el vehículo preferido para administrar potasio intravenoso. El objetivo a largo plazo de la terapia es evitar las crisis; de ese modo, se puede disminuir la debilidad fija de comienzo tardío. Los enfermos deben estar conscientes de la importancia de seguir una dieta baja en carbohidratos y sodio, y de las consecuencias del ejercicio intenso. La administración profiláctica de acetazolamida (125 a 1 000 mg/día en fracciones) anula o quizá incluso suprime las crisis. De manera paradójica el valor de potasio disminuye, pero tal situación es "compensada" por el efecto beneficioso de la acidosis metabólica. Si persisten las crisis a pesar de recibir el sujeto acetazolamida, habrá que agregar cloruro de potasio ingerible. Algunos pacientes necesitan recibir triamtereno (25 a 100 mg/día) o espironolactona (25 a 100 mg/día).

Trastornos musculares originados en conductos de sodio

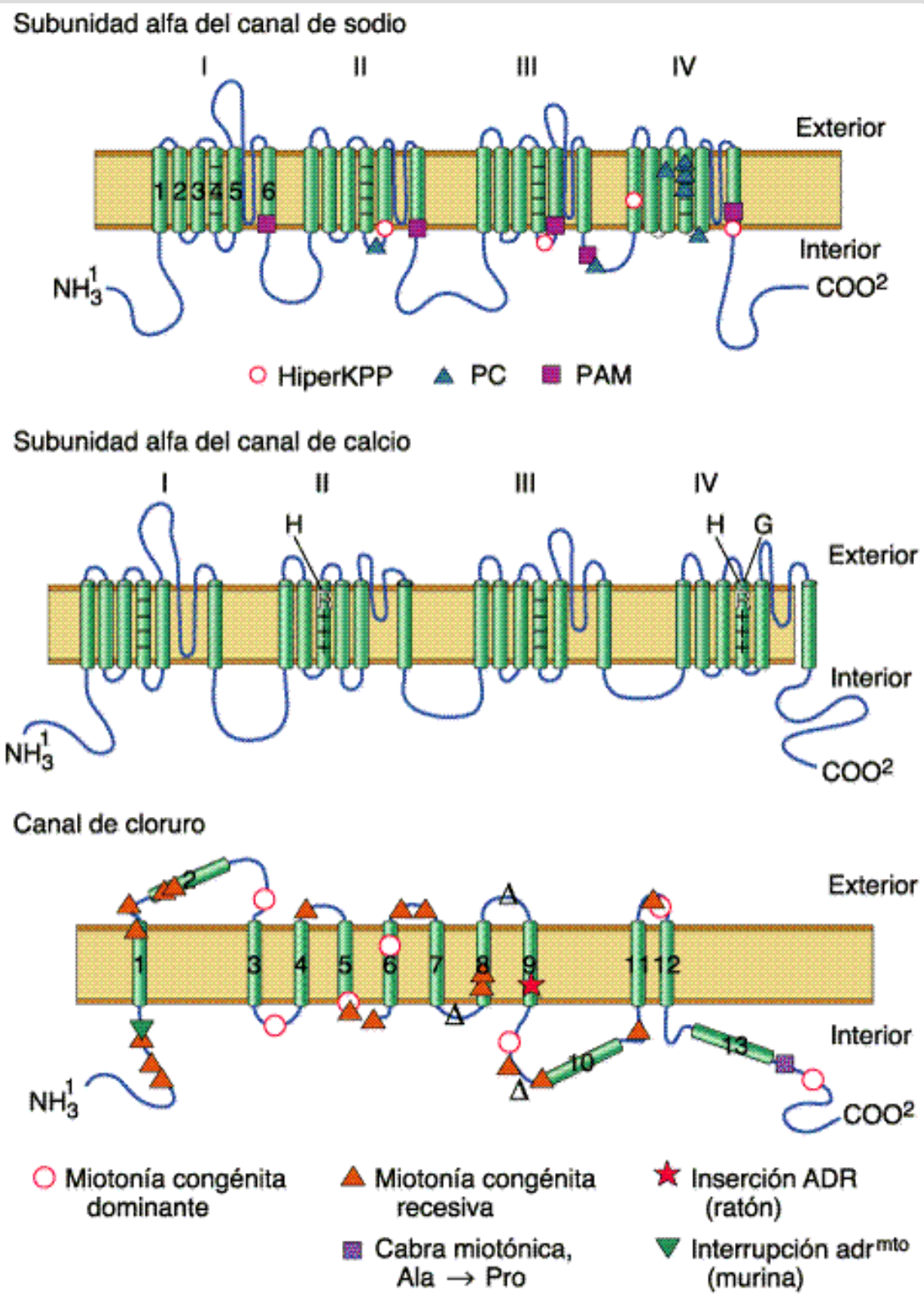
Parálisis periódica hiperpotasiémica (hiperKPP)

En este caso el término *hiperpotasiémica* es desorientador, porque durante las crisis los pacientes

por lo común están en un valor normopotasiémico. El hecho de que las crisis sean desencadenadas por la administración de potasio es el elemento que mejor define la enfermedad. El trastorno por lo común comienza en el primer decenio de la vida. Las crisis son breves y benignas y suelen durar 30 min a 4 h. La enfermedad afecta músculos proximales y deja indemne los bulbares. Las crisis son desencadenadas por el reposo después de ejercicio y ayuno. En una variante de la enfermedad, el síntoma predominante es la miotonía sin debilidad (*miotonía agravada por potasio*). Los síntomas son agravados por el frío, y la miotonía torna los músculos rígidos y dolorosos. El trastorno puede ser confundido con la paramiotonía y la miotonía congénita (descritas más adelante en este capítulo).

El valor de potasio puede mostrar un incremento leve, pero es normal durante un ataque. Los trazos electromiográficos mostrarán a menudo miotonía durante las crisis y en el lapso que media entre ellas. En la biopsia de músculo se advierten vacuolas de menor tamaño, menos abundantes y más periféricas en comparación con lo observado en la forma hipopotasiémica. Los métodos de estimulación que incluyen administración de potasio pueden inducir la debilidad, pero por lo regular no se necesitan para corroborar el diagnóstico. La hiperKPP y la miotonía agravada por potasio se heredan por mecanismos autosómicos dominantes. Los trastornos de este tipo son causados por mutaciones de SCN4A del conducto de sodio regulado por voltaje (fig. 368-3). En el caso de ataques frecuentes es útil administrar 125 a 100 mg de acetazolamida al día.

FIGURA 368-3.



Se representan los canales de sodio y de calcio con cuatro dominios homólogos, cada uno de ellos con segmentos que atraviesan la membrana seis veces (seis pasos por membrana). El cuarto segmento de cada dominio contiene cargas positivas y actúa como el "sensor de voltaje" del canal. Se piensa que la asociación de los cuatro dominios forma un poro a través del cual pasan los iones. Se muestran las mutaciones del canal de sodio junto con el fenotipo a que dan lugar. HiperKPP, parálisis periódica hiperpotasiémica; PC, paramiotonía congénita; PAM, miotonía agravada por potasio (*potassium-aggravated myotonia*). Véanse los detalles en el texto.

El canal de cloro se representa con dominios de diez pasos por membrana. Se indican las posiciones de las mutaciones que dan lugar a miotonía congénita con herencia dominante y recesiva, junto con las mutaciones que dan lugar a esta enfermedad en el ratón y la cabra.

Paramiotonía congénita

En la paramiotonía congénita (PC) las crisis de debilidad son inducidas por el frío u ocurren espontáneamente y son de poca intensidad. La miotonía es un signo notable, pero empeora con la actividad muscular (miotonía paradójica), situación distinta de lo que ocurre en la miotonía clásica, en que el ejercicio alivia el trastorno. Rara vez las crisis de debilidad son lo suficientemente intensas para obligar a la atención en la sala de urgencias. Con el tiempo los pacientes comienzan a presentar debilidad en el lapso que media entre uno y otro ataques, al igual que se observa en otras formas de parálisis periódica. La PC por lo común se acompaña de normopotasiemia o hiperpotasiemia. Otros signos son semejantes a los de la hiperKPP. La PC se hereda por un mecanismo autosómico dominante y se debe a mutaciones en el canal de calcio regulado por voltaje (fig. 368-3). Los individuos con PC rara vez acuden al médico durante las crisis. La ingestión de soluciones glucosadas o de otros carbohidratos acelera la recuperación. La debilidad entre ataques puede comenzar después de episodios repetidos, y por ello suelen estar indicadas medidas profilácticas. Se informa que son útiles los diuréticos tiazídicos (como clorotiazida, 250 a 1 000 mg/día) y la mexiletina (incrementos lentos de la dosis a partir de 450 mg/día). Es importante recomendar a los enfermos que incrementen el aporte de carbohidratos en su alimentación.

Trastornos de los conductos de potasio

Síndrome de Andersen

Se trata de una enfermedad rara caracterizada por debilidad episódica, arritmias cardíacas y signos dismorfológicos (talla corta, escoliosis, clinodactilia, hipertelorismo, orejas pequeñas o sobresalientes de implantación baja, micrognatia y frente amplia). Las arritmias son potencialmente graves y letales; incluyen QT largo, ectopia ventricular, arritmias ventriculares bidireccionales y taquicardia. Durante muchos años no había certidumbre en la clasificación de la enfermedad, porque los episodios de debilidad se acompañaban de valores de potasio mayores, normales o menores durante un ataque. Además, dichos valores diferían de un grupo familiar a otro, pero eran compatibles y constantes dentro de una familia. El mecanismo de herencia es autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable. La enfermedad es causada por mutaciones en el gen (*kir*) de conductos de potasio rectificadores hacia dentro. El tratamiento es semejante al de otras formas de parálisis periódica y debe incluir el monitoreo cardíaco. Los episodios de debilidad pueden diferir de un paciente a otro, por la variabilidad en el valor de potasio. Con la acetazolamida disminuirá la frecuencia e intensidad de las crisis.

Trastornos de conductos de cloruro

Las dos formas de esta enfermedad, la autosómica dominante (*enfermedad de Thomsen*) y la autosómica recesiva (*enfermedad de Becker*), provienen de la misma anormalidad génica. Los síntomas se manifiestan en la lactancia y comienzos de la niñez. La intensidad disminuye en el tercero o cuarto decenio de la vida. La miotonía empeora con el frío y mejora con la actividad. La marcha puede parecer lenta y difícil en primer término, pero mejora conforme la persona camina.

En la enfermedad de Thomsen la potencia muscular es normal, pero en la de Becker, que suele ser más intensa, casi siempre hay debilidad de músculo. Por lo regular hay hipertrofia muscular. La miotonía se destaca notablemente en los registros EMG. El valor de creatincinasa en suero es normal o con mínimo aumento. En la biopsia de músculo se identifican fibras hipertróficas. La enfermedad se hereda por un mecanismo dominante o recesivo y es causada por mutaciones del gen de conductos de cloruro (fig. 368-3). Muchos enfermos no necesitarán tratamiento y aprenden que los síntomas mejoran con la actividad. Entre los fármacos que disminuyen la miotonía están quinina, fenilhidantoína y mexiletina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Miopatías endocrinas y metabólicas

Muchos trastornos endocrinos producen debilidad. La fatiga muscular es más frecuente que la debilidad verdadera. No se ha definido bien la causa de la debilidad en estos trastornos. Tampoco se ha precisado si la debilidad se debe a una enfermedad del músculo o de alguna otra parte de la unidad motora, ya que con frecuencia la actividad sérica de CK es normal (excepto en el hipotiroidismo), y la histología muscular se caracteriza por atrofia y no por destrucción de fibras musculares. Casi todas las miopatías endocrinas responden al tratamiento.

Trastornos tiroideos

(véase también cap. 320) Las alteraciones de la función tiroidea pueden causar una gran variedad de afecciones musculares. Estos trastornos están relacionados con el importante cometido de las hormonas tiroideas en el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, así como en la velocidad de la síntesis de proteínas y la producción de enzimas. Las hormonas tiroideas también estimulan la producción de calor por el músculo, aumentan las demandas musculares de vitaminas y elevan la sensibilidad muscular a las catecolaminas circulantes.

Hipotiroidismo

Los pacientes hipotiroideos presentan síntomas musculares frecuentes, y en casi la tercera parte de ellos se produce debilidad muscular proximal. A menudo hay calambres, dolor y rigidez muscular. El 25% de los pacientes presenta características de contracción y relajación musculares lentas, y la fase de relajación de los reflejos de estiramiento muscular suele estar prolongada. La actividad sérica de CK está con frecuencia elevada (hasta 10 veces el valor normal), incluso cuando los signos clínicos de enfermedad muscular son mínimos. El *síndrome de Hoffman* produce un aumento pronunciado del tamaño muscular y debilidad con rigidez. No se ha determinado la causa del aumento del tamaño muscular y la biopsia muscular muestra únicamente alteraciones inespecíficas.

Hipertiroidismo

En los pacientes con tirotoxicosis se encuentra habitualmente debilidad muscular y atrofia en la exploración física, pero rara vez se quejan de ello. Los reflejos de estiramiento muscular están conservados y a menudo son muy vivos. A veces están afectados los músculos bulbares, respiratorios e incluso esofágicos, produciendo disfagia, disfonía y aspiración. Cuando hay afección bulbar, ésta suele acompañarse de debilidad proximal crónica de las extremidades, aunque puede

presentarse en ocasiones sin miopatía tirotóxica generalizada. Otros trastornos neuromusculares asociados con el hipertiroidismo son parálisis periódica, miastenia grave y una miopatía ocular progresiva asociada a proptosis (*oftalmopatía de Graves*). En la miopatía tirotóxica, las actividades séricas de CK no están elevadas. La histología muscular por lo general sólo muestra atrofia de las fibras musculares.

Trastornos paratiroideos

Hiperparatiroidismo

(véase también cap. 332) La debilidad muscular es una parte integral del hiperparatiroidismo primario y secundario. La debilidad muscular proximal, la atrofia y los reflejos de estiramiento muscular vivos son las principales características de esta endocrinopatía. Las actividades séricas de CK suelen ser normales o ligeramente elevadas. Las concentraciones séricas de calcio y fósforo no se correlacionan con las manifestaciones neuromusculares clínicas. Las biopsias musculares sólo muestran grados variables de atrofia sin degeneración de las fibras musculares.

Hipoparatiroidismo

Rara vez se ve una miopatía evidente debida a hipocalcemia. Los síntomas neuromusculares se relacionan habitualmente con tetania local o generalizada. Las actividades séricas de CK pueden estar elevadas por la lesión muscular tras la tetania. Por lo común hay hiporreflexia o arreflexia, contrastando con la hiperreflexia que se observa en el hiperparatiroidismo.

Trastornos suprarrenales

(véase también cap. 321) Los trastornos asociados al exceso de glucocorticoides producen miopatía y, de hecho, la miopatía esteroidea es la enfermedad muscular endocrina que se diagnostica con más frecuencia. El exceso de glucocorticoides, endógenos o exógenos (véase "Miopatías tóxicas" más adelante en este capítulo) origina grados variables de debilidad en la zona proximal de las extremidades. La consunción muscular puede ser notable. El aspecto cushingoide suele acompañar a los signos clínicos de la miopatía. En los cortes histológicos se identifica atrofia de fibras musculares y no degeneración o necrosis de ellas. Comúnmente la insuficiencia suprarrenal origina fatiga muscular. Puede ser difícil valorar el grado de debilidad, pero lo típico es que sea leve. En el hiperaldosteronismo primario (*síndrome de Conn*), las complicaciones neuromusculares provienen de la depleción de potasio. El cuadro clínico comprende la debilidad muscular persistente. El hiperaldosteronismo de vieja fecha puede originar debilidad y consunción en la zona proximal de las extremidades. Pueden aumentar los valores de creatincinasa sérica, y en la biopsia de músculos se advierten fibras en degeneración, algunas con vacuolas. Los cambios anteriores provienen de la hipopotasiemia y no son efecto directo de la aldosterona en el músculo de fibra estriada.

Trastornos hipofisarios

(véase también cap. 318) Los pacientes con acromegalia suelen presentar debilidad proximal leve sin atrofia muscular. Los músculos están a menudo aumentados de tamaño, pero tienen menos

fuerza. La duración de la acromegalia, y no la concentración sérica de la hormona de crecimiento, se correlaciona con el grado de miopatía.

Diabetes mellitus

(véase también cap. 323) Las complicaciones neuromusculares de la diabetes mellitus están con frecuencia relacionadas con neuropatía craneal y parálisis de nervios periféricos o polineuropatía distal sensitivomotora. Recientemente se ha descubierto que la *"amiotrofia diabética"* es una neuropatía que afecta la parte proximal de los troncos nerviosos principales y el plexo lumbosacro. Son términos apropiados para este trastorno los de *neuropatía proximal diabética* y *radiculoplexopatía lumbosacra.*

La única miopatía notable de la diabetes mellitus es el infarto isquémico de músculos del muslo. El cuadro aparece en individuos con diabetes mal controlada y tiene como manifestaciones iniciales dolor espontáneo y de comienzo repentino, dolor a la palpación y edema de un muslo. La zona del infarto está indurada. Los músculos más afectados comprenden el vasto externo, los aductores del muslo y el bíceps crural. En la tomografía computadorizada o la resonancia magnética se identifican anormalidades focales del músculo atacado. Es preferible el diagnóstico por estudios imagenológicos que por biopsia muscular, de ser posible.

Deficiencia de vitaminas

La deficiencia de vitamina D (cap. 61) por menor ingreso de ella, disminución de su absorción o deficiencia del metabolismo de la vitamina (como ocurre en las nefropatías) puede culminar en debilidad crónica muscular. El dolor refleja la osteopatía subyacente (*osteomalacia*). La deficiencia de vitamina E puede ser consecuencia de malabsorción. Entre las manifestaciones clínicas están la neuropatía atáxica por pérdida de propiocepción y la miopatía con debilidad proximal. La oftalmoplejía externa progresiva es un dato peculiar; no se ha demostrado que la deficiencia de otras vitaminas cause alguna miopatía.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Miopatías de enfermedades generalizadas

Las enfermedades generalizadas como las insuficiencias respiratoria, cardíaca o hepática crónicas se acompañan de consunción muscular profunda y síntomas de debilidad. La fatiga por lo común es un problema más significativo que la debilidad, que de manera típica es leve.

La miopatía puede ser una manifestación de insuficiencia renal crónica independiente de la polineuropatía urémica, mejor conocida. Las alteraciones de la homeostasis del calcio y el fósforo y del metabolismo óseo que ocurren en la insuficiencia renal crónica dan lugar a una reducción de la 1,25-dihidroxivitamina D, lo que ocasiona una menor absorción intestinal de calcio. La hipocalcemia, más acentuada por la hiperfosfatiemia debida a la eliminación renal reducida de fosfatos, conduce a hiperparatiroidismo secundario. La osteodistrofia renal es el resultado de un hiperparatiroidismo compensador que provoca osteomalacia por la reducida disponibilidad de calcio y osteítis fibrosa por el exceso de hormona paratiroidea. El cuadro clínico de la miopatía de la insuficiencia renal es idéntico al del hiperparatiroidismo primario y al de la osteomalacia. Hay debilidad proximal de las extremidades con dolor óseo.

Las calcificaciones gangrenosas representan una complicación independiente, rara y a veces letal de la insuficiencia renal crónica. En esta enfermedad se producen calcificaciones arteriales generalizadas que dan lugar a isquemia. Puede producirse necrosis cutánea extensa junto con miopatía dolorosa e incluso mioglobinuria.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Miopatías tóxicas

Las miopatías tóxicas son relativamente poco comunes en la práctica clínica, con la excepción de las causadas por agentes hipocolesterolemiantes y por glucocorticoides. Otras ocurren aun con menor frecuencia, pero es importante considerarlas en situaciones específicas. El cuadro 368-7 incluye una lista global de miopatías de origen tóxico y sus signos diferenciales.

Cuadro 368-7. Miopatías de origen tóxico

Fármacos o drogas	Principal reacción tóxica
Agentes hipolipemiantes	Los fármacos de las tres clases principales de agentes hipolipemiantes pueden producir efectos tóxicos muy diversos: incremento asintomático de la creatincinasa sérica, mialgias, dolor inducido por ejercicio, rabdomiólisis y mioglobinuria.
Derivados del ácido fíbrico	
Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA	
Niacina (ácido nicotínico)	
Glucocorticoides	La corticoterapia intensiva con altas dosis puede originar miopatía cuadripléjica aguda. Las dosis altas de corticosteroides suelen combinarse con bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, pero la debilidad puede surgir sin su uso. La administración de corticosteroides por largo tiempo origina predominantemente debilidad de zonas proximales.
Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes	La miopatía cuadripléjica aguda puede ocurrir con corticoterapia concomitante o sin ella.
Zidovudina	Miopatía mitocondrial de fibras rojas rasgadas.
Estupefacientes	Todos los fármacos de este grupo pueden ocasionar catabolismo muscular intenso, rabdomiólisis y mioglobinuria.
Alcohol	Las inyecciones locales originan necrosis muscular, induración de la piel y contracturas de extremidades.
Anfetaminas	
Cocaína	
Heroína	
Fenciclidina	
Meperidina	

Miopatía tóxica autoinmunitaria	El empleo de este fármaco puede originar polimiositis y miastenia grave.
D-Penicilamina	
Fármacos catiónicos anfófilos	Todos los fármacos anfófilos tienen la capacidad de inducir debilidad proximal indolora que se acompaña de vacuolas autofágicas identificables en la biopsia de músculo.
Amiodarona	
Cloroquina	
Hidroxicloroquina	
Fármacos antimicrotúbulos	El fármaco causa debilidad proximal indolora particularmente en casos de insuficiencia renal. En la biopsia de músculos se advierten vacuolas autofágicas.
Colquicina	

Miopatía por agentes hipolipemiantes

Se ha dicho que todas las clases de agentes hipolipemiantes originan efectos tóxicos en los músculos; entre ellos se incluyen fibratos (clofibrato, gemfibrozil), inhibidores de la reductasa de coenzima A de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG-CoA) (conocidos como *estatinas*) y niacina (ácido nicotínico). Las manifestaciones más frecuentes son mialgias, malestar general y dolor de los músculos a la palpación. Las mialgias pueden relacionarse con el ejercicio. Los pacientes pueden tener debilidad de zonas proximales. Se identifican grados variables de necrosis muscular, y en las reacciones intensas hay rabdomiólisis y mioglobinuria. El cuadro mejora al interrumpir el uso de los fármacos. El uso concomitante de estatinas con fibratos y ciclosporina tiene mayor probabilidad de originar reacciones adversas que el empleo de cada agente solo. Un signo importante de efectos tóxicos es el mayor valor sérico de creatincinasa. La debilidad muscular se acompaña de trazos miopáticos en EMG y en la biopsia muscular se observa necrosis de músculos. Las reacciones miopáticas constituyen indicación para interrumpir el consumo del fármaco.

Miopatías vinculadas con glucocorticoides

La miopatía por glucocorticoides ocurre con la administración a largo plazo de dichos productos o como una miopatía "cuadripléjica aguda" que es consecuencia del empleo de altas dosis de glucocorticoides intravenosos. La administración por largo tiempo origina debilidad proximal acompañada de manifestaciones cushingoides que pueden ser muy debilitantes; las dosis diarias de 30 mg de prednisona o más al día por largo tiempo muy a menudo se acompañan de efectos tóxicos. Las personas que reciben glucocorticoides fluorados (triamcinolona, betametasona, dexametasona) al parecer están expuestas a un riesgo particularmente elevado de sufrir una miopatía. Los individuos que reciben glucocorticoides intravenosos en altas dosis contra estado asmático, neumopatía obstructiva crónica u otras indicaciones pueden mostrar al final debilidad generalizada profunda. El ataque del diafragma y de los músculos intercostales origina insuficiencia respiratoria y obliga a usar medios de apoyo ventilatorio. En tal situación, el empleo de glucocorticoides con bloqueadores neuromusculares no despolarizantes para disminuir todavía más la resistencia de vías respiratorias muy probablemente culminará en dicha complicación. En la miopatía crónica por corticosteroides el valor sérico de creatincinasa suele ser normal. El valor de

potasio en suero puede ser bajo. En la biopsia de músculo en casos de vieja fecha se advierte atrofia preferente de fibras musculares de tipo 2; ello no se refleja en los trazos EMG, que suelen ser normales. En los casos agudos con miopatía cuadripléjica, los datos de la biopsia de músculo son anormales y se advierte una pérdida característica de los filamentos gruesos en la microscopia electrónica. En la microscopia óptica se identifica pérdida focal de la tinción de trifosfatasa de adenosina (ATPasa) en áreas centrales o paracentrales de la fibra muscular. Las tinciones con calpaína indican la presencia de fibras atróficas con reactividad difusa. La interrupción del empleo de glucocorticoides mejorará la miopatía crónica. En la miopatía cuadripléjica aguda la recuperación es lenta y los pacientes necesitan cuidados de apoyo y rehabilitación.

Miopatía de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes

Los enfermos pueden recibir agentes de bloqueo neuromuscular no despolarizantes debido a la resistencia de vías respiratorias, que pone en peligro la vida. Una posible consecuencia es la miopatía cuadripléjica aguda, con el uso de glucocorticoides o sin él. Los signos clínicos son idénticos a los de la miopatía cuadripléjica aguda debida a corticoterapia.

Miopatía mitocondrial farmacoinducida

La zidovudina utilizada para tratar la infección por VIH es un análogo timidínico que inhibe la duplicación vírica al interrumpir la acción de la transcriptasa inversa. La miopatía es una complicación perfectamente definida del uso de este agente. El cuadro inicial incluye mialgias, debilidad muscular y atrofia que afecta los músculos del muslo y la pantorrilla. En 17% de las personas tratadas con dosis de 1 200 mg/día durante seis meses aparece dicha complicación. La introducción de los inhibidores de proteasa para tratar la infección por VIH ha hecho que se reduzcan las dosis de zidovudina y haya menor frecuencia de miopatía. La creatincinasa sérica aumenta y el trazo EMG es miopático. En la biopsia de músculo se observan fibras rojas rasgadas, con inflamación mínima; la ausencia de inflamación al parecer permite diferenciar entre los efectos tóxicos de la zidovudina y los de la miopatía vinculada al VIH. Si se piensa que la miopatía guarda relación con los fármacos, habrá que interrumpir éstos o disminuir su dosis.

Estupefacientes y miopatías afines

Los efectos miotóxicos pueden ser consecuencia de la adicción a alcohol y drogas ilícitas. El etanol es uno de los enervantes de los que más se abusa y tiene la capacidad de lesionar los músculos. Otras toxinas posibles incluyen cocaína, heroína y anfetaminas. Las reacciones más nocivas se deben a sobredosificación que culmina en coma y convulsiones y origina rabdomiólisis, mioglobinuria e insuficiencia renal. Es posible la toxicosis directa por cocaína, heroína y anfetaminas, que degradan el músculo y causan grados diversos de debilidad. Los efectos del alcohol son más controvertidos. No hay tanta certeza acerca del daño directo que ocasiona al músculo, porque los efectos tóxicos por lo común aparecen en una situación de nutrición deficiente, y entre los posibles factores contribuyentes están hipopotasiemia e hipofosfatiemia. Los alcohólicos también son propensos a neuropatías y trastornos diversos del sistema nervioso central (cap. 372).

Las miopatías focales por la autoadministración de meperidina, heroína y pentazocina causan dolor, hinchazón, necrosis muscular y hemorragia. Los orígenes son multifactoriales: traumatismo por la aguja, efectos tóxicos directos del fármaco o droga o vehículo, e infección. Si son intensos puede haber induración cutánea suprayacente y contracturas, al ser sustituido el tejido muscular por tejido conjuntivo. Las reacciones mencionadas se caracterizan por incremento de los valores séricos de creatincinasa y los trazos miopáticos en EMG. En la biopsia de músculo se observan áreas de necrosis generalizadas o focales. En situaciones que culminan con la rabdomiólisis las personas necesitan hidratación adecuada para disminuir la mioglobina sérica y proteger la función renal. En todos estos trastornos es esencial el consejo para frenar las toxicomanías y el abuso de drogas.

Miopatías autoinmunitarias farmacoinducidas

La miopatía mediada por anticuerpos o de tipo inflamatorio vinculada con fármacos más constante es la causada por la D-penicilamina. Este fármaco quela el cobre y se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Wilson. También se le usa para combatir otras enfermedades como esclerodermia, artritis reumatoide y cirrosis biliar primaria. Entre las reacciones adversas están polimiositis farmacoinducida prácticamente idéntica a la que caracteriza a la enfermedad espontánea. La incidencia de esta miopatía inflamatoria se acerca a 1%. La miastenia grave también es inducida por D-penicilamina y se calcula que su incidencia llega a 7%. Los trastornos en cuestión ceden al interrumpir el fármaco, aunque en casos graves quizá esté justificado el uso de la terapéutica inmunosupresora.

Son raros y dispersos los informes de otros fármacos que originan miopatía inflamatoria, y se refieren a un grupo heterogéneo de ellos: cimetidina, fenilhidantoína, procainamida y propiltiouracilo. En casi todos los casos no hay certidumbre de una relación de causa-efecto. Una complicación interesante se refiere al L-triptófano. En 1989, una epidemia del síndrome de eosinofilia-mialgia (*eosinophilia-myalgia syndrome*, EMS) en Estados Unidos provino de un elemento que contaminaba el producto de un fabricante. Se retiró del mercado el producto y después de tal medida disminuyó repentinamente la incidencia de ese síndrome mencionado (EMS).

Otras miopatías farmacoinducidas

Algunos medicamentos originan debilidad muscular indolora, en gran medida en zonas proximales. Entre ellos se incluyen fármacos catiónicos anfófilos (amiodarona, cloroquina, hidroxicloroquina) y los que tienen acción contra microtúbulos (colquicina). La biopsia de músculo puede ser útil para identificar efectos tóxicos, porque entre los signos patológicos notables de tales toxinas están las vacuolas autofágicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bansal D et al: Defective membrane repair in dysferlin-deficient muscular dystrophy. Nature 423:168, 2003 [PMID: 12736685]

Bohlega S et al: Multiple mitochondrial DNA deletions associated with autosomal recessive ophthalmoplegia and severe cardiomyopathy. Neurology 46:1329, 1996 [PMID: 8628476]

Fan X, Rouleau GA: Progress in understanding the pathogenesis of oculopharyngeal muscular dystrophy. Can J Neurol Sci 30:8, 2003 [PMID: 12619777]

Finsterer J, Stollberger C: The heart in human dystrophinopathies. Cardiology 99:1, 2003 [PMID: 12589117]

Gabellini D et al: Inappropriate gene activation in FSHD: A repressor complex binds a chromosomal repeat deleted in dystrophic muscle. Cell 110:339, 2002 [PMID: 12176321]

Jurkat-Rott K et al: Skeletal muscle channelopathies. J Neurol 249:1493, 2002 [PMID: 12420087]

Kullmann DM, Hanna MG: Neurological disorders caused by inherited ion-channel mutations. Lancet Neurol 1:157, 2002 [PMID: 12849484]

Lennon N et al: Dysferlin interacts with Annexins A1 and A2 and mediates sarcolemmal wound-healing. J Biol Chem 278(50):50466, 2003

Mankodi A et al: Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of ClC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy. Mol Cell 10:35, 2002 [PMID: 12150905]

Martin-Rendon E, Blake DJ: Protein glycosylation in disease: New insights into the congenital muscular dystrophies. Trends Pharmacol Sci 24:178, 2003 [PMID: 12707004]

Martinuzzi A et al: Phenotype modulators in myophosphorylase deficiency. Ann Neurol 53:497, 2003 [PMID: 12666117]

Mathews KD, Moore SA: Limb-girdle muscular dystrophy. Curr Neurol Neurosci Rep 3:78, 2003 [PMID: 12507416]

Muntoni F: Cardiac complications of childhood myopathies. J Child Neurol 18:191, 2003 [PMID: 12731645]

Nishino I et al: Distal myopathy with rimmed vacuoles is allelic to hereditary inclusion body myopathy. Neurology 59:1689, 2002 [PMID: 12473753]

Plaster NM et al: Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. Cell 105:511, 2001 [PMID: 11371347]

Van Goethem G et al: Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. Nat Genet 28:211, 2001

Wieser T et al: Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: Molecular and biochemical analysis of 32 patients. Neurology 60:1351, 2003 [PMID: 12707442]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Polimiositis, dermatomiositis y miositis con cuerpos de inclusión: introducción

Las miopatías inflamatorias constituyen el principal grupo de causas adquiridas y potencialmente curables de debilidad muscular. Se clasifican en tres grupos principales: polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y miositis con cuerpos de inclusión (*inclusion body myositis*, IBM).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

Se estima que en Estados Unidos la prevalencia de miopatías inflamatorias es de un caso por 100 000 personas. La polimiositis, como entidad por derecho propio, es una enfermedad rara que afecta a adultos. La dermatomiositis ataca a niños y adultos, y a mujeres con mayor frecuencia que a varones. La miositis con cuerpos de inclusión tiene frecuencia tres veces mayor en varones que en mujeres, es más común en sujetos de raza blanca que en los de raza negra, y es más probable que afecte a personas mayores de 50 años.

Estas enfermedades evolucionan como cuadros de debilidad muscular progresiva y a menudo simétrica. Por lo general, los pacientes experimentan dificultad progresiva para realizar las tareas cotidianas que requieren el uso de los músculos proximales, como levantarse de la silla, subir escaleras, caminar sobre un piso irregular, levantar objetos o peinarse. Los movimientos motores finos que dependen de la fuerza de los músculos distales, como abrocharse la camisa, coser, tejer o escribir, sólo son afectados en las fases tardías de la evolución de la PM y la DM, aunque en la IBM lo son en fases iniciales. En la IBM son frecuentes las caídas debido a la afección inicial del cuadríceps con fallo de las rodillas. Los músculos oculares están respetados, incluso en los casos avanzados y que no han recibido tratamiento; si hay ataque a estos músculos se debe poner en duda el diagnóstico de miopatía inflamatoria. La musculatura facial tampoco está alterada en la PM y la DM, aunque es común que en los pacientes con IBM se produzca una debilidad de grado leve en los músculos faciales. En todas las formas de miopatía inflamatoria suelen estar alterados los músculos faríngeos y flexores del cuello, ocasionando disfagia y dificultades para levantar la cabeza (*cabeza caída*). En los casos avanzados, y rara vez en los agudos, también pueden estar afectados los músculos respiratorios. En los casos no tratados, la debilidad grave se asocia casi siempre a atrofia muscular. La sensibilidad es normal. Los reflejos tendinosos están preservados, aunque en los músculos con debilidad o atrofia grave pueden desaparecer, especialmente en los casos de IBM, debido a que en esta enfermedad es frecuente la atrofia del cuadríceps y de los músculos distales. Mialgias y dolor de los músculos a la palpación se observan a veces en un corto número de enfermos, por lo común en los comienzos de la enfermedad, y particularmente en DM que ocurre junto con conjuntivopatías. La debilidad en PM y DM evoluciona de manera subaguda en un lapso de semanas o meses y rara vez llega a ser un cuadro agudo; a diferencia de ello, la IBM evoluciona con gran lentitud, durante años y parece una distrofia muscular de etapa tardía de la vida (cap. 368) o un trastorno de motoneurona de evolución lenta (cap. 353).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Signos específicos

Polimiositis

(cuadro 369-1) No es fácil precisar la fecha real de comienzo de la polimiositis, y de manera típica los pacientes retrasan varios meses la consulta con el médico; ello es diferente de lo que ocurre con la dermatomiositis en que el eritema facilita la identificación temprana (véase más adelante en este capítulo). La polimiositis se parece a otras miopatías y es un diagnóstico de exclusión. Es una miopatía inflamatoria subaguda que ataca a adultos y rara vez a niños, y que *nopresenta* ninguna de las manifestaciones siguientes: erupción o eritema, ataque de músculos extraoculares y de la cara, antecedente familiar de una enfermedad neuromuscular, antecedente de exposición a fármacos o toxinas miotóxicos, endocrinopatías, enfermedades neurógenas, distrofia muscular, trastornos musculares de tipo bioquímico (deficiencia de una enzima muscular) o IBM, según el análisis de biopsia de músculos (véase más adelante en este capítulo). La polimiositis, como entidad aislada, es rara (y se le diagnostica en exceso); más comúnmente aparece junto con algún trastorno autoinmunitario generalizado o una conjuntivopatía o con alguna infección vírica o bacteriana identificada. Los fármacos, en particular D-penicilamina o zidovudina (AZT), pueden también originar una miopatía inflamatoria similar a la polimiositis.

Cuadro 369-1. Características propias de las miopatías inflamatorias

Característica	Polimiositis	Dermatomiositis	Miositis con cuerpos de inclusión
Edad del comienzo	>18 años	Edad adulta y niñez	>50 años
Asociación familiar	No	No	Sí, en algunos casos
Manifestaciones extramusculares	Sí	Sí	Sí
Cuadros coexistentes			
Conjuntivopatías	Sí[a]	Esclerodermia y enfermedad mixta de tejido conjuntivo (síndromes de superposición)	Sí, hasta en 20% de los casos[a]

Enfermedades autoinmunitarias generalizadas[b]	Frecuentes	Poco frecuente	Infrecuente
Cánceres	No	Sí, hasta en 15% de los casos	No
Virus	Sí[c]	No probado	Sí[c]
Fármacos[d]	Sí	Sí, en raras ocasiones	No
Parásitos y bacterias[e]	Sí	No	No

[a] Lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerosis generalizada, enfermedad mixta de tejido conjuntivo.

[b] Enfermedad de Crohn, vasculitis, sarcoidosis, cirrosis biliar primaria, enfermedad celíaca del adulto, enfermedad crónica de rechazo inverso (injerto contra hospedador), lupus discoide, espondilitis anquilosante, síndrome de Behçet, miastenia grave, acné fulminante, dermatitis herpetiforme, psoriasis, enfermedad de Hashimoto, enfermedades granulomatosas, agammaglobulinemia, gammapatía monoclonal, síndrome hipereosinófilo, enfermedad de Lyme, enfermedad de Kawasaki, trombocitopenia autoinmunitaria, púrpura hipergammaglobulinémica, deficiencia hereditaria de complemento, deficiencia de inmunoglobulina A.

[c] VIH (virus de inmunodeficiencia humana) y HTLV-I (virus linfotrópico de linfocitos T humanos tipo I).

[d] Los fármacos incluyen penicilamina (dermatomiositis y polimiositis); zidovudina (polimiositis) y triptófano contaminado (cuadro similar a dermatomiositis). Otros productos miotóxicos pueden ocasionar miopatía, pero no la de tipo inflamatorio (véase el texto).

[e] Parásitos, protozoarios, cestodos, nematodos (miositis tropical y bacteriana), piomiositis.

Dermatomiositis

La DM es una entidad peculiar que se identifica por un eritema característico que acompaña (y más a menudo antecede) a la debilidad muscular. La erupción puede ser una zona hipercrómica de color azul-violáceo en los párpados superiores con edema (el eritema en heliotropo; véase fig. 49-3); una erupción rojiza plana en la cara y mitad superior del tronco; y eritema de los nudillos como una erupción violácea exfoliativa sobresaliente (*signo de Gottron*; véase fig. 49-4). La erupción eritematosa también puede aparecer en otras superficies corporales como rodillas, codos, maléolos, cuello y cara anterior del tórax (a menudo con un *"signo en V*") o dorso y hombros (*signo del chal*) y empeorar después de exposición a la luz solar. En algunos enfermos la erupción es pruriginosa, especialmente en cuero cabelludo, tórax y dorso. También son características las asas capilares dilatadas en la base de las uñas de los dedos de la mano. Las cutículas pueden ser irregulares, engrosadas o deformes, y las zonas laterales y palmares de los dedos de la mano pueden tornarse ásperas y agrietadas, con líneas horizontales "sucias" irregulares, que recuerdan las *manos de un mecánico*. La debilidad puede ser leve, moderada o tener la suficiente intensidad para originar cuadriparesias. En ocasiones la potencia de los músculos parece normal, por lo que se ha acuñado

el término *dermatomiositis sin miositis.* Sin embargo, al hacer una biopsia de músculo en tales casos se identifica notable inflamación alrededor de vasos y perimisio.

La DM suele ocurrir de manera aislada, aunque a veces coincide con características clínicas de esclerodermia y de enfermedad mixta del tejido conjuntivo. En los pacientes con el *síndrome de eosinofilia y mialgia* secundario a la ingestión de L-triptófano contaminado se han observado fascitis y engrosamiento cutáneo similares a los que se aprecian en los casos crónicos de dermatomiositis.

Miositis con cuerpos de inclusión

En los pacientes con 50 o más años de edad, la IBM es la miopatía inflamatoria más frecuente. A menudo se diagnostica erróneamente como PM y es habitual que el diagnóstico correcto se realice de manera retrospectiva cuando el paciente con el supuesto diagnóstico de PM no responde al tratamiento. En casi todos los casos de IBM se observan debilidad y atrofia de los músculos distales, en especial de los extensores del pie y de los flexores profundos de los dedos de las manos, lo que constituye un dato importante para establecer el diagnóstico inicial. Algunos pacientes sufren caídas al inicio de la enfermedad, debido a que las rodillas no pueden soportar el peso a causa de la debilidad del cuadríceps. Otros pacientes presentan debilidad en los músculos pequeños de las manos, en especial en los flexores de los dedos, con dificultades para sostener algunos objetos (como los palos de golf) o para realizar ciertas tareas, como hacer nudos o abrir y cerrar puertas usando llaves. En ocasiones la debilidad y la atrofia acompañantes pueden ser asimétricas, afectando de manera selectiva cuadríceps, iliopsoas, tríceps, bíceps y flexores de los dedos de las manos, de modo similar a como ocurre en la enfermedad de la segunda neurona motora. Es frecuente la disfagia, que llega a afectar a 60% de los pacientes con IBM y que puede originar episodios de asfixia. La exploración de la sensibilidad suele ser normal; algunos pacientes presentan disminución leve de la sensibilidad vibratoria en los tobillos, probablemente relacionada con la edad. El perfil de la debilidad distal que a simple vista se asemeja a enfermedad de motoneurona o de nervios periféricos es consecuencia del trastorno miopático que afecta de manera selectiva los músculos distales. La enfermedad evoluciona de manera lenta pero implacable y muchos pacientes necesitan dispositivos de apoyo como bastón, andadera o silla de ruedas en término de años de haber comenzado el problema.

En al menos 20% de los casos, la IBM se acompaña de enfermedades autoinmunitarias generalizadas o conjuntivopatías. Puede haber agregación de IBM típica en familias y se ha calificado a tales casos como *IBM inflamatoria familiar*. El trastorno en esta situación es diferente de la *miopatía hereditaria por cuerpos de inclusión* (h-IBM), que describe un grupo heterogéneo de síndromes hereditarios y de tipo recesivo, y con menor frecuencia dominantes; las h-IBM son miopatías no inflamatorias. Ha surgido como una entidad propia un subgrupo de casos de h-IBM que no afectan los músculos cuadríceps; el trastorno, descrito originalmente en judíos iraníes, se observa ahora en muchos grupos étnicos, está vinculado al cromosoma 9p1 y es consecuencia de mutaciones en el gen de 2-epimerasa de UDP-*N*-acetilglucosamina/cinasa de *N*-acetilmanosamina (*GNE*).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Signos clínicos asociados

Manifestaciones extramusculares

Éstas pueden estar presentes en grado variable en individuos con PM o DM e incluyen:

1. *Síntomas generales*, como fiebre, malestar, pérdida de peso, artralgias y fenómeno de Raynaud, en especial cuando la miopatía inflamatoria se asocia a algún trastorno del tejido conjuntivo.

2. *Contracturas articulares*, sobre todo en la DM y en particular en niños.

3. *Disfagia y síntomas digestivos*, por afección de la musculatura estriada de la bucofaringe y del tercio superior esofágico, especialmente en DM y miositis con cuerpos de inclusión.

4. *Trastornos cardíacos*, como alteraciones en la conducción auriculoventricular, taquiarritmias, miocardiopatía dilatada y decremento de la fracción de eyección. También se pueden observar insuficiencia cardíaca congestiva y miocarditis, secundarias a la propia enfermedad o debidas a hipertensión asociada al uso prolongado de glucocorticoides.

5. *Disfunción pulmonar* por debilidad de los músculos torácicos, neumopatía intersticial o neumonitis farmacoinducida (p. ej., por metotrexato) que pueden causar disnea, tos no productiva o neumonía por broncoaspiración. La neumopatía intersticial a veces antecede a la miopatía o se presenta en fase temprana de la enfermedad y ocurre incluso en 10% de individuos con PM o DM, de los cuales muchos tienen anticuerpos contra las sintasas de t-RNA, como se verá más adelante.

6. *Calcificaciones subcutáneas*, en DM, que a veces sobresalen en la piel y originan úlceras e infecciones.

Vínculo con cánceres

Todas las miopatías inflamatorias pueden vincularse aleatoriamente con lesiones cancerosas, en especial en grupos de ancianos, pero la incidencia de dichos cánceres al parecer aumenta específicamente sólo en personas con DM y no en las que tienen PM o IBM. Los cánceres que con mayor frecuencia acompañan a DM son los de ovario y mama, de colon, melanoma y linfoma no hodgkiniano. La acuciosidad con que debe buscarse una neoplasia oculta en adultos con DM depende de las circunstancias clínicas. Los tumores en dichos pacientes por lo común se identifican por datos anormales en la anamnesis y la exploración física y no a través de una búsqueda extensa a ciegas. El peso de las pruebas no se orienta a la práctica de búsquedas costosas, invasoras y no dirigidas de tumores. En casi todos los casos bastará una exploración física completa cada año, con tacto ginecológico y revisión de mamas (mamograma si así está indicado) en mujeres y tacto rectal

(o colonoscopia según la edad y los antecedentes familiares), análisis de orina, hematimetría completa, química sanguínea y una radiografía de tórax. En los asiáticos el cáncer nasofaríngeo es frecuente y conviene la exploración cuidadosa de oídos, vías nasales y faringe.

Síndromes de superposición

Tal calificativo se da a la asociación de miopatías inflamatorias con conjuntivopatías. Un síndrome de superposición bien caracterizado es el que presentan los pacientes con DM que muestran además manifestaciones clínicas de esclerosis generalizada o de enfermedad mixta del tejido conjuntivo, como engrosamiento esclerótico de la dermis, contracturas, hipomotilidad esofágica, microangiopatía y depósitos de calcio (cuadro 369-1). Por el contrario, los signos de artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado o síndrome de Sjögren son muy infrecuentes en los pacientes con DM. En los pacientes con el síndrome de superposición de DM y de esclerosis generalizada se puede detectar la presencia de un autoanticuerpo antinuclear específico, el anti-PM/Scl, dirigido contra un complejo nucléolo-proteína.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

El origen autoinmunitario de las miopatías inflamatorias es reforzado indirectamente por la asociación con otras enfermedades autoinmunitarias o del tejido conjuntivo; la presencia de varios autoanticuerpos; un vínculo con genes específicos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC); la demostración de miocitotoxicidad mediada por células T o microangiopatía mediada por complemento, y reacción a la inmunoterapia.

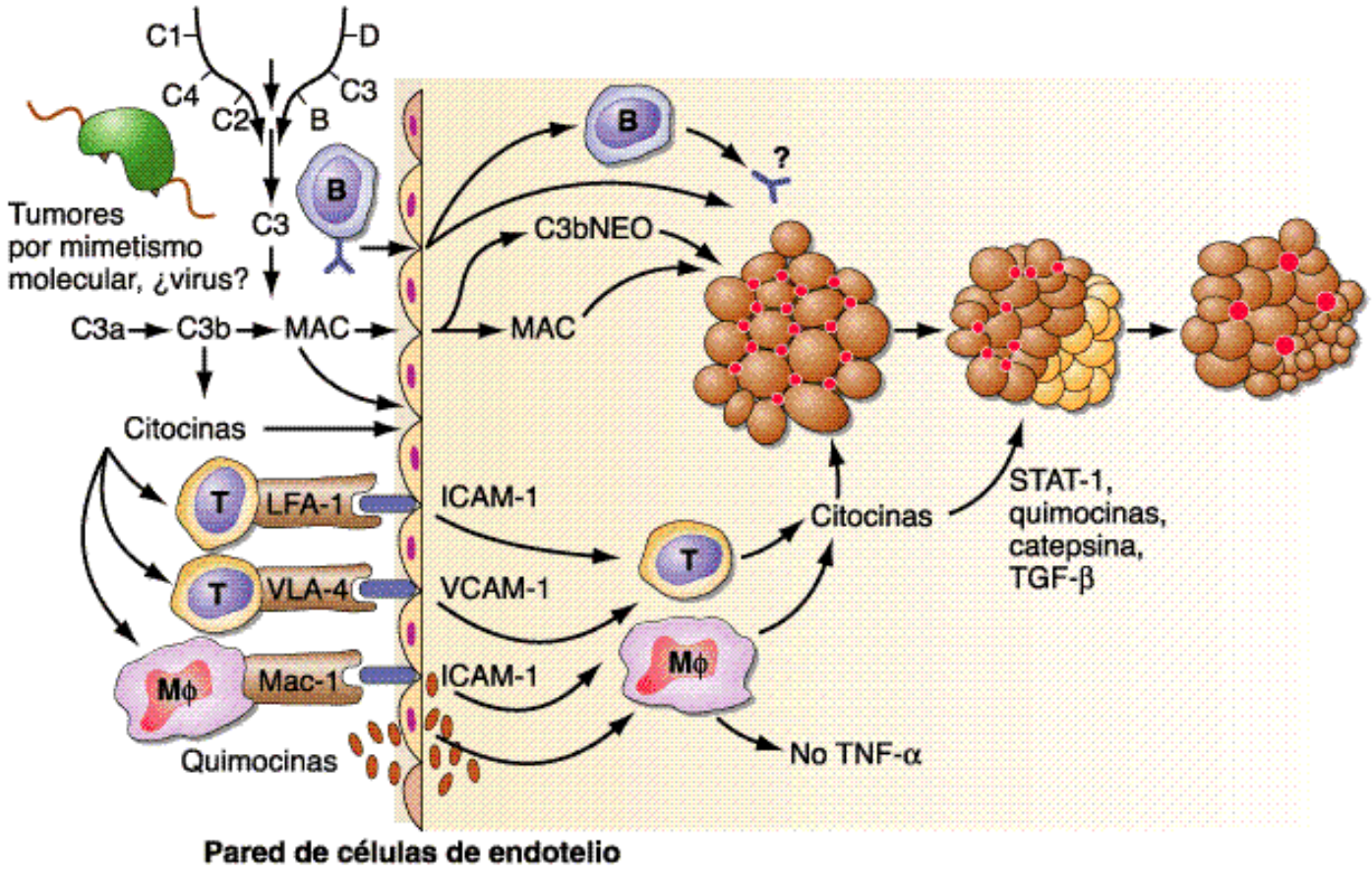
Autoanticuerpos e inmunogenética

Hasta en 20% de las personas con miopatías inflamatorias se detectan autoanticuerpos contra antígenos nucleares (anticuerpos antinucleares) y antígenos citoplásmicos. Los anticuerpos contra estos últimos antígenos están dirigidos contra las ribonucleoproteínas que intervienen en la síntesis de proteínas (antisintasas) o el transporte traduccional (partículas antirreconocimiento de señales). El anticuerpo dirigido contra la sintasa de histidil-RNA de transferencia, llamado *anti-Jo-1*, constituye 75% de todas las antisintasas y es útil clínicamente porque hasta 80% de las personas con anticuerpos contra Jo-1 tienen neumopatía intersticial. Algunos enfermos con el anticuerpo anti-Jo-1 tienen también fenómeno de Raynaud, artritis no erosiva y las moléculas de MHC DR3 y DRw52. Se observa DR3 (designación molecular DRB1*0301, DQB1*0201) hasta en 75% de los individuos con PM e IBM, en tanto que en la dermatomiositis juvenil se advierte una mayor frecuencia de DQA1*0501 (cap. 296).

Mecanismos inmunopatológicos

En la dermatomiositis intervienen mecanismos de inmunidad de tipo humoral, de lo que resultan microangiopatía e isquemia muscular (fig. 369-1). Los infiltrados de células inflamatorias en el endomisio están constituidos por linfocitos B muy cerca de células T CD4 y macrófagos; no se observan relativamente linfocitos que invadan las fibras musculares no necróticas. se piensa que la activación del complejo membranolítico C5b-9 del complemento es un elemento temprano de máxima importancia que desencadena la liberación de citocinas y quimocinas proinflamatorias, induce la expresión de la molécula 1 de adherencia de células vasculares (*vascular cell adhesion molecule*, VCAM) y la molécula 1 de adherencia intracelular (*intracellular adhesion molecule*, ICAM) en células de endotelio, y facilita la migración de células linfoides activadas a los espacios del perimisio y el endomisio. Se observan necrosis de las células endoteliales, menor número de capilares del endomisio, isquemia y destrucción de fibras musculares que remeda a la de los microinfartos. Los capilares restantes suelen mostrar dilatación de su diámetro interior en reacción al cuadro isquémico. Vasos intramusculares de mayor calibre también pueden ser afectados con el mismo perfil. La atrofia perifascicular residual refleja la deficiencia de riego endofascicular que es notable en la periferia de los fascículos musculares.

FIGURA 369-1.

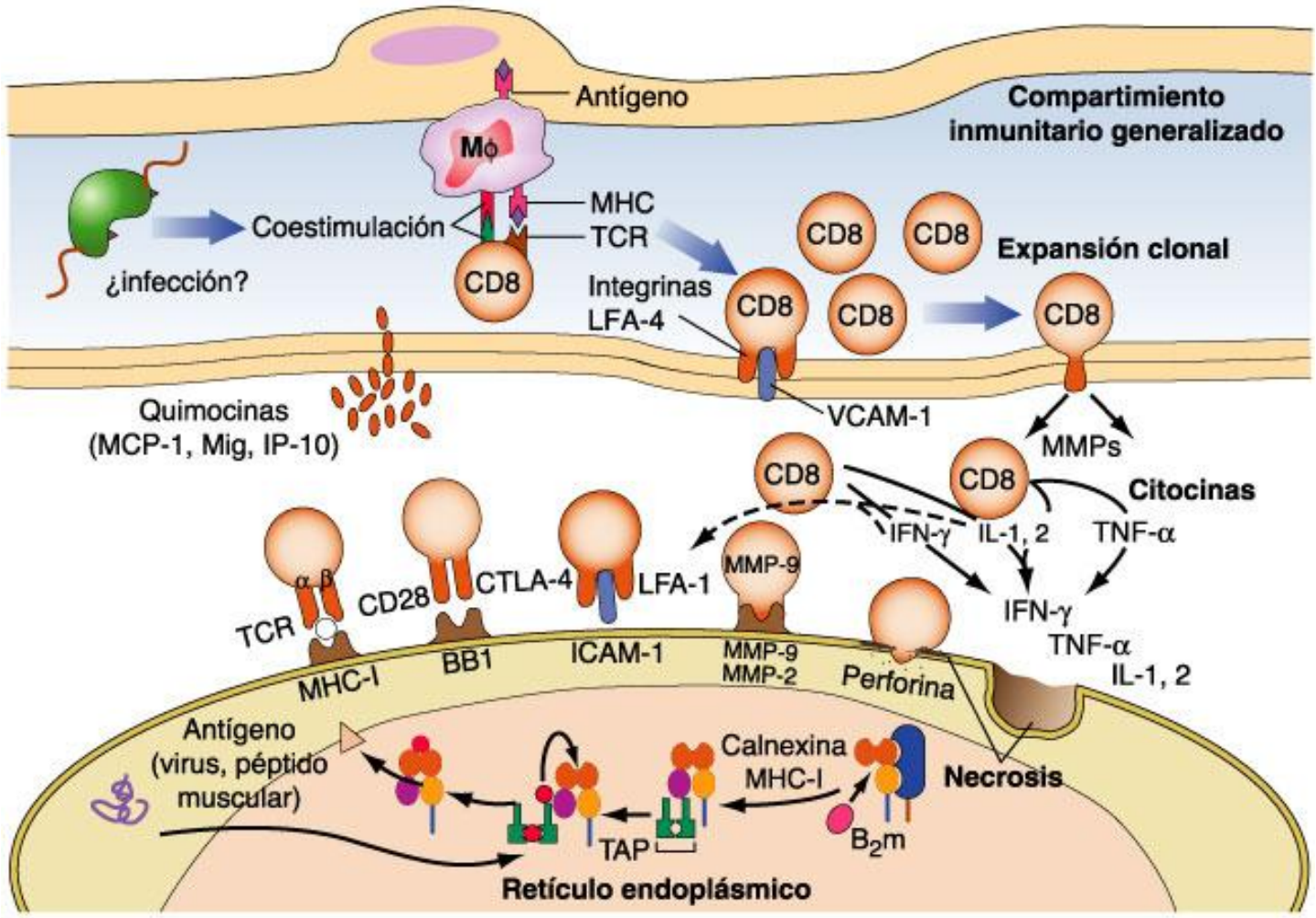


Inmunopatogenia de la dermatomiositis. Los autoanticuerpos (Y), posiblemente contra células endoteliales, inducen la activación del complemento y la formación de C3, por la vía clásica o la alternativa. El C3 activado hace que se formen C3b, C3bNEO y complejos de ataque a la membrana (*membrane attack complexes,* MAC) que se depositan en el interior de la pared de células del endotelio y alrededor de ellas en los capilares del endomisio. El depósito de MAC causa destrucción de los capilares, isquemia o microinfartos (más intensos en la periferia de los fascículos), y atrofia perifascicular. Células B, células T CD4 y macrófagos (Mϕ) van de la circulación al músculo. La expresión endotelial de las moléculas de adherencia de células de vasos (VCAM) y de adherencia intercelular (ICAM) es inducida por citocinas liberadas por los mononucleares. Las integrinas, y específicamente el antígeno de activación muy tardía (*very late activation antigen,* VLA)-4 y el antígeno vinculado con la función leucocítica (*leukocyte function-associated antigen,* LFA)-1, se unen a VCAM e ICAM y estimulan la infiltración de células T y macrófagos en el músculo a través de la pared de las células endoteliales. TGF, factor transformador del crecimiento (*transforming growth factor*) beta.

En cambio, en PM y IBM es probable que intervenga un mecanismo de citotoxicidad mediada por células T. Inicialmente las células T CD8, junto con los macrófagos, rodean y al final invaden y destruyen fibras musculares sanas no necróticas que de manera aberrante expresan moléculas de MHC de clase I. Es probable que la expresión de MHC-I, ausente en el sarcolema de las fibras musculares normales, sea inducida por citocinas secretadas por células T activadas y macrófagos. El complejo CD8/MHC-I es característico de PM y IBM; su detección se ha tornado necesaria para confirmar el diagnóstico histológico de PM, como se verá más adelante. Las células T CD8 citotóxicas contienen perforina y gránulos de granzima dirigidos contra la superficie de las fibras musculares y capaces de inducir mionecrosis. El análisis de las moléculas del receptor de células T, expresado por las células CD8 infiltrantes, ha revelado la expansión clonal y la presencia de secuencias conservadas en la región de fijación a antígeno; ambos datos sugieren una respuesta de células T activada por antígenos. No se sabe si los supuestos antígenos

son secuencias endógenas (como las del músculo) o exógenas (como los virus). No se han identificado virus dentro de las fibras musculares. En la figura 369-2 se presentan las moléculas indispensables que intervienen en la citotoxicidad mediada por células T.

FIGURA 369-2.



Mecanismos celulares de lesión de músculos en la polimiositis (PM) y la miositis con cuerpos de inclusión (IBM). Las células CD8 específicas de antígeno se expanden en la periferia, cruzan la barrera endotelial y se unen directamente a fibras musculares a través de las moléculas del receptor de células T (*T cell receptor,* TCR) que reconocen MHC-1 expresado de modo aberrante. El ensamblado de moléculas coestimulantes (BB1 e ICOSL) con sus ligandos (CD28, CTLA-4 e ICOS), junto con ICAM-1/LFA-1, estabiliza la interacción de fibras de músculo-CD8. Las metaloproteinasas (MMP) facilitan la migración de las células T y su fijación a la superficie muscular. La necrosis de fibras musculares se produce a través de los gránulos de perforina liberados por las células T autoagresivas. También interviene un efecto miocitotóxico directo ejercido por las citocinas interferón (IFN) gamma, interleucina (IL) 1 o factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor,* TNF) alfa. La muerte de la fibra muscular es mediada por mecanismos necróticos. Las moléculas de MHC clase I consisten en una cadena pesada y otra ligera (microglobulina B_2 (B_2M)] en complejos con el péptido antigénico que es transportado por las proteínas TAP al interior del retículo endoplásmico (cap. 296).

Efecto de factores no inmunitarios en la IBM

En la IBM, la presencia de vacuolas (casi siempre en fibras no invadidas por células T) junto a los depósitos de material amiloide beta en algunas fibras musculares con vacuolas, dentro de las mitocondrias musculares vacuoladas y mitocondrias anormales con fibras negativas a la oxidasa del citocromo, sugieren

que además del componente autoinmunitario, también existe un proceso degenerativo. De manera similar a lo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer, los depósitos de amiloide en la IBM son inmunoreactivos contra proteína precursora del amiloide (*amyloid precursor protein*, APP), quimotripsina, apolipoproteína E y tau fosforilada, pero no se sabe si estos depósitos contribuyen directamente a la patogenia de la enfermedad o son sólo fenómenos secundarios. Ocurre lo mismo con las alteraciones mitocondriales, que también podrían ser secundarias a los efectos del envejecimiento y del incremento en los valores de citocinas.

Asociación con infecciones víricas y efecto de los retrovirus

Las formas aguda y crónica de la miositis se han asociado de manera indirecta con varios virus, como el coxsackie, el virus de la gripe, los paramixovirus, los virus de la parotiditis, los citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr. Con respecto a los virus coxsackie, se ha propuesto una miositis autoinmunitaria iniciada por mecanismos de similitud molecular dada la homología estructural entre la sintasa de histidil-RNA de transferencia (que es el objetivo de los anticuerpos anti-Jo-1; véase antes en este capítulo) y el RNA genómico de un picornavirus animal, el virus de la encefalomiocarditis. Sin embargo, estudios sensibles realizados mediante reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) de alta sensibilidad han fracasado de manera repetida en la detección de estos virus en las biopsias musculares de los pacientes con miositis.

El mejor indicio de una participación vírica en PM e IBM tiene que ver con retrovirus. Algunas personas infectadas por VIH o por el virus I linfotrópico de linfocitos T humanos (*human T cell lymphotropic virus I*, HTLV-1) desarrollan PM o IBM; se ha descrito un trastorno similar en primates infectados por el virus de inmunodeficiencia de los simios. La miopatía inflamatoria puede surgir como manifestación inicial de la infección por retrovirus, o puede ocurrir miositis en etapa ulterior de la enfermedad. Se han detectado antígenos retrovíricos sólo en macrófagos ocasionales del endomisio y no dentro de las propias fibras musculares, lo cual sugiere que no se produce infección persistente ni réplica de virus dentro del músculo. Los signos histológicos son idénticos a los de PM o IBM sin participación de retrovirus. La enfermedad debe ser diferenciada de la miopatía tóxica vinculada con la administración de AZT por largo tiempo y que se caracteriza por fatiga, mialgias, debilidad muscular leve y elevación mínima del valor de creatincinasa (*creatine kinase*, CK). La miopatía inducida por azidotimidina (AZT), que suele mejorar cuando se interrumpe el uso de dicho fármaco, es un trastorno originado en las mitocondrias que se caracteriza histológicamente por fibras rojas rasgadas. La AZT inhibe la polimerasa de DNA gamma, enzima que sólo se encuentra en la matriz mitocondrial.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico diferencial

El cuadro clínico del exantema cutáneo y de la debilidad muscular proximal o difusa tiene pocas causas, además de la DM. Sin embargo, la debilidad muscular proximal sin afección cutánea puede deberse a otras muchas enfermedades, aparte de PM o miositis con cuerpos de inclusión.

Debilidad muscular progresiva subaguda o crónica

Esta entidad puede deberse a cuadros de desnervación como la atrofia de músculos espinales o la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 353). Además de la debilidad muscular, facilitan el diagnóstico los signos de motoneurona superior en la segunda, y los de desnervación detectados por electromiografía (EMG). En las distrofias musculares (cap. 368) caben otras consideraciones; sin embargo, estos trastornos suelen desarrollarse con el curso de los años y no después de semanas o meses, y rara vez después de los 30 años de vida. Puede ser difícil, incluso por medio de una biopsia de músculo, diferenciar entre la polimiositis crónica y una distrofia muscular de evolución rápida. Tal situación es particularmente válida en el caso de la distrofia muscular fascioescapulohumeral, la miopatía por disferlina y las distrofinopatías en que desde los comienzos de la enfermedad a menudo se detectan infiltrados con células de inflamación. En tales casos dudosos siempre se emprenderá un ciclo de prueba adecuado con glucocorticoides y se usarán métodos de cribado para identificar el defecto genético respectivo. La búsqueda de la lesión por MHC-CD8 mediante inmunocitoquímica es útil para identificar individuos con PM, como ya se dijo. Algunas miopatías metabólicas, incluidas la enfermedad por depósito de glucógeno debida a deficiencia de miofosforilasa o de maltasa ácida, las miopatías por depósito de lípido a causa de deficiencia de carnitina y las enfermedades mitocondriales, producen debilidad que suele acompañarse de otros signos característicos; el diagnóstico se basa en datos de estudios histoquímicos y bioquímicos de la biopsia de músculos. Las miopatías endocrinas como las causadas por hipercorticosteroidismo, hipertiroidismo e hipotiroidismo, e hiperparatiroidismo e hipoparatiroidismo, obligan a contar con estudios adecuados de laboratorio para el diagnóstico. La consunción muscular en individuos con neoplasia oculta pudiera provenir del desuso, la caquexia o en raras ocasiones de una neuromiopatía paraneoplásica (cap. 87).

Las enfermedades de la unión neuromuscular, como la miastenia grave o el síndrome miasténico de Lambert-Eaton, causan fatiga y debilidad, y también pueden afectar los músculos oculares y los inervados por pares craneales (cap. 366). La estimulación nerviosa repetitiva y la electromiografía

(EMG) de fibras aisladas facilitan el diagnóstico.

Debilidad muscular aguda

Ésta puede ser causada por neuropatías agudas como el síndrome de Guillain-Barré (cap. 365), la mielitis transversa (cap. 356), una neurotoxina (cap. 368) o una infección vírica como la poliomielitis o la infección por virus del Nilo occidental (cap. 360). Si la debilidad aguda se acompaña de espasmos musculares dolorosos, rabdomiólisis y mioglobinuria, puede ser causada por metabolicopatías, por ejemplo una enfermedad por depósito de glucógeno como la deficiencia de miofosforilasa o la de palmitoiltransferasa de carnitina (cap. 368). Las infecciones víricas agudas pueden originar un síndrome similar. Varios parásitos de animales como protozoarios (*toxoplasmas, tripanosomas*), cestodos (cisticercos) y nematodos (triquinas) pueden originar una miopatía inflamatoria focal o difusa conocida como *polimiositis parasitaria*. *Staphylococcus aureus, Yersinia, Streptococcus* u otras bacterias anaerobias pueden ocasionar una miositis supurada conocida como *polimiositis tropical* (*piomiositis tropical* o *piomiositis*). Esta última, que era rara en el hemisferio occidental, a veces se identifica en sujetos con SIDA. En contadas ocasiones otras bacterias como *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme) y *Legionella pneumophila* (enfermedad de los legionarios) causan miositis.

Los individuos con parálisis periódica terminan por sufrir episodios de debilidad muscular aguda, indolora y recurrente, que siempre comienza en la niñez. Los alcohólicos crónicos pueden padecer miopatía dolorosa con mioglobinuria después de una ingestión masiva de alcohol o presentar una miopatía hipocaliémica aguda indolora, totalmente reversible con la terapia de reposición; en otras ocasiones presentan aumento asintomático de creatincinasa y mioglobina sérica. La debilidad muscular aguda con mioglobinuria puede aparecer con hipopotasiemia intensa prolongada o con hipofosfatiemia o hipomagnesemia, que ocurren a menudo en alcohólicos crónicos o en individuos sometidos a aspiración nasogástrica que reciben hiperalimentación parenteral.

Miofascitis por macrófagos

Este trastorno muscular inflamatorio característico se presenta en la forma de mialgias difusas, fatiga y debilidad leve de músculos. En la biopsia de músculo se advierte notable infiltración del tejido conjuntivo alrededor del músculo por capas de macrófagos que muestran positividad al ácido peryódico de Schiff y células T CD8 ocasionales. El valor de creatincinasa o la velocidad de eritrosedimentación aumentan de manera variable. Muchos enfermos reaccionan a los glucocorticoides y el pronóstico global al parecer es satisfactorio. El ataque histológico es focal y se limita a sitios de vacunaciones previas, que quizá se aplicaron meses o años antes. Este trastorno, que hasta la fecha no se ha observado fuera de Francia, se ha vinculado con un sustrato a base de aluminio utilizado en la preparación de las vacunas.

Miopatías farmacoinducidas

La D-penicilamina y la procainamida pueden producir una miositis verdadera que se asemeja a la PM, y un cuadro similar a DM se ha vinculado con preparados contaminados de L-triptófano. Como

ya se dijo, la azidotimidina origina una miopatía de tipo mitocondrial. Otros medicamentos pueden desencadenar una miopatía no inflamatoria tóxica histológicamente diferente de DM, PM o IBM; entre ellos se incluyen los agentes hipocolesterolemiantes como clofibrato, lovastatina, simvastatina o provastatina, en particular cuando se combinan con ciclosporina o gemfibrozil. La rabdomiólisis y la mioglobinuria rara vez se han vinculado con la administración de anfotericina B, ácido aminocaproico épsilon, fenfluramina, heroína y fenciclidina. El empleo de amiodarona, cloroquina, colquicina, carbimazol, emetina, etetrinato, jarabe de ipecacuana, laxantes o regaliz (que originan hipopotasiemia) y el uso de glucocorticoides o de hormona de crecimiento se han señalado como agentes causales de la debilidad miopática. Algunos agentes de bloqueo neuromuscular como el pancuronio, en combinación con glucocorticoides, pueden ocasionar miopatía crítica aguda. Es esencial obtener los antecedentes de exposición a fármacos para el diagnóstico de estas miopatías farmacoinducidas, que no necesitan de inmunosupresores.

Dolor con el movimiento y sensibilidad dolorosa muscular a la palpación

En el diagnóstico diferencial de la miopatía inflamatoria se deben incluir algunos trastornos como la *polimialgia reumática* (cap. 306) y procesos atípicos de las articulaciones adyacentes, aun teniendo en cuenta que no producen miositis. La biopsia muscular es normal o presenta únicamente atrofia de fibras de tipo II. Los pacientes con *fibrositis* y *fibromialgia* (cap. 315) muestran sensibilidad dolorosa muscular a la palpación de manera focal o difusa, fatiga y molestias, en ocasiones difíciles de diferenciar del dolor articular. En otros pacientes pueden existir signos leves de enfermedad del colágeno vascular, como aumento de la velocidad de eritrosedimentación y presencia de anticuerpos antinucleares o de factor reumatoide. En ocasiones se observa un incremento ligero transitorio del valor sérico de CK. La biopsia muscular suele ser normal y el pronóstico es favorable. Muchos de estos pacientes presentan algún tipo de respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos, aunque la mayoría siguen teniendo molestias. El *síndrome de fatiga crónica*, que puede iniciarse tras una infección vírica, cursa con fatiga de carácter debilitante, fiebre, faringitis, linfadenopatía dolorosa, mialgias, artralgias, alteraciones del sueño y cefalea (cap. 370). Estos pacientes no presentan debilidad muscular y la biopsia muscular suele ser normal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de sospecha de PM, DM o IBM se confirma mediante la determinación de los valores séricos de las enzimas musculares, los datos EMG y la biopsia muscular (cuadro 369-2).

Cuadro 369-2. Criterios para el diagnóstico de miopatías inflamatorias

	Polimiositis			
Criterio	**Definidos**	**Probable**	**Dermatomiositis**	**Miositis con cuerpos de inclusión**
Debilidad muscular miopática[a]	Sí	Sí	Sí[b]	Sí; comienzo lento, afección temprana de músculos distales, caídas frecuentes
Signos electromiográficos	Miopáticos (incremento)	Miopáticos	Miopáticos	Miopáticos con potenciales mixtos
Enzimas de músculo	Incremento (hasta 50 veces)	Incremento (hasta 50 veces)	Incremento (hasta 50 veces) o normal	Elevado (aumento, hasta 10 veces) o normal
Signos en la biopsia de músculos[c]	Inflamación "primaria" con el complejo CD8/ MHC-I y ausencia de vacuolas	Expresión muy difundida de MCH-I, pero inflamación mínima y ausencia de vacuolas[d]	Infiltrados alrededor de fascículos, perimisio o vasos; atrofia perifascicular	Inflamación primaria con complejo CD8/ MHC-I; fibras vacuoladas con depósitos de amiloide beta; fibras que no captan la oxigenasa de citocromo; signos de miopatía

				crónica[e]
Erupción o calcinosis	Ausente	Ausente	Presente[f]	Ausente

[a] La debilidad muscular miopática que afecta músculos proximales en mayor grado que los distales y que no ataca los músculos extraoculares y de la cara se caracteriza por comienzo subagudo (semanas a meses) y evolución rápida en pacientes sin el antecedente familiar de enfermedades neuromusculares, que no tienen endocrinopatías, exposición a fármacos o toxinas miotóxicas ni miopatías de origen bioquímico (descartadas con base en los resultados de la biopsia de músculo).

[b] En algunos casos con erupción típica al parecer es normal la potencia muscular (dermatomiositis sin miositis); los pacientes de esta categoría a menudo han presentado en fecha reciente fatigabilidad y disminución de la resistencia corporal. Los estudios cuidadosos en músculos pueden revelar debilidad leve.

[c] Consúltese el texto.

[d] En casos probables está justificado un lapso adecuado de prueba con prednisona u otros inmunosupresores. Si en retrospectiva la enfermedad no mejora con el tratamiento, habrá que pensar en la práctica de otra biopsia de músculo para descartar otras enfermedades o la posible evolución dentro de la miositis con cuerpos de inclusión.

[e] Si en la biopsia de músculo no se identifican fibras vacuoladas pero sí miopatía crónica con fibras hipertróficas, inflamación primaria con el complejo CD8/MHC-I y fibras que no se tiñen con oxigenasa de citocromo, el diagnóstico es probable miositis por cuerpos de inclusión.

[f] Si no hay erupción pero los datos de la biopsia de músculos son característicos de la dermatomiositis, el diagnóstico es dermatomiositis probable.

La enzima más sensible es la creatincinasa, la cual en la enfermedad activa puede aumentar incluso 50 veces. El valor de dicha enzima suele corresponder a la actividad de la enfermedad, pero puede ser normal en algunas personas con IBM o DM activas, en particular cuando acompañan a una conjuntivopatía. El valor de CK aumenta siempre en personas con PM activa. Junto con la creatincinasa, también puede haber aumento en las cantidades de las transaminasas glutámica oxaloacética y glutámica pirúvica en suero, de deshidrogenasa láctica y de aldolasa.

La EMG con aguja muestra potenciales miocárdicos caracterizados por duración breve, unidades policíclicas de baja amplitud en la activación voluntaria y aumento de la actividad espontánea con fibrilaciones, descargas repetitivas complejas y ondas afiladas positivas. En la IBM son frecuentes los potenciales mixtos (unidades polifásicas de duración corta y larga) que indican un proceso crónico con regeneración de las fibras musculares. Estos datos EMG no son diagnósticos de miopatía inflamatoria, pero son útiles para identificar la presencia de miopatía activa o crónica y para excluir trastornos neurógenos.

La resonancia magnética no se utiliza de manera sistemática para el diagnóstico de PM, DM o IBM. Sin embargo, permite guiar la localización de la biopsia muscular en ciertos contextos clínicos.

La biopsia muscular es la prueba definitiva para establecer el diagnóstico de miopatía inflamatoria y excluir otras enfermedades neuromusculares. La inflamación es la característica histológica típica de

estas enfermedades; no obstante, en cada subtipo se observan otras alteraciones.

En la polimiositis la inflamación es *primaria*, término usado para indicar que los infiltrados a base de células T, situados más bien dentro de los fascículos musculares (en plano del endomisio) rodean fibras musculares sanas e individuales y ocasionan fagocitosis y necrosis. La molécula de MHC-1 es expresada muy ampliamente en el sarcolema, incluso en fibras que no están invadidas por células CD8+. La lesión por CD8/MHC-I es fundamental para confirmar o corroborar el diagnóstico y descartar trastornos con inflamación secundaria inespecífica. Si la enfermedad es crónica, hay aumento del tejido conjuntivo y éste puede mostrar reacción positiva a la fosfatasa alcalina.

En la DM, la inflamación endomisial es predominantemente perivascular o se localiza en los tabiques interfasciculares y alrededor de los fascículos musculares, más que en su interior. Los vasos sanguíneos intramusculares presentan hiperplasia endotelial con perfiles tubulorreticulares, trombos de fibrina y obliteración de los capilares. Las fibras musculares sufren necrosis, degeneración y fagocitosis, a menudo en grupos y con afección de zonas de los fascículos musculares con configuración en cuña, o bien en la periferia de los fascículos, debido a microinfartos musculares. Todo ello da lugar a atrofia perifascicular, caracterizada por la presencia de dos a 10 capas de fibras atróficas en la periferia de los fascículos. La presencia de atrofia perifascicular es diagnóstica de DM, *incluso en ausencia de inflamación.*

En la IBM hay inflamación del endomisio con invasión de las fibras musculares no vacuoladas que expresan MHC-1 por linfocitos T; depósitos granulares basófilos distribuidos alrededor del borde de las vacuolas a manera de hendiduras (vacuolas "con reborde"); pérdida de fibras y su sustitución por grasa y tejido conjuntivo, fibras hipertróficas y fibras anguladas o redondas; inclusiones citoplásmicas eosinófilas; mitocondrias anormales caracterizadas por la presencia de fibras rojas rasgadas o fibras que no se tiñen con la oxidasa de citocromo; depósitos de amiloide en el interior de las vacuolas o junto a ellas; e inclusiones filamentosas observadas por microscopia electrónica muy cerca de las vacuolas con reborde.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Con el tratamiento se busca mejorar la potencia muscular y con ello también la función de los músculos en actividades de la vida diaria y aplacar las manifestaciones extramusculares (erupciones, disfagia, disnea, fiebre). Cuando aumenta la fuerza muscular disminuye el valor sérico de CK; sin embargo, lo contrario no siempre es cierto. Por desgracia, existe una tendencia habitual a "perseguir" o tratar el valor sérico de CK en vez de la debilidad muscular, una práctica que ha dado lugar al uso prolongado e innecesario de fármacos inmunodepresores con una evaluación errónea de su eficacia. Una medida prudente consiste en interrumpir estos fármacos cuando, tras un ciclo adecuado, no se observa una mejoría objetiva de la fuerza muscular, con independencia de si disminuyen o no los valores séricos de CK. Los fármacos utilizados en el tratamiento de PM y DM son:

1. *Glucocorticoides*. La prednisona por vía oral es el tratamiento inicial de elección; la eficacia y los efectos adversos de este tratamiento determinan la necesidad de utilizar inmunodepresores más potentes en el futuro. Lo antes posible se deben administrar dosis elevadas de prednisona, al menos 1 mg/kg/día. Luego de tres a cuatro semanas, se reduce lentamente la prednisona en un período de 10 semanas, hasta 1 mg/kg en días alternos. Después, si existen indicios de eficacia y no han aparecido efectos adversos graves, la dosis se vuelve a disminuir 5 o 10 mg cada tres a cuatro semanas, hasta alcanzar la dosis menor que permita controlar la enfermedad. La eficacia de la prednisona es determinada por el incremento objetivo de la fuerza muscular y de la capacidad para realizar actividades cotidianas, lo que casi siempre ocurre hacia el tercer mes de tratamiento. La sensación de aumento de la fuerza o el decremento del valor sérico de CK sin un incremento concomitante de la fuerza muscular no constituyen un signo fiable de mejoría. Si la prednisona no consigue un efecto beneficioso objetivo al cabo de unos tres meses de tratamiento con dosis elevadas, tal vez la enfermedad no responderá a este fármaco y se debe acelerar la disminución progresiva de la dosis al tiempo que se inicia la administración de un nuevo inmunodepresor más potente. Aunque no se han realizado ensayos clínicos controlados, casi todos los pacientes con PM o DM verdaderas responden a los glucocorticoides *en cierto grado y durante un cierto período*; en general, la DM responde mejor que la polimiositis.

   La administración a largo plazo de prednisona puede inducir un aumento de la debilidad

muscular en asociación con valores séricos de CK normales o sin modificaciones; este efecto se denomina *miopatía esteroidea*. En los pacientes que han respondido previamente a las dosis elevadas de prednisona, la aparición reciente de debilidad muscular puede estar relacionada con la miopatía esteroidea o con un aumento de la actividad de la enfermedad que podría responder a dosis mayores de glucocorticoides; también puede deberse a la aparición de resistencia a éstos. En los casos dudosos, la dosis de prednisona se puede ajustar de manera arbitraria; teniendo en cuenta las modificaciones en la fuerza que presente el enfermo, la causa de la debilidad se suele poner de manifiesto a las dos a ocho semanas.

2. *Otros fármacos inmunosupresores.* Alrededor de 75% de los pacientes terminan por requerir tratamiento adicional; tal situación se observa cuando: la persona no reacciona adecuadamente a los glucocorticoides después de una fase de prueba de 90 días; el paciente se torna resistente a tales productos; aparecen reacciones adversas a la corticoterapia; los intentos de disminuir repetidamente la dosis de prednisona ocasionan recidivas, o surge enfermedad de evolución rápida que en el curso de semanas evoluciona con debilidad intensa e insuficiencia respiratoria.

Se suelen utilizar los siguientes fármacos: 1) *Azatioprina*, que es bien tolerada, presenta pocos efectos adversos y parece ser tan eficaz a largo plazo como otros medicamentos. La dosis llega hasta 3mg/kg/día. 2) *Metotrexato*, que tiene inicio de acción más rápido que la azatioprina. Se administra por vía oral comenzando con 7.5 mg a la semana durante las tres primeras semanas (2.5 mg cada 12 h, en tres dosis), con aumento gradual de la dosis en 2.5 mg a la semana, hasta un total de 25 mg semanales. Una reacción adversa rara es la neumonitis por metotrexato que a veces es difícil de diferenciar de la neumopatía intersticial propia de la miopatía primaria vinculada con anticuerpos contra Jo-1 (descrita anteriormente en este capítulo). 3) La *ciclofosfamida* (0.5 a 1 g IV mensualmente durante seis meses) tiene escasos resultados satisfactorios y conlleva efectos tóxicos importantes. 4) Con el *clorambucilo* se han obtenido resultados variables. 5) Con la *ciclosporina* los beneficios han sido inconstantes y pequeños. 6) En fecha reciente se ha detectado moderada eficacia del *mofetil de micofenolato*.

3. *Inmunomodulación*. En un estudio comparativo de pacientes con DM refractario, la administración de concentrado de inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) mejoró la potencia muscular y las erupciones y también los aspectos inmunopatológicos básicos. El beneficio a menudo fue breve (ocho semanas o menos); por lo común se necesita repetir la administración en goteo (IV) cada seis a ocho semanas para conservar la mejoría. Se ha recomendado una dosis de 2 g/kg de peso fraccionada en el transcurso de dos a cinco días por ciclo terapéutico. Observaciones no comparativas sugieren que el concentrado mencionado también puede ser beneficioso en individuos con polimiositis. Al parecer la plasmaféresis o leucoféresis no son eficaces en PM y dermatomiositis.

Para el tratamiento de la PM y la DM se ha propuesto el siguiente enfoque empírico secuencial: *paso 1*: prednisona en dosis elevadas; *paso 2*: azatioprina o metotrexato; *paso 3*: IVIg; *paso 4*: un ciclo

con alguno de los siguientes fármacos, elegidos según la edad del paciente, su grado de discapacidad, su tolerancia, la experiencia del médico con el fármaco y el estado de salud general del enfermo: ciclosporina, clorambucilo, ciclofosfamida y micofenolato. En los pacientes con neumonitis intersticial puede ser adecuado el tratamiento activo con ciclofosfamida.

La persona con supuesta polimiositis que no ha mejorado con inmunoterapia alguna muy probablemente tiene IBM u otra enfermedad, por lo común una miopatía metabólica, distrofia muscular, miopatía farmacoinducida o endocrinopatía. En estos casos conviene repetir la biopsia de músculo y buscar otra causa de la miopatía.

La *calcinosis*, una manifestación de la DM, es difícil de tratar; sin embargo, es posible prevenir la aparición de nuevos depósitos de calcio cuando la enfermedad primaria responde a los tratamientos disponibles. Se han intentado sin éxito difosfonatos, hidróxido alumínico, probenecid, colquicina, warfarina en dosis bajas, antagonistas del calcio y extirpación quirúrgica.

Por lo común la IBM es resistente a los tratamientos inmunosupresores. A menudo, en pacientes recién diagnosticados se prueba durante unos meses la combinación de prednisona y azatioprina o metotrexato, aunque los resultados suelen ser desalentadores. Pacientes ocasionales pueden sentir subjetivamente que están más débiles después de interrumpir el uso de dichos fármacos, razón por la cual algunos clínicos prefieren que algunos individuos reciban siempre dosis bajas, es decir, prednisona cada 48 h o metotrexato cada semana, en un intento de frenar la evolución de la enfermedad, a pesar de que no hay pruebas subjetivas ni estudios comparativos en pro de dicha práctica. En dos investigaciones comparativas del concentrado IVIg en IBM, se detectó beneficio mínimo incluso en 30% de los pacientes; sin embargo, el incremento de la potencia no alcanzó una magnitud suficiente para justificar su empleo sistemático. Los datos de otro estudio en que se combinaron el concentrado IVIg con la prednisona señalaron ineficacia del protocolo. A pesar de ello, muchos expertos piensan que un lapso de pruebas de dos a tres meses con el concentrado IVIg pudiera ser una medida razonable en enfermos de IBM escogidos, que presentan evolución máxima de la debilidad muscular o episodios de asfixia por empeoramiento de la disfagia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pronóstico

El índice de supervivencia quinquenal de personas tratadas con PM y DM es de alrededor de 95%, y la supervivencia decenal, de 84%; los enfermos suelen morir por complicaciones pulmonares, cardíacas o generalizadas de otro tipo. Los pacientes con afección grave al inicio o tratados con mucho retraso, los enfermos con disfagia grave o dificultades respiratorias, los pacientes de edad avanzada y los sujetos con un tumor maligno asociado son los que tienen el peor pronóstico. La DM responde mejor al tratamiento que la PM y, por tanto, su pronóstico es también mejor. La mayoría de los pacientes mejoran con el tratamiento, y muchos de ellos experimentan una recuperación funcional completa que a menudo se puede mantener con el tratamiento. Hasta en 30% de los pacientes puede quedar cierta debilidad muscular residual. Las recidivas pueden aparecer en cualquier momento.

La IBM es la miopatía inflamatoria que tiene peor pronóstico. La mayoría de los pacientes necesitan algún dispositivo de ayuda como bastón o silla de ruedas al cabo de cinco a 10 años desde el inicio de la enfermedad. En general, cuanto mayor es la edad del paciente al inicio de la IBM, tanto más rápida es la evolución de esta enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Amato AA et al: Inclusion body myositis: Clinical and pathological boundaries. Ann Neurol 40:581, 1996 [PMID: 8871577]

Askanas V, Engel WK: Inclusion body myopathies: Different etiologies, possibly similar pathogenic mechanisms. Curr Opin Neurol 15:525, 2002 [PMID: 12351995]

Callen JP: Dermatomyositis. Lancet 355:53, 2000 [PMID: 10615903]

Dalakas MC et al: A controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med 329:1993, 1993 [PMID: 8247075]

Dalakas MC: Polymyositis associated with AIDS retrovirus. JAMA 256:2381, 1986 [PMID: 3464769]

———: Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion-body myositis. N Engl J Med 325:1487, 1991

———: Molecular immunology and genetics of inflammatory muscle diseases. Arch Neurol 55:1509, 1998

———: Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: Present status and practical therapeutic guidelines. Muscle Nerve 22:1479, 1999

Dalakas MC: The molecular and cellular pathology of inflammatory muscle diseases. Curr Opin Pharmacol 1:300, 2001 [PMID: 11712755]

———: Progress in inflammatory myopathies: Good but not good enough (editorial). J Neurol Neurosurg Psychiatry 70:569, 2001

———: Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. Rheum Dis Clin North Am 28:779, 2002

Dalakas MC: Understanding the immunopathogenesis of inclusion body myositis: Present and future prospects. Rev Neurol 158:948, 2002 [PMID: 12407303]

Dalakas MC, Hohlfeld R: Polymyositis and dermatomyositis. Lancet. 362:971, 2003 [PMID: 14511932]

Dalakas MC, Karpati G: The inflammatory myopathies, in *Disorders of Voluntary Muscle* 7th ed, G Karpati, D Hilton-Jones, RC Griggs (eds). Cambridge, Cambridge University Press, 2001, pp 636–659

Eisenberg I et al: The UDP-*N*-acetylglucosamine 2-epimerase/*N*-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. Nat Genet 29:83, 2001 [PMID: 11528398]

Engel AG et al: The polymyositis and dermatomyositis syndromes, in *Myology*, AG Engel, C Franzini-Armstrong (eds). New York, McGraw-Hill, 1994, pp 1335–1383

Gerardi RK et al: Macrophagic myofasciitis: An emerging entity. Lancet 352:347, 1998

Griggs RC et al: Inclusion body myositis and myopathies. Ann Neurol 38:705, 1995 [PMID: 7486861]

Hilton-Jones D: Inflammatory myopathies. Curr Opin Neurol 14:591, 2001 [PMID: 11562570]

Hohlfeld R, Engel AG: The immunobiology of muscle. Immunol Today 15:269, 1994 [PMID: 8068173]

Illa I et al: Immunocytochemical and virological characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies: Similarities with seronegative polymyositis. Ann Neurol 39:474, 1991

Ioannou Y et al: Myositis overlap syndromes. Curr Opin Rheumatol 11:468, 1999 [PMID: 10551670]

Karpati G, Carpenter S: Pathology of the inflammatory myopathies. Baillieres Clin Neurol 2, 1993

Leon-Monzon DM, Dalakas MC: Absence of persistent infection with enteroviruses in muscles of patients with inflammatory myopathies. Ann Neurol 32:219, 1992 [PMID: 1324633]

Leon-Monzon M et al: Polymyositis in patients with HTLV-I: The role of the virus in the cause of the disease. Ann Neurol 36:643, 1994 [PMID: 7944297]

Marie I et al: Polymyositis and dermatomyositis: Short term and long term outcome and predictive factors of prognosis. J Rheumatol 28:2230, 2001 [PMID: 11669162]

Mastaglia FL: Inflammatory myopathies: Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Muscle Nerve 27:407, 2003 [PMID: 12661042]

Miller FW et al: A randomized double-blind controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in patients with polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med 326:1380, 1992 [PMID: 1472183]

Morgan OSTC et al: HTLV-1 and polymyositis in Jamaica. Lancet 2:1184, 1989 [PMID: 2572904]

Sivakumark K et al: An inflammatory, familial, inclusion body myositis with autoimmune features and a phenotype identical to sporadic inclusion body myositis: Studies in three families. Brain 120:653, 1997

Sontheimer RD: Dermatomyositis: An overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. Dermatol Clin 20:387, 2002 [PMID: 12170874]

Sultan SM et al: Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: Morbidity and mortality. Rheumatology 41:22, 2002 [PMID: 11792875]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición

Síndrome de fatiga crónica (*chronic fatigue syndrome*, CFS) es el nombre actual para un trastorno caracterizado por fatiga debilitante y diversas manifestaciones físicas, generales y neuropsicológicas asociadas (cuadro 370-1). No es un síndrome nuevo; en lo pasado, algunas personas a las que se les diagnosticó gases, neurastenia, síndrome de esfuerzo, síndrome de hiperventilación, brucelosis crónica, neuromiastenia epidémica, encefalomielitis miálgica, hipoglucemia, síndrome de sensibilidad química múltiple, candidosis crónica, mononucleosis crónica, infección crónica por el virus de Epstein-Barr y síndrome de fatiga posvírica probablemente padecían lo que ahora conocemos como síndrome de fatiga crónica. Un grupo de veteranos de guerra enfermos sufren CFS. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), de Estados Unidos han formulado los criterios diagnósticos para el síndrome de fatiga crónica basándose fundamentalmente en los síntomas y en la exclusión de otras enfermedades (cuadro 370-2).

Cuadro 370-1. Síntomas específicos informados por los pacientes con síndrome de fatiga crónica

Derechos no disponibles para su reproducción en soporte electrónico.

Fuente: De SE Straus: J Infect Diseases 157;405, 1988; con autorización.

Cuadro 370-2. Criterios de los CDC para el diagnóstico de síndrome de fatiga crónica

Un caso de síndrome de fatiga crónica se define por la presencia de:
1. Fatiga persistente o recidivante evaluada clínicamente y no explicada de aparición nueva o claramente definida; no es el resultado de un ejercicio continuo; no se alivia con el reposo; y causa una reducción importante de los niveles previos de actividades profesionales, educativas, sociales o personales; y
2. Cuatro o más de los siguientes síntomas que persisten o recidivan durante seis o más meses consecutivos de enfermedad y que no preceden a la fatiga:
• Déficit de la memoria reciente o la concentración referido por el propio paciente
• Dolor de garganta
• Ganglios cervicales o axilares dolorosos
• Dolor muscular

• Dolor multiarticular sin rubor ni tumefacción
• Cefalea de patrón o gravedad nuevos
• Sueño no reparador
• Malestar tras el ejercicio que dura ≥24 h

Nota: CDC, U.S. Centers for Disease Control and Prevention.

Fuente: Adaptado de K Fukuda et al: Ann Intern Med 121-953, 1994; con autorización.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

El síndrome de fatiga crónica es dos veces más probable en mujeres que en varones; en general los pacientes tienen entre 25 y 45 años de edad, aunque se han descrito casos en la infancia y en etapas posteriores de la vida.

Se han identificado casos en muchos países desarrollados. La mayoría ocurren de manera esporádica, pero se han comunicado también muchos casos agrupados de enfermedad similar. Algunos brotes epidémicos renombrados tuvieron lugar en el County Hospital de Los Ángeles en 1934; en Akureyri, Islandia, en 1948; en el Royal Free Hospital, Londres, en 1955; y en Incline Village, Nevada, en 1985. Aunque estos casos agrupados sugieren una causa ambiental o infecciosa común, no se ha identificado ninguna.

Las estimaciones de la prevalencia del síndrome de fatiga crónica han variado según la definición de caso y el método de estudio utilizados. La propia fatiga crónica es un síntoma frecuente, que se presenta hasta en 20% de los pacientes que acuden a consulta de medicina general; el síndrome de fatiga crónica es mucho menos frecuente. En estudios basados en comunidades se estimó que entre 100 y 300 personas por 100 000 habitantes en Estados Unidos cumplían los criterios actuales de la definición de caso de los Centers for Disease Control and Prevention.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

Los diversos nombres que se han asignado a este síndrome reflejan las hipótesis, tan numerosas como controvertidas, sobre su etiología. En el intento de comprender este trastorno subyacen varios aspectos comunes: a menudo ocurre después de infección, está vinculado con perturbaciones inmunológicas y suele acompañar o incluso ser antecedido por síntomas neuropsicológicos, preocupación somática, depresión o ambos trastornos.

Muchos estudios realizados en los decenios de 1980 y 1990 intentaron vincular el CFS con la infección por virus de Epstein-Barr, un retrovirus o un enterovirus. En muchos sujetos con fatiga crónica hay aumento de los títulos de anticuerpos contra diversos virus. No se han confirmado las notificaciones de que en personas con CFS se pueden identificar específicamente antígenos y ácidos nucleicos de virus. En una investigación efectuada en Inglaterra no se detectó vínculo alguno entre infecciones agudas y fatiga prolongada ulterior. En un estudio se advirtió que no ocurrió fatiga crónica después de las típicas infecciones de vías respiratorias altas, pero sí en algunos individuos después de mononucleosis infecciosa. Por todo lo anterior, a pesar de que las infecciones víricas precedentes suelen vincularse con CFS, no se ha corroborado y es poco probable que haya una patogenia vírica directa.

En el CFS se han identificado cambios en innumerables parámetros inmunitarios de importancia funcional incierta. Se han descrito elevaciones pequeñas en los títulos de anticuerpos antinucleares, disminuciones en las subclases de inmunoglobulinas, deficiencias en la proliferación linfocítica activada por mitógenos, disminuciones en la actividad de los linfocitos citolíticos naturales, perturbaciones en la producción de citocinas y desplazamientos en los subgrupos de linfocitos. Ninguno de los signos inmunológicos aparece en todos los enfermos ni hay correlación con la intensidad del CFS. La comparación cuidadosa de gemelos monocigóticos no afectados no señaló diferencias inmunológicas sustantivas. En teoría, los síntomas de CFS podrían ser consecuencia de la producción excesiva de una citocina como la interleucina 1, que induce astenia y otros síntomas seudogripales. Sin embargo, no se cuenta con datos de gran peso que refuercen esta antigua hipótesis.

En algunos estudios, las personas con CFS tienen sensibilidad inusual a la basculación duradera a partir del decúbito dorsal (la persona en decúbito dorsal flexiona rápidamente la mitad superior del cuerpo hasta quedar en posición erecta), que culmina en hipotensión y síncope, lo que sugiere

alguna forma de disautonomía.

En algunos estudios comparativos de CFS se han identificado perturbaciones de la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, y hay algunos datos de normalización en personas después de que desaparece la fatiga. Las anormalidades neuroendocrinas podrían contribuir a la disminución de la energía y la depresión del ánimo.

Entre la mitad y las dos terceras partes de los pacientes presentan depresión leve o moderada. Gran parte de estos casos de depresión pueden ser reactivos, pero la prevalencia supera la observada en otras enfermedades crónicas. Algunos autores proponen que el síndrome de fatiga crónica es básicamente un trastorno psiquiátrico, y que las diferentes alteraciones neuroendocrinas e inmunológicas son secundarias a este trastorno.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones

En el caso típico, el síndrome de fatiga crónica surge de manera súbita en una persona previamente activa. Una enfermedad de tipo gripal o algún otro estrés agudo, por lo demás poco destacable, deja como secuela un agotamiento insoportable. Otros síntomas, como cefalea, dolor de garganta, ganglios linfáticos dolorosos, dolor muscular y articular, y episodios distérmicos frecuentes, inducen a creer que la infección persiste, por lo que el paciente acude al médico. Durante varias semanas, a pesar de los intentos iniciales de tranquilizar al paciente acerca de que nada serio ocurre, los síntomas persisten y se manifiestan otras características del síndrome, como alteración del sueño, dificultad para concentrarse y depresión (cuadro 370-1).

Dependiendo de los síntomas predominantes y de las creencias del paciente, es posible que consulte además a alergólogos, reumatólogos, especialistas en enfermedades infecciosas, psiquiatras, terapeutas ecológicos, homeópatas u otros profesionales, a menudo sin resultados satisfactorios. Una vez establecido el patrón de la enfermedad, los síntomas pueden fluctuar en alguna medida. Muchos pacientes informan que diversos síntomas están relacionados, que durante los períodos de mayor fatiga perciben un dolor más intenso y mayor dificultad para concentrarse. Los pacientes también afirman a menudo que el estrés físico o emocional excesivo exacerban sus síntomas.

La mayoría de los pacientes conservan la capacidad de continuar con sus obligaciones familiares, laborales o sociales. Primero se abandonan las actividades discrecionales. Algunos se sienten incapaces de realizar cualquier trabajo remunerado. Una minoría de pacientes requieren ayuda para las actividades de la vida diaria.

Con el tiempo, el aislamiento, una resignación patética y la frustración pueden marcar el curso prolongado de la enfermedad. Los pacientes pueden enojarse con los médicos por no conocer o resolver su problema. Por fortuna, el síndrome de fatiga crónica no parece progresar. Por el contrario, muchos pacientes experimentan mejoría gradual, y una minoría se recuperan totalmente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico

Para descartar otras causas de los síntomas se requieren anamnesis minuciosa, exploración física completa y empleo juicioso de pruebas de laboratorio. Las anormalidades notables orientan la balanza hacia otras entidades diagnósticas. Sin embargo, ningún estudio de laboratorio puede diagnosticar el problema ni medir su intensidad. En pocos casos son útiles las investigaciones costosas y complejas. No se han corroborado después de algunos estudios las afirmaciones tempranas de que la resonancia magnética o la tomografía computadorizada con emisión monofotónica identifiquen anormalidades en el encéfalo de personas con CFS. El dilema para el paciente y el médico es que el síndrome de fatiga crónica no tiene características patognomónicas, y continúa siendo una constelación de síntomas y un diagnóstico de exclusión. A menudo el paciente presenta manifestaciones que reúnen también criterios de otros trastornos subjetivos como fibromialgia o síndrome de colon irritable.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Una vez que se excluyen otras enfermedades, hay varios puntos por abordar en la asistencia a largo plazo de un paciente con fatiga crónica.

Debe informarse al paciente sobre su enfermedad y lo que realmente se sabe acerca de su patogenia; sus posibles consecuencias sobre las dimensiones física, psicológica y social de su vida; y su pronóstico. Los pacientes se sienten aliviados cuando sus quejas se toman en serio. Resulta apropiada una reevaluación periódica para identificar un posible proceso subyacente que se manifiesta tardíamente y tratar los problemas intercurrentes, que no deben despreciarse como otra queja subjetiva.

Muchos síntomas del síndrome de fatiga crónica responden al tratamiento. Los antiinflamatorios no esteroideos alivian la cefalea, el dolor difuso y la febrícula. La rinitis alérgica y la sinusitis son frecuentes; pueden ser útiles los antihistamínicos o los descongestivos. Aunque los pacientes a menudo muestran aversión a los diagnósticos psiquiátricos, la depresión es un síntoma destacado que, si está presente, debe tratarse. A veces es recomendable la valoración por un psiquiatra experto. Los antidepresivos no sedantes mejoran el estado de ánimo y la alteración del sueño, por lo que atenúan la fatiga en cierta medida. Incluso pequeñas mejorías en los síntomas pueden suponer una gran diferencia en el grado de autonomía del paciente así como en su capacidad para apreciar los placeres de la vida.

Deben darse consejos prácticos con respecto al modo de vida. Son frecuentes las alteraciones del sueño; el consumo de comidas pesadas con alcohol y cafeína por la noche puede dificultar el sueño, favoreciendo la fatiga. El reposo total ocasiona pérdida de la condición física y crea una autoimagen de invalidez, mientras que el ejercicio intenso puede agravar el agotamiento y hace que se evite por completo el ejercicio. Debe animarse al paciente a realizar un plan de acondicionamiento físico moderado y cuidadosamente graduado, lo que se ha demostrado que alivia los síntomas y potencia la tolerancia al ejercicio.

Los estudios terapéuticos comparativos han definido que tienen escaso o nulo valor en el CFS fármacos como aciclovir, fludrocortisona e inmunoglobulinas intravenosas, entre otros. Las dosis pequeñas de hidrocortisona producen beneficio modesto, pero pueden originar supresión suprarrenal. Circulan innumerables anécdotas en cuanto a otras terapias tradicionales y no tradicionales. Es importante orientar a los enfermos para que no emprendan modalidades

terapéuticas que puedan ser tóxicas, costosas o irracionales.

El médico debe alentar al paciente en sus intentos de recuperación. Estudios comparativos realizados en el Reino Unido, Australia y los Países Bajos indicaron que puede ser útil la terapia cognitiva-conductual; en esta estrategia se busca descartar creencias y miedos mal orientados en cuanto al CFS que contribuyan a la inactividad y la desesperación. En lo que toca al síndrome, al igual que otros muchos trastornos, conviene seguir una estrategia integral que incluya aspectos del bienestar físico, psicológico y social.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Alfari N, Buchwald D: Chronic fatigue syndrome: A review. Am J Psychiat 160:221, 2003

Cleare AJ et al: Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. J Clin Endocrinol Metab 86:3545, 2001 [PMID: 11502777]

Fukuda K et al: The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. Ann Intern Med 121:953, 1994 [PMID: 7978722]

Fulcher KY, White PD: Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. BMJ 314:1647, 1997 [PMID: 9180065]

Sharpe MC et al: Cognitive behaviour therapy for the chronic fatigue syndrome: A randomised controlled trial. BMJ 312:22, 1996 [PMID: 8555852]

Steele L et al: The epidemiology of chronic fatigue in San Francisco. Am J Med 105:83S, 1998

Whiting P et al: Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: A systematic review. JAMA 286:1360, 2001 [PMID: 11560542]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos mentales: introducción

Las enfermedades mentales son frecuentes en la práctica médica y sus manifestaciones iniciales pueden ser las de un trastorno primario o un cuadro coexistente. En Estados Unidos, la prevalencia de trastornos mentales o por consumo de enervantes es de 18.5%, con un coste por año de 148 000 millones de dólares, apenas un poco menor que los costes de las enfermedades cardiovasculares. Sólo 15% de todo este grupo de pacientes reciben tratamiento.

La cuarta edición revisada del *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM-IV-PC) para médicos familiares y generales incluye una sinopsis útil de las enfermedades mentales que más a menudo atiende el facultativo en su práctica de primer nivel. El sistema nosológico utilizado en la actualidad es multiaxil y evalúa la presencia o ausencia de un trastorno mental mayor (eje I), de un posible trastorno de la personalidad subyacente (eje II), de una enfermedad médica general (eje III) y de problemas psicosociales y del entorno (eje IV), así como una puntuación global del funcionamiento psicosocial general (eje V).

Los cambios a que se halla sometido el sistema de atención sanitaria actual subrayan la necesidad de que los médicos de atención primaria asuman la responsabilidad del diagnóstico y tratamiento iniciales de los trastornos mentales más frecuentes. Es importante que se realice un diagnóstico lo antes posible para asegurar que los pacientes accedan a los servicios médicos adecuados y optimizar el pronóstico clínico. Se han elaborado cuestionarios validados basados en el paciente, que indagan sistemáticamente la presencia de signos y síntomas vinculados con las entidades psiquiátricas más prevalentes y orientan al médico hacia una evaluación "más selectiva". Prime MD (y una forma de autocuestionamiento, PHQ) y el llamado Sympton-Driven Diagnostic System for Primary Care (SDDS-PC) son inventarios que se completan en 10 min y vinculan las respuestas del enfermo con los criterios diagnósticos formales en casos de trastornos de ansiedad, del ánimo, somatoformes y de la alimentación, y de abuso o dependencia de alcohol.

El médico que envía pacientes al psiquiatra debe conocer no sólo cuándo conviene hacerlo, sino también cómo hacerlo, ya que la concepción social y el estigma asociado a los trastornos mentales dificultan el proceso. Los médicos de atención primaria deben basar su consulta al psiquiatra en la presencia de los síntomas o signos de un trastorno mental, y no en la simple ausencia de razones físicas que justifiquen la sintomatología del paciente. El médico debe analizar con el paciente las razones por las que se indica la derivación o la consulta, y tranquilizarlo acerca de que continuará

prestándole los cuidados médicos y que trabajará en colaboración con el profesional de la salud mental. Está indicada la consulta o derivación a un psiquiatra cuando el médico general detecte síntomas de enfermedad psicótica, manía, depresión o ansiedad graves, síntomas de trastorno de estrés postraumático (*post-traumatic stress disorder*, PTSD), ideas tanto suicidas como homicidas, o ausencia de respuesta a un tratamiento de primera línea. → ***Los trastornos de la conducta alimentaria se tratan con amplitud en el capítulo 65.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de ansiedad

Los trastornos de ansiedad son las enfermedades psiquiátricas de mayor prevalencia en la población y se encuentran en 15 a 20% de los pacientes que acuden a las consultas médicas. La ansiedad, definida como una sensación subjetiva de inquietud, temor o aprensión, puede indicar un proceso psiquiátrico primario o formar parte de una enfermedad médica primaria, o ser una reacción a ésta. Los trastornos primarios de ansiedad se clasifican de acuerdo con su duración y evolución, y según la existencia y naturaleza de todos los factores desencadenantes.

En la evaluación del paciente ansioso, el médico debe establecer primero si la ansiedad precede o sigue a la enfermedad médica o si se debe a un efecto secundario de los medicamentos. Alrededor de la tercera parte de los pacientes que se presentan con ansiedad tienen una etiología médica de sus síntomas psiquiátricos, pero también puede haber un trastorno de ansiedad con síntomas somáticos en ausencia de una enfermedad médica identificable.

Trastorno de angustia

Manifestaciones clínicas

El trastorno de angustia (o trastorno de pánico) se define por la presencia de crisis recurrentes e impredecibles de angustia, que son episodios identificables de miedo y malestar intensos asociados a distintos síntomas físicos, como palpitaciones, sudor, temblor, sensación de ahogo, dolor torácico, mareo y temor a una desgracia inminente o a morir (cuadro 371-1). También son frecuentes parestesias, molestias digestivas y sensación de irrealidad. Entre los criterios diagnósticos también se exige como mínimo un mes de preocupación o interés por los ataques o un cambio en el comportamiento vinculado con ellos. La prevalencia de por vida del trastorno de angustia es de 1 a 3%. Los ataques de angustia comienzan de modo repentino, se manifiestan en término de 10 min y por lo regular muestran resolución en el lapso de 1 h, y aparecen inesperadamente. La frecuencia y la intensidad de los ataques varía, y va desde una vez por semana hasta un cúmulo de ellos separado por meses de bienestar. El primer ataque por lo común acaece fuera del hogar y comienza típicamente en el final de la adolescencia o el comienzo de la vida adulta. Con el tiempo, algunas personas desarrollan ansiedad de anticipación, que desemboca en miedo generalizado que les obliga a evitar un número progresivamente creciente de lugares o situaciones que pueden provocar el episodio. La *agorafobia*, que suele aparecer en los pacientes con trastorno de angustia, es un miedo irracional adquirido a hallarse en un lugar en el que uno puede sentirse atrapado o ser

incapaz de escapar (cuadro 371-2). Típicamente, hace que los pacientes limiten cada vez más sus actividades y, en un sentido literal, su geografía. A menudo los pacientes sienten vergüenza por no poder abandonar la casa y depender de la compañía de terceros para salir a la calle; no es raro que el diagnóstico pase inadvertido si el médico omite hacer un interrogatorio directo.

Cuadro 371-1. Criterios diagnósticos de la crisis de angustia

Período bien delimitado de miedo intenso o malestar, durante el cual al menos cuatro de los síntomas siguientes aparecieron bruscamente y alcanzaron su punto crítico en un plazo de 10 min:
1. Palpitaciones, taquicardia o sensación de que el corazón se sale del pecho
2. Sudación
3. Temblor o sacudidas
4. Sensación de ahogo o de asfixia
5. Sofocación
6. Dolor o malestar torácicos
7. Náuseas o malestar abdominales
8. Sensación de mareo, inestabilidad, vértigo o pérdida de la conciencia
9. Desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (sensación de estar separado de uno mismo)
10. Miedo a perder el control o volverse loco
11. Miedo a morir
12. Parestesias (cosquilleo, entumecimiento)
13. Escalofríos o bochornos

Reproducido con permiso. DSM-IV-TR: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Texto revisado. © Masson S.A, Barcelona 2002.

Cuadro 371-2. Criterios diagnósticos de agorafobia

1. Ansiedad al encontrarse en lugares o situaciones de los que puede ser difícil (o embarazoso) escapar, o en los que no es fácil conseguir ayuda en caso de sufrir una crisis de angustia o síntomas similares a la angustia de manera inesperada o a causa de la situación. Los temores agorafóbicos típicos comprenden un conjunto característico de situaciones entre las que se incluyen estar solo y lejos del hogar, hallarse en medio de una multitud o en una fila, estar sobre un puente, y viajar en autobús, tren o automóvil.
2. Estas situaciones se evitan (p. ej., restricción de los desplazamientos), se soportan con gran angustia o con temor a sufrir una crisis de angustia o síntomas afines, o requieren la presencia de un conocido para tolerarlas.

3. La ansiedad o la evitación fóbica no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental, como una fobia social (p. ej., evitación limitada a los acontecimientos sociales por miedo a pasar vergüenza), una fobia específica (p. ej., evitación limitada a una situación especial, como subir en ascensor), un trastorno obsesivo-compulsivo (p. ej., evitación de todo lo que pueda ensuciar en el caso de una persona con ideas obsesivas de contaminación), un trastorno de estrés postraumático (p. ej., evitación de estímulos asociados a un agente que causa estrés intenso) o un trastorno de ansiedad por separación (p. ej., evitación de abandonar el hogar o la familia).

Reproducido con permiso. DSM-IV-TR: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Texto revisado. © Masson S.A, Barcelona 2002.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico del trastorno de angustia se hace después de descartar la etiología orgánica de las crisis. Son muchos los procesos cardiovasculares, respiratorios, endocrinos y neurológicos en los que la ansiedad es el síntoma principal. Los pacientes con trastorno de angustia verdadero a menudo prestan atención a un componente específico, marginando a los demás. Por ejemplo, 20% de los pacientes con síncope como síntoma clínico principal sufren un trastorno primario del estado de ánimo, de ansiedad o por abuso de sustancias, y el más frecuente de ellos es el trastorno de angustia. El diagnóstico diferencial del trastorno de angustia se complica por la frecuente existencia de comorbilidad psiquiátrica, sobre todo el abuso de alcohol y de benzodiazepinas, que los pacientes pueden utilizar como forma de automedicación. El 75% de los pacientes con un trastorno de angustia satisfacen también los criterios de depresión mayor en algún momento de su enfermedad.

Cuando los antecedentes son inespecíficos, la exploración física y las pruebas analíticas orientadas permiten descartar los estados de ansiedad de causa orgánica, como los debidos a feocromocitoma, tirotoxicosis o hipoglucemia. El electrocardiograma (ECG) y el ecocardiograma permiten identificar los procesos cardiovasculares que se asocian a la angustia, como la taquicardia auricular paroxística y el prolapso de la válvula mitral. En dos estudios, el trastorno de angustia fue el diagnóstico principal en 43% de los pacientes con dolor torácico que tenían angiografías normales, y se encontró en 9% de todos los pacientes ambulatorios remitidos para exploración cardíaca. Este trastorno se diagnostica también en muchos pacientes remitidos para pruebas funcionales respiratorias o con síntomas de síndrome de colon irritable.

Etiología y fisiopatología

La etiología del trastorno de angustia se desconoce, pero parecen confluir factores como predisposición genética, alteración de la respuesta vegetativa y aprendizaje social. El trastorno de angustia muestra agregación familiar; es concordante en 30 a 45% de los gemelos monocigotos, y mediante pruebas de detección en el genoma se han identificado loci de riesgo probables en 1q, 7p15, 10q, 11p y 13q. Los ataques agudos de angustia al parecer guardan relación con mayores descargas noradrenérgicas en el *locus coeruleus*. El goteo intravenoso de lactato sódico desencadena un ataque en 66% de los sujetos con el trastorno de angustia, y tienen el mismo

efecto la yohimbina (un antiadrenérgico α_2), el tetrapéptido de colecistocinina (*cholecystokinin tetrapeptide*, CCK-4) y la inhalación de dióxido de carbono. Se ha planteado la hipótesis de que cada uno de los estímulos mencionados activa una vía en que participan neuronas noradrenérgicas en el *locus coeruleus* y neuronas serotoninérgicas en el rafe dorsal. Los agentes que bloquean la recaptación de serotonina pueden evitar los ataques. Se ha planteado la teoría de que los sujetos con trastorno de angustia tienen mayor sensibilidad a los síntomas somáticos, lo cual induce "crisis de activación" encefálica cada vez más intensas y así se desencadena el ataque de angustia. Sobre tal base, las intervenciones terapéuticas entrañan modificar la interpretación cognitiva que hace el paciente de las experiencias ansiógenas y prevenir el propio ataque.

Tratamiento

Los objetivos alcanzables del tratamiento consisten en reducir la frecuencia de las crisis de angustia y amortiguar su intensidad. La pieza fundamental del tratamiento farmacológico son los antidepresivos (cuadros 371-3, 371-4, y 371-5). Los antidepresivos tricíclicos (*tricyclic antidepressants*, TCA) imipramina y clomipramina resultan beneficiosos en 75 a 90% de los pacientes. Al principio se administran dosis bajas (p. ej., 10 a 25 mg/ día) para evitar el posible aumento de la ansiedad asociado a las mayores concentraciones de monoaminas. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) son igualmente eficaces y carecen de los efectos indeseables de los TCA. Las dosis iniciales de SSRI deben ser entre la tercera parte y la mitad de la dosis antidepresiva habitual (p. ej., 5 a 10 mg de fluoxetina, 25 a 50 mg de sertralina, 10 mg de paroxetina). Los inhibidores de la monoaminooxidasa (*monoamine oxidase inhibitors*, MAOI) son también eficaces y pueden ser especialmente beneficiosos en los pacientes que tienen manifestaciones comórbidas de depresión atípica (p. ej., hipersomnio y ganancia de peso). Sin embargo, el insomnio y la hipotensión ortostática que producen, junto a la necesidad de seguir una dieta baja en tiramina (evitando el queso y el vino), limitan su utilización. Los antidepresivos suelen tardar entre dos y seis semanas en producir su efecto, y las dosis deben ajustarse a la respuesta clínica.

Cuadro 371-3. Antidepresivos

Nombre	Dosis diaria usual en mg	Reacciones adversas	Comentarios
SSRI			
Fluoxetina (Prozac)	10-80	Cefalea, náusea y otros efectos en vías GI; inquietud; insomnios; disfunción sexual; puede afectar los valores plasmáticos de otros fármacos (excepto sertralina); en raras ocasiones hay acatisia. Actualización--> Precaución en niños y adolescentes por el	Basta una dosis diaria, por lo común en la mañana; la fluoxetina tiene vida media muy larga y es importante no combinarla con
Sertralina (Zoloft)	50-200		
Paroxetina (Paxil)	20-60		
Fluvoxamina (Fluvox)	100-300		
Citalopram (Celexa)	20-60		

Escitalopram (Lexapro)	10-30	posible aumento del riesgo de ideación suicida después de iniciar el tratamiento. <--Actualización	MAOI
Actualización--> Duloxetina (Cymbalta)	20-60 <--Actualización		
TCA			
Amitriptilina (Elavil)	150-300	Efectos anticolinérgicos (xerostomía, taquicardia, estreñimiento, retención de orina, visión borrosa); hiperhidrosis; temblores; hipotensión postural; retraso en la conducción cardíaca; sedación; incremento ponderal	Basta una dosis diaria, por lo común a la hora de acostarse; es posible medir los valores de casi todos los TCA en sangre; la sobredosis puede ser letal (dosis letal = 2 g); la nortriptilina es la mejor tolerada, especialmente por ancianos
Nortriptilina (Pamelor)	50-200		
Imipramina (Tofranil)	150-300		
Desipramina (Norpramin)	150-300		
Doxepina (Sinequan)	150-300		
Clomipramina (Anafranil)	150-300		
Inhibidores mixtos de la recaptación de noradrenalina y serotonina			
Venlafaxina (Effexor)	75-375	Náuseas; mareos, xerostomía; cefalalgias; hipertensión arterial; ansiedad e insomnio	Administración dos o tres veces al día (se cuenta con un preparado de liberación extendida); menor posibilidad de interacciones medicamentosas que con SSRI; contraindicada con MAOI
Mirtazapina (Remeron)	15-45	Somnolencia; incremento ponderal; rara vez neutropenia	Basta una dosis al día
Fármacos de acción mixta			

Bupropión (Wellbutrin)	250-450	Inquietud; congestión facial; convulsiones en sujetos en peligro de sufrirlas; anorexia; taquicardia; psicosis	Administración tres veces al día, pero se cuenta con preparados de liberación sostenida; menores efectos adversos en la función sexual que SSRI o TCA; puede ser útil en ADD del adulto
Trazodona (Desyrel)	200-600	Sedación; xerostomía; irritabilidad ventricular; hipotensión postural; en raras ocasiones priapismo	Útil en dosis pequeñas para dormir, por sus efectos sedantes, sin efectos adversos anticolinérgicos
Nefazodona (Serzone)	300-600	Sedación; cefalea; xerostomía; náuseas; estreñimiento	Basta una dosis al día; no tiene efecto en el sueño REM, a diferencia de otros antidepresivos
Amoxapina (Asendin)	200-600	Disfunción sexual	La sobredosificación puede ser letal; es posible que surjan EPS
MAOI			
Fenelzina (Nardil)	45-90	Insomnio; hipotensión; anorgasmia; incremento ponderal; crisis hipertensivas; reacciones a quesos con tiramina; reacciones letales con SSRI; reacciones graves con narcóticos	Puede ser más eficaz en sujetos con signos atípicos o depresión refractaria a tratamiento
Tranilcipromina (Parnate)	20-50		
Isocarboxazida (Marplan)	20-60		

Nota: ADD, trastorno de déficit de atención (*attention deficit disorder*); MAOI, inhibidor de monoaminooxidasa; REM, sueño de movimientos oculares rápidos; SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivos tricíclicos; EPS, síntomas extrapiramidales (*extrapyramidal symptoms*).

Cuadro 371-4. Tratamiento de los efectos secundarios de los antidepresivos

Síntomas	Comentarios y estrategias terapéuticas
Digestivos	
Náuseas, anorexia	Generalmente breves y proporcionales a las dosis; considerar una reducción transitoria de la dosis o administrar con las comidas o con antiácidos
Diarrea	Famotidina, 20-40 mg/día
Estreñimiento	Esperar tolerancia; intentar cambios de dieta, ablandadores de heces, ejercicio; evitar los laxantes
Disfunción sexual	Considerar la reducción de la dosis o las vacaciones terapéuticas
Anorgasmia-impotencia; trastorno de la eyaculación	Betanecol, 10-20 mg 2 h antes de la actividad, o ciproheptadina, 4-8 mg 2 h antes de la actividad, o bupropión, 100 mg dos veces al día, o amantadina, 100 mg 2-3 veces al día
Hipotensión ortostática	Tolerancia improbable; aumentar la ingesta de líquidos, ejercicios de piernas, usar medias elásticas; fludrocortisona, 0.025 mg/día
Anticolinérgicos	Esperar tolerancia
Sequedad de boca, ojos	Mantener una buena higiene oral; usar lágrimas artificiales; goma de mascar sin azúcar
Temblor, sacudidas	Los antiparkinsonianos no son eficaces; usar reducción de dosis-incremento lento; lorazepam, 0.5 mg dos veces al día, o propranolol, 10-20 mg dos veces al día
Insomnio	Programar las dosis por la mañana; trazodona, 50-100 mg al acostarse
Sedación	Cafeína; programar todas las dosis para la hora de acostarse; bupropión, 75-100 mg por la tarde
Cefalea	Evaluar alimentación, estrés, otros medicamentos; intentar la reducción de dosis; amitriptilina, 50 mg/día
Ganancia de peso	Reducir los carbohidratos; ejercicio; considerar fluoxetina
Pérdida del efecto terapéutico con el tiempo	Relacionada con tolerancia (?); aumentar la dosis o dar descansos terapéuticos; añadir amantadina, 100 mg dos veces al día, o buspirona, 10 mg tres veces al día, o pindolol, 2.5 mg dos veces al día

Cuadro 371-5. Posibles interacciones farmacológicas de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Agente	Efecto
Inhibidores de la monoaminooxidasa	Síndrome de serotonina: contraindicación absoluta
Agonistas serotoninérgicos, por ejemplo triptófano, fenfluramina	Posible síndrome de serotonina
Fármacos metabolizados por las isoenzimas de P450: tricíclicos, otros SSRI, antipsicóticos, bloqueadores beta, codeína, terfenadina, astemizol, triazolobenzodiazepinas, bloqueadores del canal del calcio	Lentificación del metabolismo con aumento de las concentraciones sanguíneas y toxicosis potencial: muerte posible por prolongación de QT con terfenadina o astemizol
Fármacos que se unen fuertemente a las proteínas del plasma, por ejemplo warfarina	Tendencia a la hemorragia por desplazamiento
Fármacos inhibidores del metabolismo de los SSRI por las isoenzimas P450, por ejemplo quinidina	Aumento de los efectos secundarios de los SSRI

Nota: SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

Al comienzo del tratamiento y de forma esporádica después, son útiles las benzodiazepinas para mejorar la ansiedad de anticipación y aliviar de inmediato los síntomas de angustia (cuadro 371-6). Así, el alprazolam, en dosis iniciales de 0.5 mg cuatro veces al día que pueden incrementarse hasta 4 mg/día en varias tomas, resulta eficaz, pero obliga a una estrecha vigilancia de los pacientes, ya que algunos presentan dependencia y comienzan a aumentar las dosis de esta medicación. El clonazepam, en una dosis de mantenimiento final de 2 a 4 mg/día, es igualmente útil; su vida media más larga permite administrarlo dos veces al día y parece que las probabilidades de dependencia son menores.

Cuadro 371-6. Ansiolíticos

Nombre	Dosis oral equivalente, mg	Comienzo de la acción	Vida media, horas	Comentarios
Benzodiazepinas				
Diazepam (Valium)	5	Rápido	20-70	Metabolitos activos; bastante sedante
Flurazepam (Dalmane)	15	Rápido	30-100	El flurazepam es un profármaco; los metabolitos son activos; bastante sedante
Triazolam (Halcion)	0.25	Intermedio	1.5-5	Sin metabolitos activos; puede inducir confusión y delirio, especialmente en ancianos

Lorazepam (Ativan)	1	Intermedio	10-20	Sin metabolitos activos; conjugación hepática directa con glucurónido; bastante sedante
Alprazolam (Xanax)	0.5	Intermedio	12-15	Metabolitos activos; no demasiado sedante; puede poseer actividad antidepresiva y antiangustia específica; aparición fácil de tolerancia y dependencia
Clordiazepóxido (Librium)	10	Intermedio	5-30	Metabolitos activos; moderadamente sedante
Oxazepam (Serax)	15	Lento	5-15	Sin metabolitos activos; conjugación directa con glucurónido; no demasiado sedante
Temazepam (Restoril)	15	Lento	9-12	Sin metabolitos activos; moderadamente sedante
Clonazepam (Klonopin)	0.5	Lento	18-50	Sin metabolitos activos; moderadamente sedante
No benzodiazepínicos				
Buspirona (BuSpar)	7.5	2 semanas	2-3	Metabolitos activos; dosificación 3 veces al día; dosis diaria habitual 10 a 20 mg tres veces al día; no sedante; sin efectos aditivos con alcohol; útil para la agitación en dementes o traumatizados cerebrales

La intervención psicoterápica temprana y la orientación destinada a controlar los síntomas y desterrarlos mejora la eficacia de la farmacoterapia. Es posible enseñar a los enfermos técnicas de respiración, señalarles los cambios fisiológicos que se suceden con la angustia y enseñarles a

exponerse voluntariamente a los hechos desencadenantes en un programa terapéutico que abarca 12 a 15 sesiones. Son componentes importantes de un tratamiento satisfactorio las asignaciones de tareas en el hogar y la vigilancia del cumplimiento de las órdenes terapéuticas. Una vez lograda una respuesta satisfactoria, habrá que continuar la administración de fármacos durante uno o dos años, para evitar recidivas. Los datos de estudios comparativos indican un índice de buenos resultados de 75 a 85%, aunque es un poco menor la posibilidad de que se obtenga la remisión completa.

Trastorno de ansiedad generalizada

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (*generalized anxiety disorder*, GAD) tienen una preocupación persistente, excesiva o no realista asociada a otros signos y síntomas que, en general, consisten en tensión muscular, dificultad para concentrarse, hiperreactividad del sistema nervioso autónomo, sensación de estar "al límite" o inquietud e insomnio (cuadro 371-7). El trastorno suele comenzar antes de los 20 años, y pueden encontrarse antecedentes de miedos infantiles e inhibición social. La prevalencia de por vida del GAD es de 5 a 6%; el peligro es mayor en parientes de primer grado de personas con la entidad diagnóstica. Como dato interesante, estudios de familias indican que el GAD y el trastorno de angustia se segregan de manera independiente. Más de 80% de los pacientes con GAD y trastorno de angustia sufren también depresión mayor, distimia o fobia social. Es frecuente el consumo de sustancias, en especial de alcohol, sedantes-hipnóticos o ambos. Estos pacientes admiten fácilmente que se preocupan en exceso por temas nimios, con grave repercusión para su vida cotidiana; sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre en el trastorno por angustia, no suelen referir síntomas vegetativos, como sensación de ahogo, palpitaciones o taquicardia.

Cuadro 371-7. Criterios diagnósticos del trastorno de ansiedad generalizada

A. Ansiedad y preocupación excesivas (expectación aprensiva) que ocurren la mayor parte de los días durante un período de al menos 6 meses, en relación con ciertas actividades o acontecimientos (como el rendimiento laboral o escolar).
B. El paciente encuentra difícil controlar la preocupación.
C. La ansiedad y la preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (y algunos de estos síntomas se hallan presentes la mayor parte de los días durante un período de 6 meses): 1) inquietud o sensación de estar atrapado o al límite; 2) fatigabilidad excesiva; 3) dificultad para concentrarse o la mente se queda en blanco; 4) irritabilidad; 5) tensión muscular; 6) alteraciones del sueño (dificultades para conciliar el sueño o permanecer dormido, sueño inquieto no reparador).

D. El foco de la ansiedad y preocupación no se limita a las características de un trastorno del eje I; por ejemplo, la ansiedad y la preocupación no se refieren a sufrir una crisis de angustia (como en el trastorno de angustia), a sentirse avergonzado en público (como en la fobia social), al contagio (como en el trastorno obsesivo-compulsivo), a estar lejos del hogar o de la familia (como en el trastorno de ansiedad por separación), a engordar (como en la anorexia nerviosa), a tener múltiples problemas físicos (como en el trastorno de somatización) o a sufrir una enfermedad grave (como en la hipocondría) y la ansiedad y la preocupación no ocurren exclusivamente durante un trastorno de estrés postraumático.
E. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos causan malestar físico importante o deterioran el desempeño social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
F. La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., toxicomanía, tratamiento medicamentoso) ni a una enfermedad orgánica generalizada (p. ej., hipertiroidismo) ni se produce exclusivamente durante un trastorno del estado de ánimo, un trastorno psicótico o un trastorno generalizado del desarrollo.

Reproducido con permiso. DSM-IV-TR: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Texto revisado. © Masson S.A, Barcelona 2002.

Etiología y fisiopatología

Los estudios experimentales de la ansiedad hacen pensar que los agentes ansiógenos comparten la propiedad de alterar la unión de las benzodiazepinas al complejo receptor del ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, $GABA)_A$/canal iónico de cloruro. Se piensa que las benzodiazepinas se unen a dos lugares receptores de $GABA_A$ diferentes: el tipo I, con amplia distribución neuroanatómica, y el tipo II, concentrado en hipocampo, cuerpo estriado y neocorteza. Los efectos antiansiedad (ansiolíticos) de las distintas benzodiazepinas así como los efectos secundarios como sedación y dificultades de memoria están influidos por su unión relativa a los lugares receptores tipo I y tipo II. Parece que también la serotonina [5-hidroxitriptamina (5HT)] participa en la ansiedad. La buspirona, un agonista parcial del receptor de $5HT_{1A}$, y algunos antagonistas de los receptores de $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$ (p. ej., nefazodona) pueden tener efectos beneficiosos.

Tratamiento

En el tratamiento del GAD, la combinación de intervenciones farmacológica y psicoterapéutica es la más eficaz, aunque rara vez se consigue un alivio completo de los síntomas. Suele estar indicado un ciclo breve de benzodiazepinas, preferiblemente lorazepam, oxazepam o temazepam (los dos primeros se metabolizan por conjugación más que por oxidación y, por tanto, no se acumulan en caso de afección hepática). Su administración debe iniciarse con la menor dosis posible y según las necesidades. Existen diferencias entre la potencia en miligramos por kilogramo, la vida media, la liposolubilidad, las rutas metabólicas y la presencia de metabolitos activos entre las distintas benzodiazepinas. Los compuestos liposolubles que se absorben con rapidez, como el diazepam, tienen un comienzo rápido de acción y mayor potencial de abuso. En general, las benzodiazepinas no deben prescribirse durante más de cuatro a seis semanas, debido a la aparición de tolerancia y el riesgo de abuso y de dependencia. Es importante advertir a los pacientes que el uso

concomitante de alcohol o de otros fármacos sedantes puede dar lugar a neurotoxicidad y dificultar su capacidad funcional. Son elementos esenciales de la terapéutica un planteamiento optimista que anime al paciente a clarificar los desencadenantes ambientales, a anticipar sus reacciones y a planificar estrategias de respuesta eficaces.

Los efectos indeseables de las benzodiazepinas suelen ser paralelos a sus respectivas vidas medias. Los agentes de acción más prolongada, como diazepam, clorodiazepóxido, flurazepam y clonazepam, tienden a producir acumulación de metabolitos activos, con sedación, alteración cognitiva y decremento del rendimiento psicomotor. Los agentes de acción más breve, como alprazolam y oxazepam, pueden dar lugar a ansiedad diurna y a insomnio matutino precoz, y provocar ansiedad e insomnio de rebote cuando se interrumpen. Si bien los pacientes presentan tolerancia a los efectos sedantes de las benzodiazepinas, es menos probable que se habitúen a los efectos secundarios de tipo psicomotor. La retirada de las benzodiazepinas de acción más prolongada puede llevarse a cabo mediante el descenso progresivo y gradual de la dosis (10% cada una o dos semanas) a lo largo de seis a 12 semanas. La interrupción es más difícil en los pacientes que han recibido fármacos de acción breve; a veces, para lograrla es preciso cambiar a otra benzodiazepina de acción larga o usar medicación coadyuvante, como un antiadrenérgico beta o carbamazepina, antes de intentar la suspensión de la benzodiazepina. Las reacciones de supresión o abstinencia varían en cuanto a su gravedad y duración, y comprenden depresión, ansiedad, delirio, somnolencia, diaforesis, acúfenos, hiperreactividad del sistema nervioso autónomo, movimientos neuromusculares anómalos y, en raras ocasiones, convulsiones.

La buspirona es un ansiolítico no benzodiazepínico. No tiene efecto sedante, no induce tolerancia ni dependencia, no interactúa con el receptor de benzodiazepinas ni con el alcohol, y carece de potencial de desinhibición o abuso. Sin embargo, su efecto sólo aparece después de varias semanas y precisa tres dosis diarias. No es probable que los pacientes con respuesta previa a las benzodiazepinas consideren que este fármaco es tan eficaz como aquéllas, pero los que han sufrido traumatismos craneoencefálicos o tienen demencia suelen responder bien a este agente.

La administración de benzodiazepinas a los pacientes geriátricos requiere precauciones especiales. Es posible que estos pacientes presenten mayor absorción del fármaco; menores metabolismo hepático, unión a proteínas y excreción renal; y aumento del volumen de distribución. Todo ello, junto con la probable prescripción de otros medicamentos y la patología asociada, tiende a incrementar en grado impresionante la probabilidad de toxicosis. El déficit psicomotor yatrógeno puede causar caídas y fracturas, estados confusionales o accidentes de tránsito. Cuando se emplean estos agentes, las dosis iniciales deben ser lo más bajas que se pueda y los resultados deben ser vigilados estrechamente. Las benzodiazepinas están contraindicadas en el embarazo y la lactancia.

Los anticonvulsivos con propiedades GABAérgicas pueden ser eficaces también contra la ansiedad. Fármacos como gabapentina, oxcarbazepina, tiagabina, pregabalina y divalproex han producido algún beneficio en diversos síndromes vinculados con la ansiedad. Los agentes que de modo

selectivo actúan en los subtipos de receptores de $GABA_A$ están en fase de síntesis y estudio; se espera que no tendrán las propiedades sedantes, amnésicas y adictivas de las benzodiazepinas.

Trastornos fóbicos

Manifestaciones clínicas

La característica fundamental de los trastornos fóbicos es un miedo intenso y persistente a ciertos objetos o situaciones, de modo que la exposición a ellos provoca una reacción de ansiedad inmediata. El paciente evita el estímulo fóbico y esta evitación suele deteriorar su funcionamiento profesional o social. Las crisis de angustia pueden ser desencadenadas por el estímulo fóbico o aparecer espontáneamente. Al contrario de los pacientes con otras formas de trastornos de ansiedad, los que sufren fobias desarrollan ansiedad sólo en situaciones específicas. Las fobias más frecuentes son el miedo a los espacios cerrados (claustrofobia), a la sangre o a viajar en aeronaves. La fobia social se caracteriza por un miedo específico a situaciones sociales o a actividades ("ansiedad de actuación") en que la persona se ve expuesta a desconocidos, o a su posible examen o evaluación por terceros. Como ejemplos pueden citarse mantener una conversación en una fiesta, usar baños públicos o conocer extraños. En cada caso, el afectado sabe que el miedo que experimenta es irracional y exagerado, dadas las circunstancias. El contenido específico de cada fobia puede variar según el sexo, el origen étnico o los límites culturales.

Los trastornos fóbicos son frecuentes y afectan alrededor de 10% de la población. Los criterios completos para el diagnóstico por lo común son satisfechos primeramente en la etapa inicial de la vida adulta, pero es frecuente que desde su niñez temprana el sujeto evite en su conducta situaciones u objetos no familiares.

En un estudio de gemelas, se observó que los índices de concordancia en entidades como agorafobia, fobias sociales y fobia a animales eran de 23% para las gemelas monocigotas y 15% para las dicigotas. En un estudio del condicionamiento al miedo en gemelos, un modelo para la adquisición de fobias demostró una heredabilidad de 35 a 45%, y el rastreo de ligamiento en el genoma ha identificado un locus de riesgo en el cromosoma 14, en una región a la cual antes se había vinculado con el miedo en un modelo murino. Estudios de condicionamiento al miedo en animales ha señalado que el procesamiento del estímulo del miedo se hace a través del núcleo lateral de la amígdala, que se extiende por el núcleo central y que envía proyecciones a la región gris periacueductal y a las zonas lateral y paraventricular del hipotálamo.

Tratamiento

Los antiadrenérgicos beta (p. ej., propranolol, 20 a 40 mg vía oral 2 h antes del acontecimiento) resultan especialmente eficaces en la "ansiedad de actuación" (aunque no en la fobia social general) y parecen lograr sus efectos previniendo la aparición de las manifestaciones periféricas de la ansiedad, como son sudor, taquicardia, palpitaciones y temblor. Los MAOI alivian la fobia social independientemente de su actividad antidepresiva y parece que los SSRI son igualmente eficaces. Las benzodiazepinas pueden ser útiles para reducir la conducta de evitación temerosa, pero el

carácter crónico de estos trastornos fóbicos limita su administración.

La psicoterapia centrada en la conducta es un componente importante del tratamiento, ya que cuando sólo se utilizan fármacos suele haber elevadas tasas de recaída. Las estrategias cognitivo-conductuales son la clave del tratamiento; están basadas en el hecho de que la perpetuación de las fobias se debe en gran medida a las percepciones e interpretaciones distorsionadas de los estímulos causantes del miedo. Las sesiones de terapia individual y de grupo enseñan al afectado a identificar los pensamientos negativos específicos asociados a la situación productora de ansiedad y lo ayudan a reducir su temor a perder el control. En la terapia de desensibilización, se establecen jerarquías de situaciones temidas y se anima al paciente a buscar y dominar la exposición gradual a los estímulos provocadores de ansiedad.

Los pacientes con fobia social en especial tienen una elevada incidencia de consumo de alcohol, así como de otros trastornos psiquiátricos (p. ej., de la conducta alimentaria), por lo que debe intervenirse sobre cada uno de ellos para poder lograr el alivio de la ansiedad.

Trastornos de estrés

Manifestaciones clínicas

Los pacientes pueden presentar ansiedad después de la exposición a acontecimientos traumáticos extremos, como la amenaza de muerte a uno mismo, o la lesión o la muerte de una persona querida. La reacción puede producirse poco después de la exposición (*trastorno de estrés agudo*) o más tarde y en forma de episodios recidivantes (PTSD) (cuadro 371-8). En ambos síndromes, la persona experimenta síntomas asociados de distanciamiento y pérdida de la reactividad emocional. El paciente puede sentirse despersonalizado e incapaz de recordar los aspectos específicos de la experiencia traumática, pero típicamente la experimenta de nuevo mediante pensamientos intrusivos, sueños o escenas retrospectivas, especialmente ante estímulos que le recuerdan el episodio. En consecuencia, estos pacientes tienden a evitar los estímulos que precipitan el recuerdo del acontecimiento traumático y presentan un aumento de las respuestas de vigilancia, alerta y sobresalto. Los pacientes con trastornos de estrés tienen mayor riesgo de presentar otros trastornos de ansiedad, del estado de ánimo o asociados a sustancias psicoactivas (en especial alcohol). Entre 5 y 10% de todos los estadounidenses satisfacen todos los criterios del trastorno de estrés postraumático en algún momento de su vida, con probabilidad mayor en las mujeres que en los varones.

Cuadro 371-8. Criterios diagnósticos del trastorno de estrés postraumático

A. La persona ha vivido un acontecimiento traumático en el que se dieron al menos dos de las circunstancias siguientes:
1. La persona vivió, contempló o se enfrentó a uno o más acontecimientos que implicaron una amenaza real o probable para la propia vida o la integridad física propia o de otros
2. La respuesta de la persona consistió en temor intenso, desamparo u horror
B. El acontecimiento traumático se reexperimenta persistentemente de una (o más) de las formas siguientes:
1. Recuerdos recurrentes e intrusivos del acontecimiento, incluyendo imágenes, pensamientos o percepciones
2. Sueños angustiosos recurrentes sobre el acontecimiento
3. Conductas o sentimientos que aparecen como si el acontecimiento traumático estuviera teniendo lugar de nuevo (incluye sensación de revivir la experiencia, ilusiones, alucinaciones y episodios de recuerdo disociativo, comprendidos los que ocurren al despertar o en estados de intoxicación)
4. Malestar psicológico intenso ante la posibilidad de exposición a claves interiores o exteriores que simbolizan o recuerdan algún aspecto del acontecimiento traumático
5. Reactividad fisiológica ante la exposición a claves interiores o exteriores que simbolizan o recuerdan algún aspecto del acontecimiento traumático
C. Evitación persistente de los estímulos asociados al acontecimiento traumático y embotamiento de la capacidad general de respuesta (no existente antes del acontecimiento traumático), puesta de manifiesto por tres o más de los siguientes:
1. Esfuerzos para evitar los pensamientos, sensaciones o conversaciones asociados al acontecimiento traumático
2. Esfuerzos para evitar las actividades, lugares o personas que hacen recordar el acontecimiento traumático
3. Incapacidad de recordar algún aspecto importante del acontecimiento traumático
4. Disminución marcada del interés en las actividades significativas
5. Sensación de distanciamiento o extrañamiento respecto a los demás
6. Restricción del afecto (p. ej., incapacidad de amar)
7. Sensación de acortamiento del futuro (p. ej., no espera realizar una carrera, casarse, tener hijos o llegar a la vejez)
D. Síntomas persistentes de aumento de la activación (ausentes antes del acontecimiento traumático), indicados por dos (o más) de los siguientes:
1. Dificultad para conciliar o mantener el sueño
2. Irritabilidad o explosiones de ira
3. Dificultad para concentrarse
4. Hipervigilancia
5. Respuesta de sobresalto exagerada
E. Duración de la alteración (síntomas de los criterios B, C y D) superior a un mes

F. La alteración produce sufrimiento clínico significativo o deteriora el funcionamiento social, laboral o de otras áreas importantes de la relación

Reproducido con permiso. DSM-IV-TR: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Texto revisado. © Masson S.A, Barcelona 2002.

Los factores de riesgo para la aparición de PTSD son antecedentes psiquiátricos y rasgos neuróticos acusados de la personalidad y extroversión. Los estudios en gemelos indican una influencia sustancial de mecanismos genéticos en todos los síntomas vinculados con PTSD y hay menos pruebas de un efecto del entorno.

Etiología y fisiopatología

Se ha planteado la hipótesis de que en el PTSD ocurre la liberación excesiva de noradrenalina del *locus coeruleus* en respuesta a estrés, y mayor actividad noradrenérgica en los sitios de proyección en el hipocampo y la amígdala. En teoría, dichos cambios facilitarían la codificación de recuerdos basados en miedos. En el PTSD surgen respuestas simpáticas más intensas a estímulos vinculados con un hecho traumático, aunque están embotadas las respuestas hipofisarias-suprarenales.

Tratamiento

Las reacciones agudas de estrés por lo común ceden por sí solas, y de manera típica el tratamiento entraña el uso breve de benzodiazepinas, así como psicoterapia de apoyo y expresión. Sin embargo, la naturaleza crónica y recurrente del PTSD obliga a seguir una estrategia más compleja que utilice farmacoterapia y terapia conductual. El PTSD guarda relación íntima con síntomas de disociación peritraumática y la aparición de un trastorno agudo de estrés en el momento del trauma. Antidepresivos tricíclicos como imipramina y amitriptilina, el MAOI fenelzina, y los SSRI fluoxetina, sertralina, citalopram y paroxetina, aplacan la ansiedad, los síntomas de intrusión y las conductas de evitación, y también tiene ese efecto la prazosina (un antagonista α_1). La trazodona es un antidepresivo sedante que se usa para combatir el insomnio (50 a 150 mg al acostarse). Con carbamazepina, ácido valproico y alprazolam se ha obtenido de manera independiente mejoría en investigaciones no comparativas. Las estrategias psicoterápicas contra el PTSD permiten al paciente superar comportamientos de evitación y desmoralización y controlar el temor de que reaparezcan los traumas; las terapias que alientan al paciente a "desmembrar" los comportamientos de evitación por medio de los intentos graduales de enfocarse en la experiencia del hecho traumático son los más eficaces.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Manifestaciones clínicas

El trastorno obsesivo-compulsivo (*obsessive-compulsive disorder*, OCD) se caracteriza por ideas obsesivas y comportamientos compulsivos que obstaculizan la función de la persona en sus labores cotidianas. Es frecuente que el sujeto tema a la contaminación y los gérmenes, y que emprenda tareas como lavarse las manos, conductas de "recuento" y revisiones repetitivas de acciones como

la de haber cerrado la puerta con llave. Es variable el grado en que el trastorno interfiere en las actividades del individuo, pero en todos los casos las conductas obsesivo-compulsivas consumen más de 1 h/día y el sujeto las emprende para aplacar la ansiedad desencadenada por el temor central. Los individuos suelen ocultar sus síntomas, más a menudo porque sienten turbación y vergüenza por el contenido de sus ideas o la naturaleza de sus actos. Los médicos deben plantear preguntas específicas en cuanto a ideas y comportamiento recurrentes, en particular si existen indicios físicos como irritación o enrojecimiento de las manos o zonas aisladas de alopecia (por la tricotilomanía repetitiva). Es frecuente que coexistan otros trastornos, más a menudo depresión, otros trastornos de ansiedad, problemas con la alimentación y tics. El OCD tiene prevalencia de por vida de 2 a 3% a nivel mundial. Suele comenzar de manera gradual, a principios de la vida adulta, pero no es raro que el problema se inicie en la niñez. Sigue una evolución en que aparece y desaparece, pero en algunos casos muestra un deterioro implacable en las funciones psicosociales.

Etiología y fisiopatología

Los datos de estudios en gemelos sugieren una contribución genética en el OCD. Los estudios de familias indican agregación con el trastorno de la Tourette. El OCD es más frecuente en varones y en primogénitos.

Se piensa que el asiento anatómico del comportamiento obsesivo-compulsivo abarca la corteza frontal orbitaria, el núcleo caudado y el globo pálido. El núcleo caudado al parecer participa en la adquisición y conservación de aprendizaje de hábitos y habilidades, y las intervenciones con las que se obtienen buenos resultados para aplacar los comportamientos obsesivo-compulsivos también disminuyen la actividad metabólica medida en dicho núcleo.

Tratamiento

En Estados Unidos se ha aprobado el uso de clomipramina, fluoxetina y fluvoxamina para tratar el OCD. La primera es un antidepresivo tricíclico que con frecuencia resulta poco tolerado por sus efectos adversos anticolinérgicos y sedantes en las dosis necesarias para combatir la enfermedad (150 a 250 mg/día). Su eficacia en el OCD es independiente de su actividad antidepresiva. Se ha observado que 40 a 60 mg de fluoxetina al día y 100 a 300 mg de fluvoxamina al día tienen la misma eficacia que la clomipramina, y un perfil más benigno de reacciones adversas. Apenas 50 a 60% de las personas con OCD muestran mejoría adecuada con la sola farmacoterapia. En pacientes refractarios al tratamiento pudiera ser beneficiosa la adición de otros agentes serotoninérgicos como la buspirona o un neuroléptico o una benzodiazepina. Una vez alcanzada la respuesta terapéutica por lo común conviene que la terapia de sostén dure largo tiempo.

En muchas personas, sobre todo las que destinan mucho tiempo a sus compulsiones, la terapia conductual obtiene tan buenos resultados como la medicación. Las técnicas eficaces consisten en hacer que los pacientes aumenten progresivamente su exposición a las situaciones de estrés, que lleven un diario donde especifiquen los factores de estrés y que hagan "deberes" en casa para sustituir sus conductas compulsivas por nuevas actividades.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos del estado de ánimo

Los trastornos del estado de ánimo se caracterizan por deterioro de la regulación del estado de ánimo, del comportamiento y de la afectividad. Se clasifican en: 1) trastornos depresivos, 2) trastornos bipolares y 3) depresión asociada a una enfermedad médica o a abuso de alcohol o de otras sustancias (caps. 372, 373, and 374). Los trastornos depresivos difieren de los bipolares por la ausencia de episodios maníacos o hipomaníacos. La relación entre los síndromes depresivos puros y los trastornos bipolares no se conoce por completo; la depresión es más frecuente en las familias de los pacientes bipolares, pero no al revés. En el Global Burden of Disease Study realizado por la Organización Mundial de la Salud, la depresión mayor unipolar se colocó en el cuarto lugar en el porcentaje de años de vida ajustados a la incapacidad, y se calculó que pasará al segundo lugar en el año 2020. En Estados Unidos, la pérdida de la productividad que depende directamente de la depresión se ha estimado en 44 000 millones de dólares al año.

Depresión asociada a enfermedades médicas

La depresión que aparece en el contexto de una enfermedad orgánica es difícil de valorar. La sintomatología depresiva puede reflejar el estrés psicológico de afrontar la enfermedad, puede deberse al propio proceso de enfermedad o a la medicación administrada, o puede simplemente coexistir en el tiempo con el diagnóstico médico.

Prácticamente todos los tipos de *fármacos* contienen algún agente capaz de inducir depresión. Antihipertensivos, hipocolesterolemiantes y antiarrítmicos son disparadores comunes de síntomas depresivos. Entre los antihipertensivos, los que más tienden a producir un estado de ánimo deprimido son los antiadrenérgicos beta y, en menor grado, los antagonistas del calcio. Es preciso valorar la posibilidad de depresión yatrógena en los pacientes que toman glucocorticoides, antimicrobianos, analgésicos generalizados, antiparkinsonianos y anticonvulsivos. Para decidir si existe una relación causal entre el tratamiento farmacológico y el cambio del estado de ánimo del paciente, es preciso estudiar la cronología de los síntomas y, a veces, llevar a cabo incluso un ensayo empírico con un medicamento alternativo.

Se sabe que de 20 a 30% de los enfermos del corazón presentan un trastorno depresivo; un porcentaje mayor experimenta síntomas depresivos cuando se utilizan las escalas de autoinforme. Los síntomas de depresión surgen después de angina inestable, infarto del miocardio o trasplante del corazón, y entorpecen la rehabilitación. Se acompañan de índices mayores de mortalidad y

complicaciones médicas. Los individuos deprimidos suelen mostrar menor variabilidad de la frecuencia cardíaca (un índice que refleja la menor actividad en el sistema nervioso parasimpático), y se ha planteado que éste pudiera ser el mecanismo por el cual la depresión puede predisponer a las personas a arritmias ventriculares y con ello a un incremento de la morbilidad. Al parecer, la depresión también agrava el peligro de presentar cardiopatía coronaria; se ha dicho que una de las causas posibles es la mayor agregación plaquetaria inducida por serotonina. Los antidepresivos tricíclicos están contraindicados en personas con bloqueo de rama del haz de His y la taquicardia inducida por los antidepresivos constituye un punto adicional de preocupación en individuos en insuficiencia cardíaca congestiva. Los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina al parecer no inducen cambios EGC ni alteraciones en el corazón, y de este modo, constituyen fármacos razonables de primera línea para personas en peligro de mostrar complicaciones por los TCA. Sin embargo, los SSRI pueden interferir en el metabolismo de los anticoagulantes por el hígado y con ello prolongar o intensificar la anticoagulación.

En cancerosos, la prevalencia media de depresión es de 25%, pero tal problema surge en 40 a 50% de los individuos con cánceres del páncreas o la bucofaringe. La caquexia extrema que es frecuente en algunos cancerosos puede ser interpretada erróneamente como parte del conjunto sintomático de la depresión; sin embargo, persiste una prevalencia mayor de depresión en personas con cáncer pancreático, en comparación con las que tienen cáncer gástrico en etapa avanzada. Se ha demostrado que el inicio del uso de antidepresivos en los cancerosos mejora su modo de vida y su ánimo. Las estrategias psicoterápicas y en particular la terapia de grupo pudieran tener alguna influencia en ciclos breves de depresión, ansiedad y dolor y, se especula, en los índices de recidiva y de supervivencia a largo plazo.

La depresión aparece a menudo en individuos con *trastornos del sistema nervioso*, en particular los de tipo cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, demencias, esclerosis múltiple y lesión encefálica traumática. Se sabe que uno de cada cinco individuos con accidente cerebrovascular del hemisferio izquierdo que afecta la corteza frontolateral dorsal presenta depresión profunda. La depresión de comienzo tardío en personas que por lo demás son normales en sus funciones cognitivas agrava el peligro de que más adelante surja la enfermedad de Alzheimer. Los TCA y los SSRI son eficaces contra tales depresiones, y también lo son los estimulantes y, en algunos pacientes, los inhibidores de la monoaminooxidasa.

La prevalencia notificada de depresión en individuos con *diabetes mellitus* varía de 8 a 27%, y la profundidad de las alteraciones del ánimo guarda relación con el nivel de hiperglucemia y la presencia de complicaciones de la diabetes. El tratamiento de la depresión puede complicarse por el efecto de los antidepresivos en el control de la glucemia. Los MAOI pueden inducir hipoglucemia e incremento ponderal. Un posible efecto de los TCA es hiperglucemia y apetito irrefrenable por carbohidratos. Los SSRI, a semejanza de los MAOI, pueden disminuir el valor de glucosa plasmática en el ayuno, pero son más fáciles de utilizar y con frecuencia mejoran el cumplimiento de órdenes dietéticas y de farmacoterapia.

El *hipotiroidismo* se asocia a menudo con síntomas de depresión, sobre todo con estado de ánimo deprimido y alteración de la memoria. Los estados hipertiroideos también pueden dar lugar a estos cuadros, en especial en la población geriátrica. El restablecimiento de la función tiroidea normal suele ir acompañado de mejoría del estado de ánimo, pero a veces es necesario añadir un tratamiento antidepresivo. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico pueden sufrir asimismo síntomas de depresión y dificultades cognitivas que responden al tratamiento de sustitución tiroidea.

Se ha calculado que la prevalencia permanente de depresión en sujetos VIH-positivos va de 22 a 45%. La relación entre la depresión y el avance de la enfermedad es multifactorial y posiblemente abarque factores psicológicos y sociales, alteraciones en la función inmunitaria y enfermedades del sistema nervioso central. La infección por hepatitis C crónica también se acompaña de depresión y a veces empeora al administrar interferón alfa.

Algunos trastornos crónicos de origen desconocido, como el síndrome de fatiga crónica (cap. 370) y la fibromialgia (cap. 315), se relacionan fuertemente con la depresión y la ansiedad, y suelen beneficiarse en parte del uso de antidepresivos, por lo común en dosis menores de lo normal.

Trastornos depresivos

Manifestaciones clínicas

La *depresión mayor* se define como un estado de ánimo deprimido que se mantiene diariamente por un mínimo de dos semanas (cuadro 371-9). El episodio puede caracterizarse por tristeza, indiferencia, apatía o irritabilidad, y suele asociarse a cambios de los patrones de sueño, apetito o peso corporal; agitación o retardo motores; fatiga; pérdida de la capacidad de concentración y de decisión; sensación de culpa o vergüenza; y pensamientos relacionados con la muerte. Los pacientes con depresión tienen una pérdida profunda de la capacidad de sentir placer en todas las actividades susceptibles de producirlo, despiertan muy pronto por la mañana, sienten que su estado de ánimo disfórico es cualitativamente distinto de la tristeza y con frecuencia observan variaciones diurnas de su estado de ánimo (peor por la mañana).

Cuadro 371-9. Criterios diagnósticos de un episodio de depresión mayor

A. Persistencia de cinco (o más) de los síntomas siguientes durante el mismo período de dos semanas. Estos síntomas suponen un cambio con respecto al funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es: 1) estado de ánimo deprimido, o 2) pérdida del interés o del placer. **Nota:** no incluir síntomas claramente secundarios a una enfermedad orgánica generalizada ni ideación delirante incongruente con el estado de ánimo ni alucinaciones.
1. Estado de ánimo deprimido casi todo el día, la mayor parte de los días, indicado por el propio paciente (p. ej., se siente triste o vacío) u observado por terceros (p. ej., parece lloroso)
2. Pérdida marcada del interés o del placer por todas o casi todas las actividades, casi todo el día, la mayor parte de los días (indicado por el propio paciente u observado por terceros)
3. Pérdida de peso significativa en ausencia de dieta de adelgazamiento, o ganancia ponderal (p. ej., cambio de más de 5% del peso corporal en un mes), o aumento o pérdida del apetito casi todos los días

4. Insomnio o hipersomnio casi todos los días
5. Agitación o retardo psicomotores casi todos los días (observable por terceros, no sólo la sensación subjetiva de inquietud o de lentitud)
6. Cansancio o pérdida de energía casi todos los días
7. Sensación de inutilidad o culpa excesiva o inadecuada (que puede ser delirante), casi todos los días (no sólo autorreproches o sensación de culpa por estar enfermo)
8. Disminución de la capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión, casi todos los días (indicado por el propio paciente u observado por terceros)
9. Ideas de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideación suicida recurrente sin plan específico, o intento de suicidio, o plan específico de suicidio
B. Los síntomas no cumplen los criterios de un episodio mixto
C. Los síntomas producen sufrimiento significativo o deterioran el funcionamiento social, laboral o de otras áreas importantes de la relación
D. Los síntomas no se deben al efecto fisiológico directo de una sustancia (p. ej., toxicomanía, medicación) o a una enfermedad orgánica generalizada (p. ej., hipotiroidismo)
E. Los síntomas no se justifican mejor por la pérdida de un ser querido; esto es, después de la pérdida de un ser querido, los síntomas persisten durante más de dos meses o se caracterizan por una importante afección funcional, preocupación morbosa con sentimiento de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o retraso psicomotor

Reproducido con permiso. DSM-IV-TR: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Texto revisado. © Masson S.A, Barcelona 2002.

Alrededor de 15% de la población general sufre un episodio de depresión mayor en algún momento de su vida, y entre 6 y 8% de todos los pacientes ambulatorios de los servicios de atención primaria cumplen los criterios diagnósticos de este trastorno. La depresión pasa muchas veces inadvertida y se trata incorrectamente incluso con mayor frecuencia. Si el médico sospecha un episodio de depresión mayor, su primera tarea será determinar si se trata de una depresión unipolar o bipolar, o si forma parte del 10 al 15% de los casos secundarios a una enfermedad orgánica o al abuso de sustancias. También deberá evaluar el riesgo de suicidio mediante un interrogatorio directo, pues los pacientes suelen mostrarse renuentes a exponer tales pensamientos por sí solos. Si se descubren planes específicos o existen otros factores de riesgo importantes (p. ej., antecedentes de intentos previos, desesperanza profunda, enfermedades médicas concomitantes, abuso de sustancias, aislamiento social), el paciente deberá ser remitido a un especialista de salud mental para su tratamiento inmediato. El médico debe investigar específicamente cada una de estas áreas de manera empática y esperanzadora, al tiempo que debe ser sensible a la posible negación o minimización del malestar. La presencia de ansiedad, angustia o agitación aumenta significativamente el riesgo de suicidio a corto plazo. En promedio, 4 a 5% de todos los sujetos deprimidos terminan por suicidarse. Muchos buscaron auxilio de un médico 30 días antes de su muerte.

En algunos pacientes deprimidos, el trastorno del estado de ánimo no parece ser episódico y no se

asocia de manera tan clara a una disfunción psicosocial o a un cambio de la experiencia vital habitual de la persona. El *trastorno distímico* consiste en un patrón crónico (al menos dos años) de síntomas depresivos leves y constantes, menos graves y que provocan menos incapacidad que los de la depresión mayor. Sin embargo, los dos procesos son a veces difíciles de diferenciar y pueden ocurrir a la vez ("depresión doble"). Muchos de los pacientes que muestran un perfil de pesimismo, desinterés y escasa autoestima responden al tratamiento antidepresivo. Alrededor de 5% de los pacientes de atención primaria sufren un trastorno distímico. El término *depresión menor* se utiliza para personas que presentan, como mínimo, dos síntomas depresivos durante dos semanas, pero que no cumplen con todos los criterios de la depresión mayor. A pesar de la denominación, la depresión menor se acompaña de morbilidad y discapacidad notables, y también mejora con la farmacoterapia.

La frecuencia de depresión es unas dos veces mayor en mujeres que en varones y la incidencia aumenta con el envejecimiento en ambos géneros. Los datos de estudios en gemelos indican que la propensión a sufrir depresión mayor en mujeres adultas en gran medida tiene origen genético. Desde luego, los acontecimientos vitales negativos pueden precipitar una depresión y contribuir a ella, pero estudios recientes indican que los factores genéticos influyen en la sensibilidad de las personas a los acontecimientos estresantes. En la mayor parte de los casos, están implicados tanto los factores biológicos como los psicosociales en el desencadenamiento y en el mantenimiento de los episodios depresivos. Los factores de estrés más intensos son los relacionados con la muerte de un familiar, la agresión o los problemas graves de pareja o de relación.

Los *trastornos depresivos unipolares* por lo común comienzan en los inicios de la etapa adulta y reaparecen episódicamente durante toda la vida. El elemento que mejor predice el riesgo futuro es el número de episodios previos; 50 a 60% de los pacientes que tienen un primer episodio tendrán como mínimo una o dos recidivas. Algunos sujetos presentan múltiples episodios que se tornan más intensos y frecuentes con el paso del tiempo. La duración de un episodio no tratado varía enormemente y va de meses a un año o más. También es variable el patrón de recurrencia y evolución clínica en un episodio "en desarrollo". En el propio individuo puede ser similar la naturaleza de los ataques con el paso del tiempo (p. ej., síntomas iniciales específicos, frecuencia y duración de los episodios). En una minoría, la gravedad puede avanzar hacia la sintomatología psicótica; en los pacientes ancianos, los síntomas depresivos se pueden asociar a confusión mental y ser confundidos con demencia ("seudodemencia"). A veces existe un patrón estacional (*trastorno afectivo estacional*) que se manifiesta por comienzo y remisión de los episodios en épocas predecibles del año. Este trastorno es más frecuente en mujeres, y sus síntomas consisten en anergia, fatiga, ganancia de peso, hipersomnio y ansia episódica de hidratos de carbono. La prevalencia aumenta con la distancia desde el ecuador; puede lograrse una mejoría del estado de ánimo incrementando la exposición a la luz.

Etiología y fisiopatología

Las pruebas de que existe transmisión genética de la depresión unipolar no tienen tanto peso como

en el trastorno bipolar, pero en los gemelos monocigotos existe un índice mayor de concordancia (46%) que en los hermanos dicigotos (20%), y hay pocos datos de que exista algún efecto del entorno familiar común. Un estudio reciente indicó que un polimorfismo funcional en el gen de transportador de serotonina (*5-HTT*) podría interactuar con hechos estresantes de la vida, para incrementar enormemente el peligro de depresión y suicidio. Los estudios con tomografía de emisión positrónica (*positron emission tomography*, PET) indican una menor actividad metabólica en los núcleos caudados y los lóbulos frontales en sujetos deprimidos, que vuelve a la normalidad al recuperarse éstos. Los estudios de tomografía computadorizada de emisión monofotónica (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) indican cambios similares en el flujo de sangre.

El estudio *post mortem* del encéfalo de suicidas indica alteraciones de la actividad noradrenérgica que incluyen mayor unión a los receptores α_1, α_2 y beta-adrenérgicos en la corteza encefálica y un menor número de neuronas noradrenérgicas en el *locus coeruleus*. El hallazgo de concentraciones bajas de triptófano en el plasma, de ácido 5-hidroxiindolacético (el metabolito principal de la serotonina en el cerebro) en el líquido cefalorraquídeo y de la unión del transportador serotoninérgico de las plaquetas sugiere la participación del sistema de la serotonina. También se ha descrito un aumento de la densidad de receptores de serotonina y un decremento en la expresión de la unión al elemento de respuesta del monofosfato de adenosina (AMP) cíclico (*cyclic AMP response element-binding*, CREB) en el cerebro de los suicidas. El agotamiento en la sangre del triptófano, aminoácido precursor de la serotonina, contrarresta rápidamente los efectos beneficiosos de los antidepresivos en los pacientes tratados con éxito. Sin embargo, en los pacientes no tratados, el descenso del estado de ánimo luego de la reducción del triptófano es considerablemente menos marcado, de lo que se deduce que, aunque en la depresión exista una disfunción serotoninérgica presináptica, su contribución no sería causal, sino accesoria.

Las alteraciones neuroendocrinas que reflejan los signos y síntomas neurovegetativos son: 1) aumento de la secreción de cortisol y de hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH), 2) aumento del tamaño de las suprarrenales, 3) descenso de la respuesta inhibitoria de los glucocorticoides a la dexametasona y 4) respuesta amortiguada de la tirotropina (TSH) a la inyección de hormona liberadora de tirotropina (*thyroid-releasing hormone*, TRH). El tratamiento antidepresivo normaliza estas alteraciones hipofisosuprarrenales. La depresión mayor también se acompaña de plusregulación de citocinas proinflamatorias, que se normaliza con la administración de antidepresivos.

Las variaciones diurnas de la gravedad de los síntomas y las alteraciones del ritmo circadiano de varios factores neuroquímicos y neurohumorales sugieren que las diferencias biológicas pueden ser secundarias a un defecto primario de la regulación de los ritmos biológicos. En los pacientes con depresión mayor se encuentran datos constantes de acortamiento del tiempo de comienzo del sueño con movimientos oculares rápidos (*rapid eye movement*, REM) (latencia REM), aumento de la densidad de sueño REM y, en algunos pacientes, disminución de la fase IV de sueño profundo de ondas delta lentas.

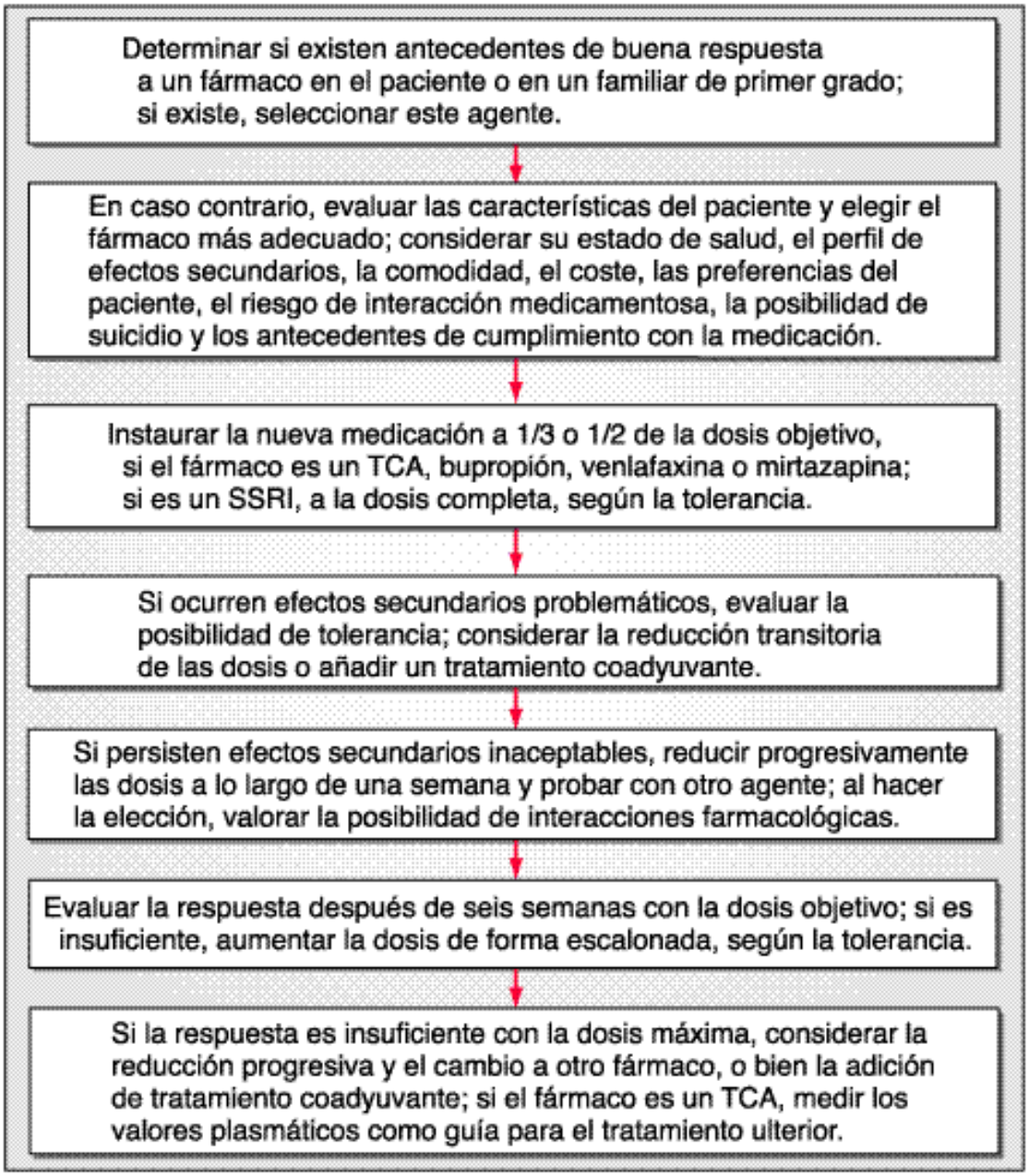
Los antidepresivos inhiben en término de horas la captación del neurotransmisor, pero sus efectos terapéuticos suelen aparecer después de varias semanas, y ello denota cambios adaptativos en los sistemas de segundo mensajero y factores de transcripción, como posibles mecanismos de acción. Se ha demostrado que los antidepresivos regulan la plasticidad neuronal y la supervivencia de neuronas al incrementar la expresión del factor neurotrófico derivado del encéfalo (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) a través de plusregulación de la proteína CREB, y que modifican la reactividad al estrés por un incremento en la transcripción del receptor de glucocorticoides. Se piensa también que son de máxima importancia en las acciones antidepresivas los efectos secundarios en la activación de las vías de cinasa de proteína activada por mitógeno (*mitogen-activated protein*, MAP) y de cinasa de fosfoinositol 3/AKT, así como la mayor expresión de la proteína antiapoptótica (Bcl-2).

Tratamiento

Al planificar el tratamiento es necesario coordinar la remisión de los síntomas a corto plazo con las estrategias de mantenimiento a largo plazo diseñadas para prevenir las recaídas y las recidivas. La intervención más eficaz para lograr la remisión y evitar la recaída es el tratamiento farmacológico, pero el tratamiento combinado, que incorpora la psicoterapia para ayudar al paciente a afrontar su pérdida de autoestima y su desmoralización, mejora significativamente los resultados (fig. 371-1). Alrededor de 40% de los pacientes de atención primaria con depresión abandonan el tratamiento e interrumpen la medicación cuando no aprecian mejoría sintomática en el plazo de un mes, salvo que reciban apoyo adicional. La respuesta mejora con: 1) mayor intensidad y frecuencia de las visitas durante las primeras cuatro a seis semanas de tratamiento, 2) adición de material educativo y 3) consulta psiquiátrica cuando procede. Pese al empleo generalizado de los SSRI, no existen pruebas convincentes de que esta clase de antidepresivos sea más eficaz que los TCA. Entre 60 y 70% de los pacientes deprimidos responden al fármaco elegido, cualquiera que sea, si se administra en dosis suficientes por seis a ocho semanas. El antidepresivo ideal no existe; ninguno de los compuestos actuales combina comienzo rápido de la acción, vida media moderada, relación significativa entre dosis y concentración sanguínea, perfil de escasos efectos secundarios, interacción mínima con otros fármacos y seguridad en caso de sobredosis. Para seleccionar el antidepresivo más adecuado es preciso adoptar un enfoque racional, basado en el conocimiento de las diferencias metabólicas y el perfil de efectos secundarios de los fármacos, así como de las preferencias del paciente (cuadros 371-4 y 371-5). Una respuesta anterior, o antecedentes familiares de respuesta positiva a un antidepresivo específico, hacen pensar que ese fármaco debe ser la primera elección. Antes de iniciar el tratamiento antidepresivo, el médico debe valorar la posible contribución de las enfermedades comórbidas y considerar su tratamiento específico. En las personas con ideación suicida debe prestarse especial atención a la elección de un fármaco con escaso potencial de producir toxicidad en caso de sobredosis. Los SSRI y otros agentes modernos son claramente más seguros a este respecto; no obstante, no superan del todo las ventajas de los TCA. Los equivalentes genéricos de éstos son relativamente económicos. Además, se han definido

las relaciones entre dosis, concentración plasmática y respuesta terapéutica de algunos de los tricíclicos, especialmente de nortriptilina, imipramina y desipramina, lo que facilita la planificación individual del tratamiento. La concentración plasmática de estado estable con determinada dosis de fármaco puede variar más de diez veces en las distintas personas. Los inconvenientes principales de los TCA son sus efectos secundarios antihistamínicos (sedación) y anticolinérgicos (estreñimiento, sequedad de boca, dificultad para iniciar la micción, visión borrosa). También se han descrito casos de toxicosis cardíaca grave con bloqueo de conducción o arritmias, pero son raros a las concentraciones terapéuticas. Los TCA probablemente están contraindicados en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular. La sobredosis de tricíclicos es letal y la desipramina es el más peligroso de todos ellos. Puede ser sensato no prescribir dosis para más de 10 días cuando existe el riesgo de suicidio. Casi todos los pacientes precisan dosis diarias de 150 a 200 mg de imipramina o amitriptilina o su equivalente, para lograr una concentración sanguínea terapéutica de 150 a 300 ng/ml y una remisión satisfactoria; algunos pacientes presentan respuestas parciales con dosis menores. Los pacientes geriátricos, en especial, pueden empezar con una dosis baja para ir escalonando luego la dosis. Son importantes las diferencias del metabolismo del fármaco dependientes del origen étnico, ya que los pacientes de origen hispano, asiático o africano necesitan en general dosis más bajas para alcanzar niveles terapéuticos comparables a los de la raza blanca.

FIGURA 371-1.



Normas para el tratamiento médico de la depresión mayor. SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivo tricíclico.

Los antidepresivos de segunda generación son amoxapina, maprotilina, trazodona y bupropión. La primera es una dibenzoxazepina que bloquea la recaptación de noradrenalina y serotonina, y tiene un metabolito que provoca cierto grado de bloqueo de la dopamina. Su administración a largo plazo conlleva el riesgo de discinesia tardía. La maprotilina es un potente bloqueador de la recaptación noradrenérgica con escaso efecto anticolinérgico, pero puede producir convulsiones. El bupropión es un antidepresivo nuevo en cuyo mecanismo de acción se cree participa la facilitación de la actividad noradrenérgica. No tiene efectos secundarios anticolinérgicos, sedantes ni ortostáticos específicos y su incidencia de disfunción sexual es baja. Sin embargo, puede asociarse a efectos secundarios de tipo aversivo-estimulante y reducir el umbral para las convulsiones, y tiene vida media excepcionalmente breve, por lo que requiere varias tomas al día. Está disponible un preparado de liberación extendida.

Actualización--> Los SSRI, como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram, y

duloxetina tienen menor frecuencia de efectos secundarios anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares pero, posiblemente, mayor incidencia de molestias digestivas, alteraciones del sueño y disfunción sexual, en comparación con los TCA. <--Actualización También la acatisia, con una sensación interior de inquietud y ansiedad además de aumento de la actividad motora, puede ser más frecuente, sobre todo durante la primera semana de tratamiento. Un problema importante, además de las interacciones medicamentosas, es el riesgo del "síndrome serotoninérgico", que se cree se debe a la hiperestimulación de los receptores de $5HT_{1A}$ del tallo encefálico y que se caracteriza por mioclonía, agitación, cólicos abdominales, hiperpirexia, hipertensión y, en algunos casos, la muerte. Ello obliga a vigilar estrechamente su combinación con los agonistas serotoninérgicos. La elección entre los SSRI depende principalmente de las variaciones de su vida media, el cumplimiento del tratamiento, la toxicidad y el riesgo de provocar interacciones farmacológicas nocivas. Por ejemplo, la fluoxetina y su metabolito activo más importante, la norfluoxetina, tienen una vida media combinada de casi siete días, lo que implica que tardan unas cinco semanas en alcanzar concentraciones de estado estable y que se necesita un período similar para su eliminación del organismo una vez que se suspende el fármaco. Todos los SSRI pueden alterar la función sexual, con disminución de la libido, impotencia o dificultad para llegar al orgasmo. La disfunción sexual suele originar falta de cumplimiento de las órdenes terapéuticas y es importante preguntar al paciente específicamente sobre tal situación. La disfunción sexual a veces se reduce al disminuir la dosis, al suspender los fines de semana el uso de los fármacos (dos a tres veces al mes) o cuando se administran amantadina (100 mg tres veces al día), betanecol (25 mg tres veces al día), buspirona (10 mg tres veces al día) o bupropión (100 a 150 mg/día). La paroxetina al parecer tiene mayores efectos anticolinérgicos que la fluoxetina o la sertralina, y esta última conlleva un menor riesgo de originar interacciones medicamentosas adversas que las dos anteriores. Entre los efectos adversos raros de los SSRI están angina por vasospasmo y prolongación del tiempo de protrombina. Entre los SSRI disponibles, el citalopram es el más específico y al parecer no ejerce efectos inhibitorios específicos en el sistema de P450.

Actualización--> Recientemente, estudios de casos y controles han mostrado una asociación entre el inicio del tratamiento con SSRI para la depresión y un aumento del riesgo de ideación suicida. Este riesgo se ha demostrado, sobre todo, en niños y adolescentes y es máximo poco después de comenzar el tratamiento. Basándose en estos datos, la *Food and Drug Administration* estadounidense hizo pública en 2004 una advertencia instando a los médicos a que vigilaran cuidadosamente los síntomas suicidas de sus pacientes, tanto adultos como pediátricos, tras el inicio de la administración de estos fármacos. <--Actualización

La venlafaxina, como la imipramina, bloquea la recaptación de noradrenalina y serotonina, pero produce relativamente pocos de los efectos secundarios tradicionales de los tricíclicos. Al contrario que la de los SSRI, su curva dosis-respuesta es relativamente lineal. Obliga a vigilar el posible aumento de la presión diastólica de los pacientes y requiere múltiples dosis diarias, dada la brevedad de su vida media. Está disponible una fórmula de liberación retardada, con incidencia algo menor de efectos secundarios digestivos. La nefazadona es un antagonista selectivo de los

receptores de $5HT_2$ que también inhibe la recaptación presináptica de serotonina y noradrenalina. Sus efectos secundarios son similares a los de los SSRI y la administración de dos dosis diarias produce el estado estable al cabo de cuatro o cinco días. Este fármaco está relacionado estructuralmente con la trazodona, que actualmente se usa más por su efecto sedante que por su acción antidepresiva. La nefazadona parece tener menor incidencia de efectos secundarios sexuales que los SSRI. La mirtazapina es un antidepresivo tetracíclico con espectro de actividad peculiar. Aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a través del bloqueo de los autorreceptores y heterorreceptores α_2-adrenérgicos centrales y los receptores de $5HT_2$ y $5HT_3$ postsinápticos; también es un potente antihistamínico y, como tal, puede causar sedación.

Exceptuando citalopram y escitalopram, todos los SSRI, al igual que la nefazadona, pueden inhibir una o más enzimas del citocromo P450. Dependiendo de la isoenzima específica inhibida, pueden afectar de manera impresionante el metabolismo de otros fármacos administrados simultáneamente. Fluoxetina y paroxetina, por ejemplo, inhiben la enzima 2D6 y causan grandes elevaciones de las concentraciones sanguíneas de los antiarrítmicos de tipo 1C; a su vez, sertralina y nefazadona, que actúan sobre 3A4, pueden alterar las concentraciones plasmáticas de terfenadina, carbamazepina y astemizol. Puesto que muchos de estos compuestos tienen una ventana terapéutica estrecha y pueden causar arritmias ventriculares yatrógenas cuando se encuentran en concentraciones tóxicas, es preciso considerar la posibilidad de una interacción farmacológica indeseable.

Los MAOI son muy eficaces, especialmente en el tratamiento de la depresión atípica, pero conllevan el riesgo de causar crisis hipertensivas cuando se ingieren junto a alimentos con abundante tiramina o agentes simpaticomiméticos, por lo que no están indicados como tratamiento de primera elección. Sus efectos secundarios más frecuentes son hipotensión ortostática, ganancia de peso, insomnio y disfunción sexual. Los MAOI no deben administrarse en proximidad temporal con los SSRI, a causa del riesgo de inducir un síndrome serotoninérgico, ni tampoco con TCA, por los posibles efectos hiperadrenérgicos.

El tratamiento electroconvulsivo es al menos tan eficaz como el farmacológico, pero su uso se reserva para los casos resistentes a este último tratamiento y para la depresión delirante. La estimulación magnética transcraneal (*transcranial magnetic stimulation*, TMS) es un tratamiento experimental de la depresión cuya eficacia se ha demostrado en varios estudios comparativos. Sin embargo, no se sabe si los beneficios observados tendrían importancia clínica. La estimulación del nervio neumogástrico (*vagus nerve stimulation*, VNS) fue eficaz contra la depresión refractaria al tratamiento en un estudio abierto inicial, pero no lo fue en una investigación comparativa.

Cualquiera que sea el tratamiento emprendido, hay que valorar la respuesta después de casi dos meses. Tres cuartas partes de los pacientes presentan mejoría en este lapso, pero si la remisión se considera insuficiente, será preciso interrogar al enfermo acerca del cumplimiento del tratamiento y considerar un incremento de la dosis si no existen efectos secundarios problemáticos. Si no se

produce una mejoría, es aconsejable remitir a un especialista en salud mental. En estos casos, la estrategia terapéutica consiste en buscar un fármaco alternativo, combinaciones de antidepresivos, o un tratamiento único o en combinación con otras clases de fármacos, como litio, hormona tiroidea o agonistas de la dopamina. Los pacientes cuya respuesta a un SSRI disminuye a lo largo del tiempo pueden beneficiarse de la adición de buspirona (10 mg tres veces al día) o pindolol (2.5 mg tres veces al día), o de pequeñas cantidades de un antidepresivo tricíclico como la desipramina (25 mg dos o tres veces al día). Cuando se consigue una remisión significativa, el tratamiento farmacológico se mantiene como mínimo durante seis a nueve meses, para evitar la recaída. En los pacientes que han sufrido dos o más episodios de depresión, debe valorarse la conveniencia de un tratamiento de mantenimiento indefinido.

Es esencial orientar a los enfermos en lo referente a la depresión y los beneficios y reacciones adversas de los medicamentos que reciben. Es útil la orientación para disminuir el estrés y tener cautela con las bebidas alcohólicas, que pueden exacerbar los síntomas de depresión y menoscabar la respuesta farmacológica. Hay que dar tiempo a los pacientes para que describan su experiencia, su visión del futuro y el impacto que tiene la depresión en ellos y su familia. El silencio empático ocasional puede ser útil para establecer una alianza terapéutica, y lo mismo la tranquilización verbal. Investigaciones comparativas han indicado que las terapias cognitiva-conductual e interpersonal son eficaces para mejorar los ajustes psicológicos y sociales, y que en muchos enfermos es más útil un tratamiento combinado que el uso de fármacos solos.

Trastorno bipolar

Manifestaciones clínicas

El trastorno bipolar se caracteriza por oscilaciones impredecibles del estado de ánimo, desde la manía (o hipomanía) a la depresión. Algunos pacientes presentan sólo crisis repetidas de *manía*, que en su forma pura se asocia con un incremento de la actividad psicomotriz, extroversión social excesiva, menor necesidad de dormir, impulsividad y afección de la capacidad de juicio y un estado de ánimo expansivo, grandilocuente y a veces irritable (cuadro 371-10). En la manía grave, puede haber ideas delirantes y paranoides, indistinguibles de las asociadas a la esquizofrenia. Casi la mitad de todos los pacientes con trastorno bipolar presentan una mezcla de agitación psicomotriz y activación con disforia, ansiedad e irritabilidad. Puede ser difícil distinguir la *manía mixta* de la *depresión agitada.* En algunos enfermos bipolares (*trastorno bipolar II*) faltan los criterios completos de manía, y los períodos recurrentes de depresión están separados por otros de activación leve y aumento de la energía (hipomanía). En el *trastorno ciclotímico* existen numerosos períodos de hipomanía, generalmente de escasa duración, alternados con agrupaciones de síntomas depresivos que no cumplen los criterios de gravedad ni duración de la depresión mayor. Para poder hacer el diagnóstico, las fluctuaciones del estado de ánimo deben ser crónicas y estar presentes durante un intervalo mínimo de dos años.

Cuadro 371-10. Criterios diagnósticos de un episodio maníaco

A. Período bien definido de anomalía con estado de ánimo persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura más de una semana (o cualquier duración, si requiere hospitalización)
B. Durante el período de alteración del estado de ánimo, persistencia de tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro, si el estado de ánimo es sólo irritable) y presencia de ellos en grado significativo:
1. Autoestima excesiva o grandiosidad
2. Menor necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado después de sólo 3 h de sueño)
3. Habla más de lo habitual o siente la necesidad de seguir hablando
4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos se suceden a gran velocidad
5. Distracción (facilidad para dirigir la atención a estímulos externos irrelevantes o poco importantes)
6. Aumento de la actividad dirigida hacia un objetivo (social, laboral o escolar, sexual) o agitación psicomotriz
7. Dedicación excesiva a actividades placenteras con gran potencial de consecuencias nocivas (p. ej., gastar mucho dinero en compras, indiscreciones sexuales, inversiones económicas absurdas)
C. Los síntomas no cumplen los criterios de un episodio mixto
D. La alteración del estado de ánimo es lo bastante grave para deteriorar el funcionamiento laboral, las actividades sociales habituales o las relaciones con los demás; o requiere hospitalización para evitar daños al propio paciente o a terceros; o muestra rasgos psicóticos
E. Los síntomas no se deben al efecto fisiológico directo de una sustancia (p. ej., toxicomanía, medicación, otros tratamientos) o a una enfermedad orgánica generalizada (p. ej., hipertiroidismo)
Nota: para hacer el diagnóstico de trastorno bipolar de tipo I hay que descartar los síntomas de tipo manía claramente secundarios al tratamiento con antidepresivos (p. ej., medicación, tratamiento electroconvulsivo, fototerapia)

Reproducido con permiso. DSM-IV-TR: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Texto revisado. © Masson S.A, Barcelona 2002.

Los episodios de manía suelen emerger a lo largo de un período de días o semanas, pero también es posible que aparezcan en un plazo de horas, por lo general de madrugada. Un episodio de manía o depresión no tratado puede durar desde varias semanas hasta ocho o 12 meses; en raras ocasiones, la enfermedad sigue un curso crónico sin remisiones. El término *"ciclador rápido"* se utiliza para los pacientes que tienen cuatro o más episodios de depresión o manía en un mismo año. Este patrón se encuentra en 15% de todos los enfermos, en su mayoría mujeres. En ciertos casos, el ciclado rápido se asocia con una disfunción tiroidea subyacente, y en otros, es un efecto yatrógeno de un tratamiento antidepresivo prolongado. Alrededor de la mitad de los enfermos han tenido dificultades constantes al realizar su trabajo y en sus funciones psicosociales.

El trastorno bipolar es frecuente y afecta alrededor del 1% de la población estadounidense. Comienza típicamente entre los 20 y 30 años de edad, pero muchos sujetos señalan que desde finales de la niñez o comienzos de la adolescencia mostraban ya síntomas premorbosos. La prevalencia es similar en varones y mujeres; es posible que ellas tengan más episodios depresivos y ellos más episodios maníacos en toda su vida.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la manía incluye los efectos tóxicos de estimulantes o fármacos simpaticomiméticos y también la manía secundaria inducida por hipertiroidismo, SIDA, o enfermedades del sistema nervioso como las de Huntington o Wilson o accidentes cerebrovasculares. Es frecuente que las manías coexistan con alcoholismo y abuso de enervantes, por el escaso juicio personal y una mayor impulsividad o debido a un intento de "autotratar" los síntomas primarios del ánimo y las perturbaciones del sueño.

Aspectos etiológicos y fisiopatológicos

Son notables las pruebas de que existe una predisposición genética al trastorno bipolar. El índice de concordancia en parejas de gemelos monocigotos se acerca a 80% y los datos de análisis de segregación son congruentes con la transmisión autosómica dominante. Es posible que intervengan múltiples genes y las pruebas de mayor peso se orientan hacia loci en los cromosomas 18p, 18q, 4p, 4q, 5q, 8p y 21q.

En gran medida no se conocen los mecanismos fisiopatológicos que explicarían las oscilaciones profundas y recurrentes del ánimo en el trastorno bipolar. Los estudios neuroimagenológicos han corroborado la aparición de alteraciones en el volumen de las amígdalas cerebrales y también incremento en las hiperintensidades de la sustancia blanca. En fecha reciente se ha prestado mucha atención a los modelos celulares de cambios en la trifosfatasa de adenosina (ATPasa) activada por sodio y potasio en la membrana, y a planteamientos de trastornos en los mecanismos de transducción de señales que abarcan el sistema de fosfoinositol y proteínas que se unen a trifosfato de guanosina (GTP). Los estudios neurofisiológicos sugieren que las personas con trastorno bipolar tienen alteraciones de sus ritmos circadianos. El litio puede brindar beneficio terapéutico por medio de una resincronización de los ritmos intrínsecos, activados por los ciclos de luz y oscuridad (cap. 24).

Tratamiento

(cuadro 371-11) El carbonato de litio es el medicamento básico para tratar el trastorno bipolar, si bien tienen igual eficacia en la manía aguda el valproato sódico y la olanzapina, y la lamotrigina en la fase de depresión. Las tasas de respuesta al carbonato de litio alcanzan 70 a 80% en la manía aguda y los efectos beneficiosos aparecen en un plazo de una a dos semanas. El litio posee también efectos profilácticos en la prevención de las recidivas de manía y, en menor grado, para prevenir la depresión recurrente. Como catión simple, el litio se absorbe con rapidez en el tubo digestivo y no se une a las proteínas del plasma o de los tejidos. El 95% de la dosis administrada se excreta intacta por los riñones en el transcurso de 24 horas.

Cuadro 371-11. Farmacología clínica de los estabilizadores del estado de ánimo

Agente y dosificación	Reacciones adversas y de otro tipo
Litio	*Efectos adversos comunes:* náuseas-anorexia-diarrea, temblor fino, sed, poliuria, fatiga, incremento ponderal, acné, foliculitis, neutrofilia, hipotiroidismo
Dosis inicial: 300 mg bid o tid	La concentración en sangre aumenta con el uso de tiazidas, tetraciclinas y NSAID
Concentración terapéutica en sangre: 0.8-1.2 meq/L	La concentración en sangre disminuye con el uso de broncodilatadores, verapamil e inhibidores de la anhidrasa carbónica
	Efectos adversos raros: neurotoxicosis, nefrotoxicosis, hipercalcemia, cambios ECG
Ácido valproico	*Efectos adversos comunes:* náuseas-anorexia, incremento ponderal, sedación, temblor, erupciones, alopecia
Dosis inicial: 250 mg tid	Inhibe el metabolismo de otros medicamentos en el hígado
Concentración terapéutica en sangre: 50-125 μg/ml	*Efectos adversos raros:* pancreatitis, hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson
Carbamazepina-oxcarbazepina	*Efectos adversos comunes:* náuseas-anorexia, sedación, erupciones, mareos-ataxia
Dosis inicial: 200 mg bid, carbamazepina; 150 bid, oxcarbazepina	La carbamazepina, pero no la oxcarbazepina, induce el metabolismo de otros medicamentos en el hígado
Concentración terapéutica en sangre: 4-12 μg/ml para la carbamazepina	*Efectos adversos raros:* hiponatriemia, agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson
Lamotrigina	*Efectos adversos comunes:* erupciones, mareos, cefalea, temblor, sedación, náusea
Dosis inicial: 25 mg/día	*Efecto adverso raro:* síndrome de Stevens-Johnson

Nota: bid, dos veces al día; tid, tres veces al día; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*); ECG, electrocardiograma.

Los efectos secundarios graves asociados con la administración de litio son raros, pero son frecuentes las molestias leves, como malestar digestivo, náuseas, diarrea, poliuria, ganancia de peso, erupciones cutáneas, alopecia y edema. Con el tiempo, puede producirse pérdida de la capacidad de concentración de la orina, pero no es común la nefrotoxicosis importante. El litio tiene efectos antitiroideos, pues interfiere en la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas. Otros efectos secundarios más graves son temblor, interferencia en la capacidad de concentración y la memoria, ataxia, disartria y pérdida de la coordinación. Se ha sugerido, aunque no demostrado, que el litio es teratógeno y que provoca malformaciones cardíacas cuando se administra durante el primer trimestre del embarazo.

En el tratamiento de la manía aguda, la administración de litio se inicia con dosis de 300 mg dos o

tres veces al día, pasando a incrementar la cantidad en fracciones de 300 mg cada dos o tres días, hasta conseguir concentraciones sanguíneas de 0.8 a 1.2 meq/L. Puesto que el efecto terapéutico puede que no se manifieste sino hasta después de siete a 10 días de tratamiento, es útil administrar lorazepam (1 a 2 mg cada 4 h) o clonazepam (0.5 a 1 mg cada 4 h) como coadyuvantes para controlar la agitación. Los pacientes con agitación grave y que sólo responden parcialmente a las benzodiazepinas deben recibir antipsicóticos. Los tratados con litio deben ser objeto de vigilancia estrecha, ya que las concentraciones sanguíneas necesarias para conseguir el beneficio terapéutico se hallan muy próximas a las asociadas con toxicidad.

El ácido valproico es un fármaco alternativo útil para los pacientes que no toleran el litio o que responden mal a él. Este agente podría ser preferible al litio en los enfermos cicladores rápidos (más de cuatro episodios al año) o que presentan una manía mixta o disfórica. Las reacciones adversas más frecuentes son temblor e incremento ponderal, y las más raras, efectos tóxicos en el hígado y pancreatitis.

Carbamazepina y oxcarbazepina, aunque no han sido aprobadas formalmente por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) contra el trastorno bipolar, tienen eficacia clínica en el tratamiento de la manía aguda. Los datos preliminares sugieren también que otros anticonvulsivos como levtiracetam, zonisamida y topiramato pudieran brindar algún beneficio terapéutico.

La naturaleza recurrente del trastorno bipolar del ánimo obliga a seguir un tratamiento de sostén. Para la profilaxis óptima es importante que haya en forma sostenida un valor de litio en sangre de 0.8 meq/L como mínimo, y se ha demostrado que éste disminuye el peligro de suicidio, dato que no se ha identificado con otros fármacos que estabilizan el ánimo. A veces surge el problema del cumplimiento de las órdenes terapéuticas, lo que obliga al "reclutamiento" y la enseñanza de parientes interesados en la terapia del enfermo. Es importante el intento por identificar y limitar los factores psicosociales que pueden desencadenar los episodios, así como insistir en la necesidad de observar una regularidad en la forma de vivir. A veces deben administrarse antidepresivos para los episodios de depresión grave intercurrente, pero conviene evitar su empleo durante el tratamiento de mantenimiento, dado el posible riesgo de precipitar la manía o de acelerar la frecuencia de los ciclos. Todos los agentes estabilizadores del estado de ánimo pueden perder eficacia con el tiempo. En estos casos, suele resultar útil el empleo de un agente alternativo o de un tratamiento combinado.

En el cuadro 371-12 se describen las directrices de consenso para el tratamiento de la manía aguda y del trastorno bipolar.

Cuadro 371-12. Directrices de consenso sobre el tratamiento farmacológico de la manía aguda y la depresión bipolar

Trastorno	Fármacos preferidos
Manía eufórica	Litio
Manía disfórica/mixta	Ácido valproico
Manía con psicosis	Ácido valproico con olanzapina, antipsicótico ordinario o risperidona
Hipomanía	Litio, lamotrigina o ácido valproico solo
Depresión grave con psicosis	Venlafaxina, bupropión, o paroxetina *más* litio *más* olanzapina, *o* risperidona; considerar ECT
Depresión grave sin psicosis	Bupropión, paroxetina, sertralina, venlafaxina, *o* citalopram *más* litio
Depresión leve o moderada	Litio *o* lamotrigina solos; añadir bupropión en caso necesario

Abreviatura: ECT, terapia electroconvulsiva (*electroconvulsive therapy*).

Fuente: Tomado de GS Sachs et al: Postgrad Med, April, 2000.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos somatoformes

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con múltiples síntomas somáticos que no se explican con base en una enfermedad conocida o los efectos de alcohol, medicamentos o sustancias psicoactivas son frecuentes en la atención primaria; una encuesta reveló una prevalencia de 5%. En el *trastorno de somatización*, el paciente presenta múltiples molestias físicas atribuibles a distintos aparatos y sistemas (cuadro 371-13). Suele comenzar antes de los 30 años y es persistente. Los criterios diagnósticos formales exigen el registro de al menos cuatro síntomas dolorosos, dos digestivos, uno sexual y uno seudoneurológico. Estos pacientes suelen manifestar síntomas impresionantes pero inconsistentes. Suele haber síntomas asociados de ansiedad y de trastorno del estado de ánimo, que pueden ser consecuencia de interacciones farmacológicas por tratamientos iniciados de manera independiente por diferentes médicos. Los pacientes con trastorno de somatización suelen ser impulsivos y exigentes, y a menudo cumplen los criterios de un diagnóstico psiquiátrico formal comórbido. En el *trastorno de conversión*, los síntomas se centran en déficit de las funciones voluntarias motoras o sensitivas, y en factores psicológicos que inician o agravan la presentación clínica. Al igual que en el trastorno de somatización, el déficit no es intencionado ni simulado, como ocurre en el trastorno facticio (simulación). La característica esencial de la *hipocondría* es la creencia de padecer una enfermedad grave que persiste pese a las explicaciones tranquilizadoras del médico y de una valoración médica adecuada. Como en el trastorno de somatización, los pacientes hipocondríacos tienen antecedentes de malas relaciones con los médicos, surgidas de su convencimiento de que han sido explorados y tratados de forma incorrecta o insuficiente. La hipocondría puede ser lo bastante intensa para resultar incapacitante y es persistente, con altibajos en la sintomatología.

Cuadro 371-13. Criterios diagnósticos del trastorno por somatización

A. Antecedente de muchas molestias físicas que comenzaron antes de los 30 años, duraron varios años y llevaron a buscar tratamiento o provocar deterioro significativo de las actividades sociales, laborales o de otras áreas importantes del funcionamiento
B. Deben cumplirse todos los criterios siguientes, y los distintos síntomas deben haberse producido en algún momento a lo largo de la evolución del trastorno:
1. *Cuatro síntomas dolorosos:* antecedente de dolor relacionado con al menos cuatro localizaciones o funciones (p. ej., cabeza, abdomen, espalda, articulaciones, extremidades, tórax, recto, durante la menstruación, durante el coito, durante la micción)
2. *Dos síntomas digestivos:* historia de al menos dos síntomas digestivos distintos al dolor (p. ej., náuseas, flatulencia, vómitos distintos a la hiperemesis del embarazo, diarrea o intolerancia a varios alimentos distintos)
3. *Un síntoma sexual:* antecedentes de al menos un síntoma sexual o de la reproducción distinto al dolor (p. ej., indiferencia sexual, disfunción de la erección o la eyaculación, menstruación irregular, hemorragia menstrual excesiva, vómitos durante todo el embarazo)
4. *Un síntoma seudoneurológico:* antecedentes de al menos un síntoma o déficit que sugiere un proceso neurológico no limitado al dolor (síntomas de conversión, como alteración de la coordinación o del equilibrio, parálisis o debilidad localizada, dificultad para tragar o sensación de un nudo en la garganta, afonía, retención urinaria, alucinaciones, pérdida del tacto o sensación dolorosa, visión doble, ceguera, sordera, convulsiones; síntomas disociativos como amnesia; o pérdida de la conciencia distinta a la lipotimia)
C. Cualquiera de los siguientes:
1. Después de la exploración adecuada, no es posible explicar ninguno de los síntomas del criterio B por una enfermedad orgánica generalizada ni por el efecto directo de una sustancia (p. ej., toxicomanía, medicación)
2. En presencia de una enfermedad orgánica relacionada, las molestias físicas o el deterioro social o laboral resultante son superiores a lo que sería de esperar de la anamnesis, la exploración física o los datos de laboratorio
D. Los síntomas no son intencionados ni fingidos (como en el trastorno facticio o el fingimiento)

Reproducido con permiso. DSM-IV-TR: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Texto revisado. © Masson S.A, Barcelona 2002.

En las *enfermedades facticias*, el paciente produce síntomas físicos de enfermedad de manera consciente y voluntaria. El término *síndrome de Munchausen* se reserva para aquéllos que manifiestan procesos facticios especialmente crónicos, graves o impresionantes. En las enfermedades facticias verdaderas, lo que resulta gratificante para el sujeto es adoptar el papel de enfermo. Son muchos los signos, síntomas y enfermedades simuladas o causadas por el comportamiento facticio; los más frecuentes son diarrea crónica, fiebre de origen desconocido, hemorragia intestinal o hematuria, convulsiones e hipoglucemia. El trastorno facticio no suele diagnosticarse sino hasta transcurridos cinco a 10 años desde su comienzo, y puede traer consigo importantes costes médicos y sociales. En la *simulación*, la invención deriva del deseo de recibir una recompensa externa, como un medicamento narcótico o una compensación por incapacidad.

Tratamiento

Los pacientes con trastornos de somatización suelen ser objeto de numerosas pruebas diagnósticas e intervenciones exploratorias, en el intento de encontrar su enfermedad "real". Este enfoque está condenado al fracaso, pues no aborda el problema fundamental. El tratamiento debe dirigirse a la modificación del comportamiento, limitando estrictamente el acceso al médico y adaptándolo de manera que se preste un apoyo predecible y mantenido en el tiempo, y que sea menos claramente condicionado por el nivel de malestar del paciente. Las visitas deben ser breves y no asociadas a la necesidad de tomar una medida diagnóstica o terapéutica. Aunque la bibliografía al respecto es limitada, algunos pacientes con trastorno de somatización pueden mejorar con un tratamiento antidepresivo. Tanto la fluoxetina como los MAOI resultan útiles para reducir las ruminaciones obsesivas, la disforia y la preocupación ansiosa de los pacientes con múltiples molestias somáticas.

El tratamiento de los trastornos facticios es complicado, ya que cualquier intento de confrontar al paciente genera sólo una sensación de humillación y hace que éste abandone la consulta de ese profesional. La mejor estrategia consiste en introducir la causalidad psicológica como una de las posibles explicaciones y englobar la enfermedad facticia como opción en el diagnóstico diferencial que se plantea. Sin vincular directamente la intervención psicoterapéutica con el diagnóstico, es posible ofrecer al paciente una forma de conservar su orgullo y examinar su relación patológica con los servicios sanitarios, con el fin de desarrollar formas alternativas de afrontar los factores de estrés de su vida.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de la personalidad

Manifestaciones clínicas

Los trastornos de la personalidad son patrones característicos del pensamiento, de los sentimientos y de la relación interpersonal que son relativamente inflexibles y que producen graves alteraciones funcionales o sufrimiento subjetivo en la persona. Los comportamientos observados no son secundarios a otros trastornos mentales ni desencadenados por el consumo de sustancias tóxicas o por una enfermedad orgánica general. Esta distinción es a menudo difícil de hacer en la práctica clínica, porque la alteración de la personalidad puede ser el primer signo de una enfermedad neurológica, endocrina u otra enfermedad médica grave. Los pacientes con tumores del lóbulo frontal, por ejemplo, pueden tener cambios de la motivación y de la personalidad durante el período en que la exploración neurológica se encuentra dentro de límites normales. Suele considerarse a las personas con trastornos de la personalidad como "pacientes difíciles" en la práctica clínica, porque parecen ser excesivamente exigentes, reacios a cumplir con los planes terapéuticos recomendados o tener ambas características. Aunque el DSM-IV muestra los trastornos de la personalidad como categorías cualitativamente distintas, hay una perspectiva alternativa, según la cual las características de la personalidad varían como un continuo entre el funcionamiento normal y el trastorno mental formal.

Los trastornos de la personalidad se han agrupado en tres grupos que se superponen. El *grupo A* comprende los trastornos paranoide, esquizoide y esquizotípico de la personalidad, e incluye a personas peculiares y excéntricas que se mantienen emocionalmente distantes de los demás; estas personas tienen un abanico emocional restringido y permanecen aisladas socialmente. Los pacientes con trastorno esquizotípico de la personalidad suelen tener percepciones anómalas y expresan creencias mágicas sobre el mundo que los rodea. Los rasgos esenciales de la personalidad paranoide son desconfianza y sospecha constantes, no justificadas por la evidencia. El *grupo B* comprende los tipos antisocial, limítrofe, histriónico y narcisista, y describe a personas de comportamiento impulsivo, excesivamente emocional y errático. El *grupo C* abarca los tipos de personalidad evitador, dependiente y obsesivo-compulsivo, cuyos rasgos más constantes son ansiedad y temor. Las fronteras entre los tipos son un tanto artificiales, y muchas personas que cumplen los criterios de un trastorno de la personalidad también tienen aspectos de otro. Además, los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de trastorno de la personalidad corren mayor riesgo de sufrir un trastorno mental mayor comórbido.

Tratamiento

La terapia conductual dialéctica (*dialectical behavior theraphy*, DBT) es una estrategia cognitiva-conductual que se centra en los cambios conductuales, y al mismo tiempo brinda aceptación, compasión y validación del enfermo. Algunas investigaciones aleatorizadas han demostrado la eficacia de la DBT en el tratamiento de trastornos de la personalidad. Los antidepresivos y las dosis bajas de antipsicóticos pueden tener alguna eficacia en los trastornos de la personalidad de grupo A, en tanto que los estabilizadores del estado de ánimo (timolépticos) anticonvulsivos y los MAOI pudieran ser útiles en individuos con entidades del grupo B que presentan intensa reactividad anímica, descontrol conductual, hipersensibilidad de rechazo o alguna combinación de estas manifestaciones. Los sujetos ansiosos o temerosos del grupo C suelen mejorar con fármacos utilizados contra trastornos de ansiedad del eje I (véase antes en este capítulo). Es importante que el médico y el paciente tengan esperanzas razonables frente a los beneficios posibles de cualquier fármaco utilizado y sus reacciones adversas. La mejoría puede ser sutil y observable sólo después de un lapso considerable.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Esquizofrenia

Manifestaciones clínicas

La esquizofrenia es un síndrome heterogéneo que se caracteriza por perturbaciones del lenguaje, la percepción, el pensamiento, la relación social, el afecto y la voluntad. No tiene manifestaciones patognomónicas. Este síndrome suele aparecer en los últimos años de la adolescencia, su comienzo es insidioso (menos común, agudo) y, clásicamente, su pronóstico es adverso, ya que el paciente avanza desde el retraimiento social y las distorsiones de la percepción hasta un estado crónico de ideación delirante y alucinaciones. Los enfermos con esquizofrenia pueden presentar síntomas positivos (como desorganización conceptual, ideas delirantes o alucinaciones) o síntomas negativos (deterioro funcional, anhedonia, expresión emocional reducida, alteración de la concentración y decremento de las relaciones sociales) y deben tener al menos dos de estos síntomas durante un período mínimo de un mes, y síntomas continuos de la enfermedad al menos durante seis meses para cumplir los criterios diagnósticos formales. Los síntomas "negativos" predominan en la tercera parte de los esquizofrénicos, y se asocian con mal pronóstico a largo plazo y con escasa respuesta al tratamiento farmacológico; no obstante, la evolución es muy variable de unos pacientes a otros y los síntomas son típicamente individuales.

Los cuatro subtipos principales de la esquizofrenia son catatónica, paranoide, desorganizada y residual. Muchos sujetos tienen síntomas de varios subtipos. El *tipo catatónico* describe a pacientes en cuyo cuadro inicial predominan cambios profundos en la actividad motora, negativismo y ecolalia o ecopraxia. El *tipo paranoide* describe a aquéllos en quienes es notable la preocupación por un sistema delirante específico, y que por lo demás no cumplen con los requisitos para tener una enfermedad de *tipo desorganizado*, en quienes la desorganización del habla y el comportamiento se acompaña de afectividad superficial o "tonta". En el *subtiporesidual* existen síntomas negativos sin que aparezcan delirios, alucinaciones y perturbaciones motoras. El término *trastorno esquizofreniforme* describe a pacientes que cumplen con las exigencias sintomáticas, pero no con las de duración de la esquizofrenia, y el *trastorno esquizo-afectivo* es un término que se utiliza para individuos que manifiestan síntomas de esquizofrenia y períodos independientes de perturbación del estado de ánimo. El pronóstico no depende de la intensidad de los síntomas, sino de la respuesta a los fármacos antipsicóticos. A veces se observa remisión permanente sin recidiva del trastorno. En promedio, 10% de los esquizofrénicos se suicidan.

La esquizofrenia afecta a 0.85% de la población mundial y tiene prevalencia de por vida de aproximadamente 1 a 1.5%. En Estados Unidos, cada año ocurren unos 300 000 episodios de esquizofrenia aguda, con costes directos e indirectos que suman más de 33 000 millones de dólares.

Diagnóstico diferencial

Este diagnóstico es fundamentalmente de exclusión, y exige la ausencia de síntomas asociados y significativos del estado de ánimo, de cualquier enfermedad orgánica importante y de consumo de sustancias tóxicas. Los fármacos que con mayor frecuencia producen alucinaciones, paranoia, confusión o comportamientos extraños son antiadrenérgicos beta, clonidina, cicloserina, quinacrina y derivados de la procaína; las reacciones farmacológicas pueden ser proporcionales a la dosis o idiosincrásicas. Ante cualquier psicosis de nueva aparición hay que descartar una causa farmacológica. La exploración neurológica general de los pacientes con esquizofrenia suele ser normal, pero en la cuarta parte de los pacientes no tratados se aprecian rigidez motora, temblor y discinesias.

Epidemiología y fisiopatología

Las encuestas epidemiológicas han identificado varios factores de riesgo de esquizofrenia, entre los que se incluyen susceptibilidad genética, lesiones en los comienzos del desarrollo y haber nacido en meses de invierno y de padres añosos. Los factores genéticos intervienen cuando menos en un subgrupo de personas que terminan por mostrar esquizofrenia. El trastorno se observa en alrededor de 6.6% de todos los parientes de primer grado de un caso índice afectado. Si los padres tienen la enfermedad, el peligro de transmitirla a sus hijos es de 40%. El índice de concordancia de gemelos monocigotos es de 50%, en comparación con 10% para los dicigotos. Las familias predispuestas a la esquizofrenia también están en peligro de presentar otros trastornos psiquiátricos como trastorno esquizoafectivo y trastornos de las *personalidades esquizotípica* y *esquizoide*; estas dos últimas entidades designan a personas que durante toda su vida presentan un perfil de déficit social e interpersonal que se caracteriza por incapacidad de consolidar relaciones interpersonales íntimas, comportamiento excéntrico y distorsiones perceptivas leves.

A pesar de las pruebas de un origen genético, no son concluyentes los resultados de los estudios de ligamiento molecular genético en la esquizofrenia. Al parecer no son probables los efectos en un gen mayor. Entre los posibles genes de susceptibilidad están el de neurorregulina 1 en el cromosoma 8p21; disbindina en el cromosoma 6p22.3; deshidrogenasa de prolina en 22q11 y G72 en 13q34. Es posible que algunos de los genes intervengan en la regulación glutamatérgica, y por ello un objetivo terapéutico posible serían las señales de glutamato mediadas por *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Un grupo de investigadores han señalado variantes de riesgo en el gen de la subunidad del receptor nicotínico α7 de acetilcolina, y lo ha ligado a un déficit específico del procesamiento auditivo.

La esquizofrenia también se vincula con complicaciones gestacionales y perinatales, incluidas incompatibilidad del factor Rh, hipoxia fetal, exposición prenatal a la influenza durante el segundo

trimestre y deficiencias nutricionales en fase prenatal. Los estudios de gemelos monocigotos que muestran discordancia en cuanto a esquizofrenia han destacado diferencias neuroanatómicas entre hermanos afectados y no afectados, lo cual apoya un posible mecanismo etiológico "de dos golpes" que incluyen la susceptibilidad genética y un factor lesivo ambiental. Éste podría ser la hipoxia localizada durante etapas críticas del desarrollo encefálico.

En la esquizofrenia se han identificado diversas anormalidades estructurales y funcionales que incluyen: 1) atrofia cortical y agrandamiento de ventrículos cerebrales; 2) pérdidas de volumen específicas en la amígdala, el hipocampo, la corteza prefrontal derecha, la circunvolución fusiforme y el tálamo; 3) disminución progresiva del volumen cortical con el tiempo; 4) disminución del metabolismo en el tálamo y la corteza prefrontal; 5) anormalidades del plano temporal, y 6) cambio de tamaño, orientación y número de células en hipocampo y corteza prefrontal, y un menor número de interneuronas corticales. Estas observaciones han sugerido que la esquizofrenia puede ser consecuencia de una perturbación en el circuito estriado talámico de la corteza, con lo que surgen anormalidades en la filtración sensitiva y la atención.

Los esquizofrénicos son personas que se distraen muy fácilmente y presentan déficit en la velocidad perceptiva-motora, la capacidad de desplazar la atención y el filtrado de estímulos del entorno. Los estudios de potenciales provocados vinculados con acontecimientos en la esquizofrenia han definido una disminución específica de amplitud en P300 ante un nuevo estímulo, lo cual denota una deficiencia en el procesamiento cognitivo. También se observa en miembros no afectados de la familia un procesamiento deficiente de la información.

La *hipótesis de la dopamina* en la esquizofrenia se basa en el descubrimiento de que agentes que disminuyen la actividad dopaminérgica también aplacan los síntomas y signos agudos de psicosis, en particular agitación, ansiedad y alucinaciones. La mejoría en los delirios organizados y la retracción social son menos impresionantes. Hasta la fecha, no obstante, son indirectas las pruebas de una mayor actividad dopaminérgica en la esquizofrenia, aunque hace poco se demostró en pacientes que nunca han estado en contacto con fármacos una menor ocupación de los receptores D_2 por la dopamina. Se ha propuesto la hipótesis de incremento de la actividad de los sistemas nigroestriatal y mesolímbico y disminución de las fibras mesocorticales que inervan la corteza prefrontal, aunque es posible que otros neurotransmisores como serotonina, acetilcolina, glutamato y GABA también contribuyan a la fisiopatología de la enfermedad. El posible ataque de los aminoácidos excitatorios se basa en los datos genéticos antes mencionados y en datos de que los antagonistas de receptores de NMDA y los bloqueadores de calcio como la fenciclidina (PCP) y la ketamina producen los signos característicos de esquizofrenia en personas normales. La cicloserina, un agonista de receptores de NMDA, puede disminuir los síntomas negativos de la psicosis.

Tratamiento

Los agentes antipsicóticos (cuadro 371-14) son el elemento básico del tratamiento inmediato y de sostén de la esquizofrenia; tienen eficacia para tratar alucinaciones, delirios organizados y

trastornos ideatorios, sea cual sea su causa. El mecanismo de acción comprende, cuando menos en parte, el bloqueo de los receptores dopamínicos en el sistema límbico y los ganglios basales. La potencia clínica de los antipsicóticos tradicionales corresponde a su afinidad por el receptor D_2, e incluso los agentes más nuevos "atípicos" ejercen algún grado de bloqueo de receptor D_2. Todos los neurolépticos inducen expresión del gen c-*fos* temprana e inmediata en el núcleo auditivo, sitio dopaminérgico que conecta las cortezas prefrontal y límbica. Sin embargo, la eficacia clínica de los nuevos neurolépticos atípicos puede basarse en bloqueo de receptores D_1, D_3 y D_4, actividad noradrenérgica α_1 y α_2 o cambio en la relación entre actividad de receptor de D_2 y de $5HT_2$, así como en una disociación más rápida de la unión D_2.

Cuadro 371-14. Agentes antipsicóticos

Nombre	Dosis diaria usual ingerible en mg	Reacciones adversas	Sedación	Comentarios
ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS				
Baja potencia				
Clorpromazina (Thorazine)	100-600	Efectos anticolinérgicos; ortostatismo; fotosensibilidad; colestasis; prolongación de QT	+++	Los EPSE no suelen ser intensos; puede originar delirio de tipo anticolinérgico en ancianos
Tioridazina (Mellaril)	100-600			
Potencia intermedia				
Trifluoperazina (Stelazine)	2-15	Menos efectos adversos anticolinérgicos; menos EPSE que con agentes de mayor potencia	++	Bien tolerados por casi todos los enfermos
Perfenazina (Trilafon)	4-32		++	
Loxapina (Loxitane)	20-250	EPSE frecuentes	++	
Molindona (Moban)	50-225	EPSE frecuentes	0	Poco incremento ponderal
Alta potencia				
Haloperidol (Haldol)	0.5-10	Sin efectos adversos anti-colinérgicos, EPSE suelen ser notables	0/+	A menudo se le administra en dosis demasiado altas; se cuenta con formas inyectables de larga acción del haloperidol y la flufenazina
Flufenazina (Prolixin)	1-10	EPSE frecuentes	0/+	
Tiotixeno (Navane)	2-20	EPSE frecuentes	0/+	

ANTIPSICÓTICOS NUEVOS				
Clozapina (Clozaril)	200-600	Agranulocitosis (1%); incremento ponderal; convulsiones; babeo; hipertermia	++	Cada semana se necesita medir el número de leucocitos
Risperidona (Risperdal)	2-6	Ortostatismo	+	Se necesita ajuste lento de dosis; con dosis mayores de 6 mg/día se observan EPSE
Olanzapina (Zyprexa)	10-20	Incremento ponderal	++	Incremento leve de prolactina
Quetiapina (Seroquel)	350-700	Sedación; incremento ponderal; ansiedad	+++	Administración dos veces al día
Ziprasidona (Geodon)	40-60	Hipotensión ortostática	+/++	Mínimo incremento ponderal; prolonga el intervalo QT
Aripiprazol (Abilify)	10-30	Náuseas, ansiedad, insomnio	0/+	Efectos agonistas-antagonistas mixtos

Nota: EPSE, efectos adversos extrapiramidales (*extrapyramidal side effects*).

Los neurolépticos ordinarios tienen distintas potencias y perfiles de efectos secundarios. Los más antiguos, como clorpromazina y tioridazina, son más sedantes y anticolinérgicos, y tienden a causar mayores grados de hipotensión ortostática, mientras que los antipsicóticos más potentes, como haloperidol, perfenazina y tiotixeno, conllevan mayor riesgo de inducir efectos secundarios extrapiramidales. El modelo de agente antipsicótico atípico es la *clozapina*, un derivado dibenzodiazepínico, que ejerce un bloqueo mucho más potente de los receptores de $5HT_2$ que de los de D_2 y mucho más grande en afinidad por el D_4. Su inconveniente principal es el riesgo de discrasia sanguínea. Al contrario que otros antipsicóticos, este fármaco no incrementa la concentración de prolactina. Alrededor de 30% de los pacientes responden mejor a estos agentes que a los neurolépticos tradicionales, por lo que es previsible que aquéllos sigan desplazando a estos últimos. La clozapina al parecer es el miembro más eficaz de la clase mencionada y ha demostrado su superioridad en comparación con otros agentes atípicos para evitar el suicidio; sin embargo, el perfil de sus efectos adversos la tornan más apropiada para tratar casos resistentes. La *risperidona*, un derivado benzisoxazol, es más potente a nivel de $5HT_2$ que en los sitios receptores de D_2, a semejanza de la clozapina, pero también posee antagonismo notable de tipo $alfa_2$, propiedad que puede contribuir a su capacidad percibida de mejorar el ánimo e intensificar la actividad motora. La risperidona no tiene tanta eficacia como la clozapina en casos refractarios al tratamiento, pero no conlleva el peligro de discrasias sanguíneas. La *olanzapina* es, desde el punto de vista neuroquímico, semejante a la clozapina pero conlleva el peligro significativo de inducir incremento ponderal. La *quetiapina* tiene la peculiaridad de mostrar un débil efecto D_2, pero un

bloqueo potente α_1 e histamínico. La ziprasidona origina incremento ponderal mínimo y es poco probable que aumente los valores de prolactina, pero puede intensificar la prolongación de QT. El aripiprazol también conlleva poco riesgo de incremento ponderal o del valor de prolactina, pero puede intensificar la ansiedad, las náuseas y el insomnio como resultado de sus propiedades agonistas parciales.

Los antipsicóticos ordinarios son eficaces en alrededor de 70% de los pacientes que sufren un primer episodio de la enfermedad. La mejoría aparece en el plazo de horas o días, pero la remisión completa suele tardar de seis a ocho semanas. La elección depende sobre todo del perfil de efectos secundarios, de los antecedentes del paciente, del coste del tratamiento o de los antecedentes personales o familiares de respuesta favorable a uno de estos fármacos. Los antipsicóticos atípicos parecen ser más eficaces en el tratamiento de los síntomas negativos y en la mejoría de la función cognitiva. Suelen conseguirse respuestas terapéuticas equivalentes con dosis relativamente bajas de cualquiera de los fármacos elegidos: 4 a 6mg/día de haloperidol, 10 a 15 mg/día de olanzapina o 4 a 6 mg/día de risperidona. Estas dosis producen bloqueos superiores a 80% de los receptores de D_2 y no se ha demostrado que dosis más altas incrementen la rapidez o la magnitud de la respuesta. El tratamiento de mantenimiento obliga a prestar gran atención tanto a la posibilidad de una recaída como a la aparición de alteraciones del movimiento. La terapia intermitente es menos eficaz que el tratamiento continuo, pero es probable que la reducción paulatina de las dosis mejore el funcionamiento social de muchos pacientes esquizofrénicos que reciben dosis de mantenimiento elevadas. Sin embargo, la interrupción total del tratamiento farmacológico se asocia con una tasa de recaídas de 60% en el plazo de seis meses. Los preparados inyectables de acción prolongada son útiles en los pacientes que no aceptan la medicación oral y sufren recaídas. En los que no responden al tratamiento, el paso a clozapina suele producir una rápida mejoría, pero el retraso prolongado de la respuesta de algunos enfermos obliga a mantener la prueba terapéutica durante seis a nueve meses para lograr el máximo beneficio.

La medicación antipsicótica puede producir una amplia gama de efectos secundarios como somnolencia, ganancia de peso, hipotensión postural, estreñimiento y sequedad de boca. Con los agentes tradicionales son también frecuentes los síntomas extrapiramidales, como distonía, acatisia y acinesia, y, si no se tratan, contribuyen al mal cumplimiento terapéutico. Los síntomas anticolinérgicos y parkinsonianos responden bien a trihexifenidilo, 2 mg dos veces al día, o a mesilato de benzatropina, 1 a 2 mg dos veces al día. La acatisia puede responder a los bloqueadores beta. En casos raros ocurren efectos más graves y a veces letales, como arritmias ventriculares, obstrucción intestinal, pigmentación retiniana, ictericia obstructiva y síndrome neuroléptico maligno (caracterizado por hipertermia, disfunción del sistema nervioso autónomo, rigidez muscular y ascenso de los valores de fosfocinasa de creatina). Los efectos más graves de la clozapina son la agranulocitosis, con incidencia de 1%, y la inducción de convulsiones, con incidencia de 10%. Es preciso hacer recuentos semanales de leucocitos, en especial durante los tres primeros meses de tratamiento.

El riesgo de diabetes mellitus de tipo 2 al parecer aumenta en la esquizofrenia, y como grupo los agentes atípicos originan mayores efectos adversos en la regulación de glucosa, independientemente de los efectos en la obesidad, que los agentes tradicionales. Existe mayor posibilidad de que clozapina, olanzapina y quetiapina originen hiperglucemia, incremento ponderal e hipertrigliceridemia que otros fármacos antipsicóticos atípicos. Conviene la medición minuciosa y seriada de la glucosa plasmática y los valores de lípidos cuando se usan dichos agentes.

El efecto adverso grave del empleo a largo plazo de los antipsicóticos clásicos es la *discinesia tardía*, que se caracteriza por movimientos repetitivos, involuntarios y quizá irreversibles de lengua y labios (tríada bucolinguomasticatoria) y, en alrededor de la mitad de los enfermos, coreoatetosis (cap. 21). La discinesia tardía tiene incidencia de 2 a 4% por año de exposición y prevalencia de 20% en pacientes tratados por largo tiempo. La prevalencia aumenta con la edad, la dosis total y la duración de la farmacoterapia. El riesgo que acompaña al uso de nuevos agentes atípicos al parecer es mucho menor. La causa puede incluir la formación de radicales libres y quizá la falla de energía de la mitocondria. La vitamina E puede disminuir los movimientos anormales involuntarios si se le administra en los comienzos del síndrome.

La farmacoterapia de la esquizofrenia por sí misma es insuficiente. Se ha demostrado que es necesario dedicar esfuerzos educativos dirigidos a familias y recursos importantes de la comunidad a fin de conservar la estabilidad y optimizar los resultados. Un modelo terapéutico en el que interviene un equipo multidisciplinario de tratamiento por casos, que busca y da seguimiento estrecho al paciente en la comunidad, ha resultado ser un método particularmente eficaz.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Determinación y evaluación de la violencia

A veces, los médicos de atención primaria encuentran o sospechan situaciones de violencia familiar, doméstica o social cuando ejercen sus tareas profesionales. Este conocimiento puede traer consigo responsabilidades morales o legales; muchos estados tienen leyes que obligan a denunciar los abusos cometidos contra niños, el cónyuge o los ancianos. Los médicos son a menudo el primer punto de contacto tanto de la víctima como del agresor. Se calcula que, cada año, entre uno y dos millones de ancianos y 1.5 millones de niños sufren alguna forma de maltrato físico en Estados Unidos, y se cree que la violencia conyugal es aún más común. Una encuesta reciente realizada en consultas de medicina interna de atención primaria encontró que 5.5% de las pacientes habían sufrido alguna forma de violencia doméstica durante el año anterior y que tendían a sufrir depresión, ansiedad, trastorno de somatización y consumo de sustancias tóxicas, y a haber realizado intentos de suicidio. Ante la sospecha de violencia doméstica, es preciso llevar a cabo un interrogatorio directo, pero sin emitir juicios de valor, con cada uno de los afectados ("¿Se siente segura en casa?" "En caso de desacuerdo o conflicto entre ustedes dos, ¿cómo lo resuelven?"). Las víctimas de maltrato suelen expresar baja autoestima, síntomas somáticos imprecisos, aislamiento social y un sentimiento pasivo de pérdida de control. Aunque el tratamiento de estos aspectos es fundamental, la primera obligación del médico consiste en asegurar que el agresor se abstenga de seguir cometiendo actos de violencia. Cuando éste padece un trastorno de abuso o dependencia de sustancias o una enfermedad mental grave, el riesgo es mayor y obliga a una intervención directa. Dependiendo de la situación individual, el plan terapéutico puede incluir a las fuerzas de seguridad, a grupos de apoyo comunitario como las organizaciones de ayuda mutua o los hogares de acogida, y al asesoramiento personal y familiar. Es preciso diseñar un plan de seguridad con la víctima, además de proporcionar información sobre el maltrato, su probabilidad de repetición, y su tendencia a aumentar en intensidad y frecuencia con el tiempo. A veces, para tratar los síntomas agudos resultan útiles los antidepresivos y ansiolíticos, pero sólo deben prescribirse cuando existen datos independientes del correspondiente diagnóstico psiquiátrico. En general, los antidepresivos no están indicados cuando el diagnóstico se halla vinculado a la situación social, como un trastorno de ajuste con estado de ánimo deprimido. La clave del tratamiento es la creación de una relación médico-paciente de apoyo que evite un mayor sentimiento de culpa a la víctima. En determinadas circunstancias, puede descubrirse un gran potencial de violencia social. El interrogatorio comprensivo pero directo acerca de impulsos violentos potenciales, acceso a armas, consumo de

drogas e ideación homicida específica es esencial para llevar a cabo una evaluación adecuada que a veces resulta en sí misma terapéutica. Hay que valorar la existencia y posible contribución de enfermedades como delirio, intoxicación o ambos. En el caso del paciente violento, existen varias opciones posibles, como el recurso a la policía, el internamiento psiquiátrico o la atención domiciliaria, con participación de familiares, amigos y cuidadores. Al decidir la opción terapéutica más adecuada, el médico debe intentar crear una interacción de empatía con el paciente, evitando las intervenciones o estímulos que puedan desencadenar o aumentar el riesgo de conducta violenta.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Problemas de salud mental en indigentes

Existe una elevada prevalencia de trastornos mentales y consumo de sustancias tóxicas entre vagabundos y personas desfavorecidas. Se calcula que en Estados Unidos carecen de hogar entre dos y tres millones de personas, y que la tercera parte de ellas sufren graves problemas de salud mental. Falta de higiene y de nutrición, consumo de sustancias tóxicas, enfermedad psiquiátrica, traumatismos físicos y exposición a los elementos se combinan para hacer de la provisión de servicios médicos una empresa difícil. Sólo una minoría de estas personas reciben atención de salud mental formal; los puntos de contacto principales son los ambulatorios y los servicios de urgencia. El marco de la atención primaria es el lugar clave en que pueden tratarse la carencia de hogar y la dependencia de sustancias y donde puede procederse a la evaluación y tratamiento de las enfermedades psiquiátricas de la forma más eficiente posible. Para que la intervención tenga éxito, es preciso destruir las barreras administrativas tradicionales de la atención sanitaria y reconocer los obstáculos físicos y los costes emocionales asociados a la atención a las personas sin hogar. Entre las técnicas posibles para establecer una buena relación terapéutica se hallan la simplificación de las instrucciones y del seguimiento, las consultas frecuentes y la dispensación de los medicamentos en cantidades limitadas que obliguen a mantener un contacto constante.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Ablon JS, Jones EEJ: Validity of controlled clinical trials of psychotherapy: Findings from the NIMH treatment of depression collaborative research program. Am J Psychiatry 159:775, 2002 [PMID: 11986131]

Coyle JT, Duman RS: Finding the intracellular signaling pathways affected by mood disorder treatments. Neuron 38:157, 2003 [PMID: 12718851]

Fischhoff B, Wessely S: Managing patients with inexplicable health problems. BMJ 326:595, 2003 [PMID: 12637409]

Kessler RC et al: The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCSR). JAMA 289:3095, 2003 [PMID: 12813115]

Wathen CN, Macmillan HL: Interventions for violence against women: Scientific review. JAMA 289:589, 2003 [PMID: 12578492]

General

Benedek DM et al: Emergency mental health management in bioterrorism events. Emerg Med Clin North Am 20:393, 2002 [PMID: 12120485]

Fisher JW, Dyer CB: The hidden health menace of elder abuse. Physicians can help patients surmount intimate partner violence. Postgrad Med 113:21, 2003 [PMID: 12718233]

Gill B et al: The prevalence of psychiatric morbidity among homeless adults. Int Rev Psychiatry 15:134, 2003 [PMID: 12745321]

Nease DE Jr, Maloin JM: Depression screening: A practical strategy. J Fam Pract 52:118, 2003 [PMID: 12585989]

Staab JP et al: Detection and diagnosis of psychiatric disorders in primary medical care settings. Med Clin North Am 85:579, 2001 [PMID: 11349474]

Psychological Factors in Medical Illness

Charlson M, Peterson JC: Medical comorbidity and late life depression: What is known and what are the unmet needs? Biol Psychiatry 52:226, 2002 [PMID: 12182928]

Gauthier Y, Baron C: Psychiatric aspects of severe chronic asthma in infants, children and adolescents. Pediatr Pulmonol Suppl 16:257, 1997 [PMID: 9443301]

Graves KD, Miller PM: Behavioral medicine in the prevention and treatment of cardiovascular disease. Behav Modif 27:3, 2003 [PMID: 12587257]

Harris MD: Psychosocial aspects of diabetes with an emphasis on depression. Curr Diab Rep 3:49, 2003 [PMID: 12643146]

Ko DT et al: Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. JAMA 288:351, 2002 [PMID: 12117400]

Wald A et al: Psychotropic agents in irritable bowel syndrome. J Clin Gastroenterol 35:S53, 2002

Anxiety Disorders

Culpepper L: Use of algorithms to treat anxiety in primary care. J Clin Psychiatry 64:30, 2003 [PMID: 12625797]

Ehlers A, Clark D: Early psychological interventions for adult survivors of trauma: A review. Biol Psychiatry 53:817, 2003 [PMID: 12725974]

Kumar S, Oakley-Browne M: Panic disorder. Clin Evid 7:906, 2002 [PMID: 12230714]

Tonks A: Treating generalized anxiety disorder. BMJ 326:700, 2003 [PMID: 12663409]

Mood Disorders

Bogousslavsky J, Cummings JL (eds.): *Behavior and Mood Disorders in Focal Brain Lesions*. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 2000

Farvolden P et al: Recent developments in the psychobiology and pharmacotherapy of depression: Optimizing existing treatments and novel approaches for the future. Expert Opin Investig Drugs 12:65, 2003 [PMID: 12517255]

Actualización--> Jick H et al: Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. JAMA 292:338, 2004 <--Actualización [PMID: 15265848]

Keck PE Jr et al: Advances in the pharmacologic treatment of bipolar depression. Biol Psychiatry 3:671, 2003

Manji HK et al: Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. Biol Psychiatry 53:707, 2003 [PMID: 12706957]

Mayberg HS: Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: Towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimized treatment. Br Med Bull 65:193, 2003 [PMID: 12697626]

Nestler EJ et al: Neurobiology of depression. Neuron 34:13, 2002 [PMID: 11931738]

Stewart WF et al: Cost of lost productive work time among US workers with depression. JAMA 289:3135, 2003 [PMID: 12813119]

Sulser F: The role of CREB and other transcription factors in the pharmacotherapy and etiology of depression. Ann Med 34:348, 2002 [PMID: 12452479]

Williams RSB et al: A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. Nature 417:292, 2002 [PMID: 12015604]

Somatoform Disorders, Personality and Behavioral Disorders

Abramowitz JS et al: A contemporary conceptual model of hypochondriasis. Mayo Clin Proc 77:1323, 2002 [PMID: 12479520]

Sharpe M: Medically unexplained symptoms and syndromes. Clin Med 2:501, 2002 [PMID: 12528960]

Schizophrenia

Davis KL et al: White matter changes in schizophrenia: Evidence for myelin-related dysfunction. Arch Gen Psychiatry 60:443, 2003 [PMID: 12742865]

Emsley R, Oosthuizen P: The new and evolving pharmacotherapy of schizophrenia. Psychiatr Clin North Am 26:141, 2003 [PMID: 12683264]

Folsom D, Jeste DV: Schizophrenia in homeless persons: A systematic review of the literature. Acta Psychiatr Scand 105:404, 2002 [PMID: 12059843]

Harrison PJ, Owen MJ: Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. Lancet 361:417, 2003 [PMID: 12573388]

Kasai K et al: Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia. Neurosci Res 43:93, 2002 [PMID: 12067745]

Lewis DA, Levit P: Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. Annu Rev Neurosci 25:409, 2002 [PMID: 12052915]

Niemi LT et al: Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: Evidence from high-risk studies. Schizophr Res 60:239, 2003 [PMID: 12591587]

Pekkala E, Merinder L: Psychoeducation for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev (2): CD002831, 2002

Pinkham AE et al: Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. Am J Psychiatry 160:815, 2003 [PMID: 12727681]

Thompson K: Stigma and public health policy for schizophrenia. Psychiatr Clin North Am 26:273, 2003 [PMID: 12683269]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Alcohol y alcoholismo: introducción

En algún momento de su vida, hasta 80% de los estadounidenses consumen o han consumido alcohol, que es una droga. En dosis bajas el alcohol pudiera tener algunos efectos beneficiosos como disminución en la frecuencia de infarto del miocardio, de accidente cerebrovascular, de cálculos vesiculares y posiblemente de demencias vasculares o de Alzheimer, pero el consumo de más de dos bebidas al día agrava el peligro de problemas de salud en muchos aparatos y sistemas. Beber de manera repetitiva grandes cantidades de alcohol, como se observa en el abuso y la dependencia de esta droga, acorta la esperanza de vida unos 10 años en los dos géneros, en todos los grupos culturales y en todos los estratos socioeconómicos. Incluso cantidades pequeñas de alcohol tienen un efecto significativo en muchos aparatos y sistemas, agravan una gran parte de los cuadros patológicos preexistentes, y alteran la eficacia o los valores sanguíneos de muchos de los fármacos de venta libre y de prescripción.

Farmacología e impacto nutricional del etanol

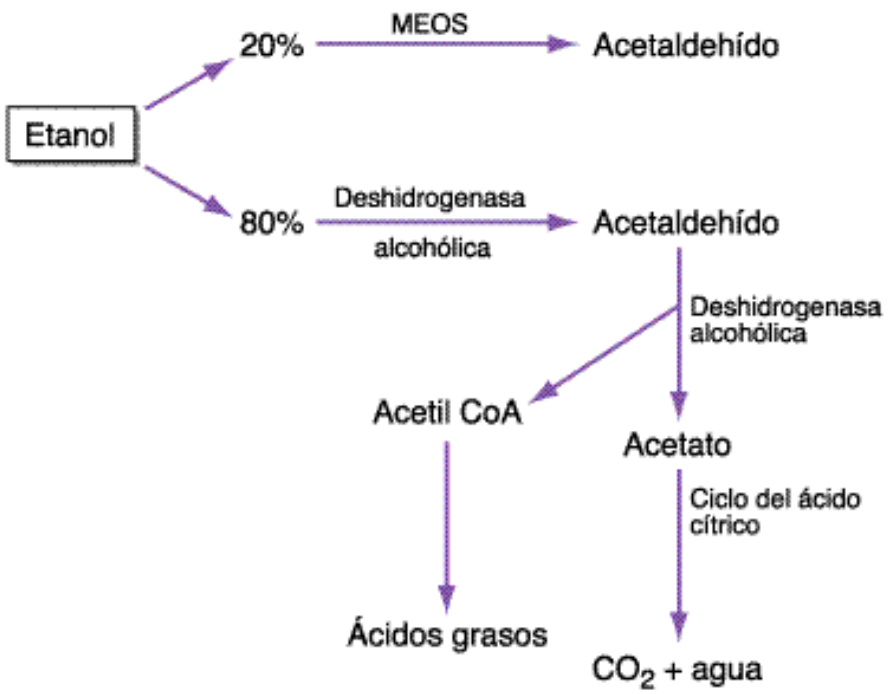
El etanol es una molécula con carga débil que se desplaza fácilmente a través de las membranas celulares y entra en equilibrio rápidamente entre la sangre y los tejidos. La concentración de alcohol en la sangre se expresa en miligramos o gramos de etanol por 100 ml (p. ej., 100 mg/100 ml o 0.10 g/100 ml); la ingestión de una o dos bebidas típicas produce un valor de 0.02 a 0.03. En cifras redondas, 340 ml (12 onzas) de cerveza, 115 ml (4 onzas) de vino de mesa y 43 ml (1.5 onzas) de una bebida con 40GL contienen cada uno casi 10 a 15 g de etanol; 500 ml de una bebida con 43GL contienen casi 160 g (unas 16 bebidas típicas), y 1 L de vino de mesa contiene alrededor de 80 g de etanol. Las sustancias afines que están presentes en las bebidas alcohólicas, como los alcoholes de bajo peso molecular (p. ej., metanol y butanol), aldehídos, ésteres, histamina, fenoles, taninos, hierro, plomo y cobalto, pueden contribuir a los efectos nocivos que tiene en la salud el consumo intenso de alcohol.

El etanol es un depresor del sistema nervioso central (SNC) que disminuye la actividad neuronal, aunque con valores bajos en la sangre se observa estimulación conductual moderada; se advierte tolerancia cruzada con otros depresores como benzodiazepinas y barbitúricos, y todos causan alteraciones similares en la conducta. El alcohol se absorbe por la mucosa bucal y esofágica (en cantidades muy pequeñas), por el estómago y el intestino grueso (en cantidades moderadas) y por la parte proximal del intestino delgado (la mayor parte). La absorción aumenta con el vaciamiento

gástrico rápido, la ausencia de proteínas, grasas o hidratos de carbono (que interfieren en la absorción), la ausencia de otros ingredientes, la dilución a un bajo porcentaje de etanol (la absorción es máxima a una dilución aproximada de 20% en volumen) y la carbonación (p. ej., champaña).

Entre 2% (con concentraciones bajas de alcohol en sangre) y 10% (con concentraciones altas de alcohol en sangre) del etanol se excreta directamente por los pulmones, la orina o el sudor, pero la mayor parte se metaboliza a acetaldehído en el hígado. La vía metabólica más importante se localiza en el citosol celular, donde la deshidrogenasa alcohólica (*alcohol dehydrogenase*, ADH) produce acetaldehído, que es destruido rápidamente por la deshidrogenasa de aldehído (*aldehyde dehydrogenase*, ALDH) en el citosol y las mitocondrias (fig. 372-1). Una segunda vía en los microsomas del retículo endoplásmico liso (el sistema microsómico oxidante de etanol [*microsomal ethanol-oxidizing system*, MEOS]) es el responsable de 10% o más de la oxidación del etanol cuando las concentraciones de alcohol en sangre son altas.

FIGURA 372-1.



Metabolismo del alcohol. MEOS, sistema microsómico de oxidación del etanol.

El alcohol aporta calorías (una bebida contiene aproximadamente 300 kJ o 70 a 100 kcal), pero no tiene nutrimentos como minerales, proteínas ni vitaminas; también puede interferir en la absorción de vitaminas en el yeyunoíleon y aminorar su almacenamiento en el hígado, con efectos en folato (folacina o ácido fólico), piridoxina (B_6), tiamina (B_1), ácido nicotínico (niacina, B_3) y vitamina A.

Una dosis abundante de etanol en una persona sana y en ayunas puede producir hipoglucemia transitoria en 6 a 36 h, secundaria a las acciones agudas del etanol sobre la gluconeogénesis. Esto puede causar intolerancia a la glucosa, que se mantiene hasta que el alcohólico permanece sin beber durante dos a cuatro semanas. La cetoacidosis alcohólica, que probablemente refleja

decremento en la oxidación de los ácidos grasos junto con alimentación deficiente o vómitos repetidos, no debe diagnosticarse erróneamente como cetosis diabética. En la primera, los pacientes presentan elevación de los cuerpos cetónicos en el suero, junto con un ligero aumento de la glucemia, pero con una gran brecha aniónica, un incremento leve o moderado de lactato sérico y una proporción hidroxibutirato beta:lactato entre 2:1 y 9:1 (normal 1:1).

Efectos conductuales, tolerancia y dependencia

Los efectos de cualquier droga dependen de la dosis, su velocidad de aumento en el plasma, la presencia simultánea de otras drogas y las experiencias anteriores con el agente. Con el alcohol, también hay que considerar si la concentración de éste está aumentando o disminuyendo; los efectos son más intensos en la primera fase.

Aunque la definición de "intoxicación legal" requiere una concentración de alcohol en sangre de al menos 80 a 100 mg/100 ml, los cambios de comportamiento, psicomotores y cognitivos aparecen ya con concentraciones tan bajas como 20 a 30 mg/100 ml (es decir, después de una o dos bebidas) (cuadro 372-1). Se puede observar un sueño profundo, aunque alterado, con una concentración del doble de la que marca la intoxicación legal, y la muerte puede sobrevenir con concentraciones entre 300 y 400 mg/100 ml. Es probable que el etanol sea responsable de más muertes tóxicas por sobredosis que ninguna otra droga.

Cuadro 372-1. Efectos de algunas concentraciones de alcohol en la sangre en un sujeto sin tolerancia

Concentración sanguínea, mg/100 ml	Efecto usual
20	Decremento de las inhibiciones y una sensación leve de ebriedad
80	Decremento de las funciones cognitivas complejas y del rendimiento motor
200	Balbuceo obvio al hablar, incoordinación motora, irritabilidad y deficiencia en el juicio
300	Coma superficial y disminución de signos vitales
400	Muerte

Los efectos intoxicantes del alcohol parecen estar relacionados con las acciones sobre neurotransmisores, receptores y transportadores específicos. El alcohol potencia los receptores del ácido aminobutírico gamma A (*gamma-aminobutyric acid A*, $GABA_A$), e inhibe los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Los estudios *in vitro* sugieren que otros efectos son la inhibición de la captación de adenosina y la transposición de la subunidad catalítica de la cinasa de proteína dependiente de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico desde el citoplasma al núcleo. Las neuronas se adaptan rápidamente a estas acciones, y por ello puede haber diferentes efectos durante la administración crónica y durante la abstinencia.

Después de una exposición repetida a la sustancia, el organismo realiza al menos tres tipos de compensaciones para poder tolerar concentraciones más altas de etanol. En primer lugar, después de una o dos semanas de consumo diario de alcohol, ocurre *tolerancia metabólica o farmacocinética*, con aumento de 30% en la velocidad del metabolismo hepático del etanol. Esta alteración desaparece casi con la misma rapidez con que se presenta. En segundo lugar, ocurre *tolerancia farmacodinámica o celular* a través de cambios neuroquímicos que también pueden contribuir a la dependencia física. En tercer lugar, las personas pueden aprender a adaptar su comportamiento, de manera que funcionan mejor de lo previsible bajo la influencia de la droga (*tolerancia de comportamiento*).

Una vez que las células se han adaptado a la exposición crónica al etanol, los cambios estructurales o bioquímicos a veces no vuelven a la normalidad durante al menos varias semanas. Mientras tanto, las neuronas necesitan etanol para funcionar de forma óptima y se dice que la persona tiene dependencia física. Ésta es diferente de la dependencia psicológica, concepto que señala que la persona se siente psicológicamente incómoda sin la droga.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Efectos del etanol en aparatos y sistemas

Se ha dicho que si una persona por lo demás sana y mujeres no embarazadas beben una o dos copas al día, pueden obtener algunos efectos beneficiosos, pero en dosis mayores el alcohol es tóxico en casi todos los aparatos y sistemas. El conocimiento sobre los efectos nocivos del alcohol permite al médico identificar a los alcohólicos y aporta datos que pueden utilizarse para motivarlos a dejar de beber. La información que aquí se presenta suele ser válida para todas las edades y géneros, con algunas diferencias de sentido común (como sería que los ancianos tienen mayores riesgos en su salud). Es importante recordar que el típico alcohólico obrero u oficinista actúa con un nivel de suficiencia física y psíquica bastante alto durante años y que no todo mundo termina por presentar cada uno de los problemas del alcoholismo.

Sistema nervioso central

Alrededor de 35% de los bebedores presentan a veces un lapso de *"ausencia"*, un episodio de amnesia anterógrada temporal, en la cual la persona olvida parte o todo lo que ocurrió durante una sesión etílica. Otro problema frecuente que surge incluso luego de beber unas cuantas copas es que el alcohol altera las etapas del sueño y causa alguna deficiencia en el sueño de movimientos oculares rápidos y el profundo, de lo que resultan ensoñaciones intensas y a veces perturbadoras más tarde en la noche. Por último, el alcohol relaja los músculos de la faringe, lo cual ocasiona ronquidos y exacerba la apnea durante el sueño, y en 75% de los varones alcohólicos mayores de 60 años surgen tales síntomas. Como consecuencia de la disminución del juicio y la coordinación a causa de los efectos del alcohol, cuando menos la mitad de los pacientes con traumatismos físicos muestran signos de deficiencias por enervantes, dato que refleja el hecho que 40% de los bebedores en Estados Unidos en algún momento han conducido en estado de ebriedad vehículos motorizados.

El efecto del alcohol en el sistema nervioso es todavía más intenso entre los individuos que dependen del alcohol. Las dosis altas por largo tiempo originan *neuropatía periférica* en 5 a 15% de los alcohólicos: los pacientes muestran insensibilidad de ambas extremidades, hormigueos y parestesias, todo ello más intenso en sentido distal. En menos de 10% de los alcohólicos se observa *síndrome de Wernicke* (oftalmoparesia, ataxia y encefalopatía) y *síndrome de Korsakoff* como resultado de deficiencia de tiamina, en particular en sujetos con deficiencia de transcetolasa (cap. 258). Alrededor de 1% de los alcohólicos terminan por sufrir *degeneración cerebelosa*, un síndrome

en que hay inestabilidad progresiva del bipedismo y la marcha y que a menudo se acompaña de nistagmo leve; los estudios neuroimagenológicos indican atrofia del vermis del cerebelo.

Los alcohólicos pueden presentar graves *problemas cognitivos* que incluyen deficiencias de la memoria reciente y remota durante semanas o meses después de una borrachera. En 50% o más de los alcohólicos crónicos los ventrículos y los surcos cerebrales aumentan de tamaño, pero tales cambios suelen ser reversibles y se normalizan en término de un año o más de abstinencia. No existe un solo síndrome de demencia por alcoholismo, y más bien tal clasificación se utiliza para describir a individuos que al parecer tienen cambios cognitivos irreversibles (tal vez de diversas causas) y alcoholismo crónico.

Por último, durante lapsos de consumo intenso o la abstinencia ulterior pueden presentarse temporalmente casi todos los síndromes psiquiátricos; incluyen *tristeza* intensa que dura días o semanas en medio de una borrachera en 40% de los alcohólicos, y se le clasifica como un trastorno del ánimo inducido por alcohol; *ansiedad* profunda y temporal en 10 a 30% de los alcohólicos, que suele comenzar durante la etapa de abstinencia y persiste a veces meses después de interrumpir el consumo de bebidas alcohólicas (trastorno de ansiedad inducido por alcohol); y *alucinaciones* auditivas, delirios paranoides o ambos trastornos en la persona lúcida (*trastorno psicótico inducido por alcohol*) que aparecen temporalmente en 1 a 10% de los alcohólicos. El tratamiento de todas las formas de psicopatología inducida por el alcohol incluye abstinencia y medidas de apoyo; es de esperar la recuperación completa en cuestión de días a cuatro semanas. El antecedente de ingestión de alcohol es un aspecto importante en todo paciente que tiene alguno de los siguientes síntomas psiquiátricos.

Vías gastrointestinales

Esófago y estómago

La ingestión "aguda" de alcohol (esto es, en grandes cantidades y a breve plazo) puede causar inflamación del esófago y el estómago y ocasionar molestias epigástricas y hemorragia gastrointestinal. La ingestión "crónica" (por largo tiempo) en abundancia, si se acompaña de vómitos violentos, puede originar la lesión de Mallory-Weiss, que es un desgarro longitudinal en la mucosa de la unión gastroesofágica.

Páncreas e hígado

La incidencia de pancreatitis aguda (alrededor de 25 por 1 000 por año) es casi del triple que en la población general, lo cual explica la estimación de 10% o más de casos de este trastorno (cap. 294). El alcohol disminuye la gluconeogénesis en el hígado y, como consecuencia, aminora la cantidad de glucosa obtenida del glucógeno; aumenta la producción de ácido láctico y disminuye la oxidación de ácidos grasos, con lo cual aumenta la acumulación de grasa en los hepatocitos. En el sujeto sano los cambios mencionados son reversibles, pero con la exposición repetitiva al etanol ocurren a veces cambios más intensos que incluyen acumulación de grasas, hepatitis inducida por alcohol, esclerosis perivenular y cirrosis; esta última se observa en un estimado de 15 a 20% de los

alcohólicos (cap. 288).

Cáncer

El consumo de apenas 1.5 bebidas al día incrementa 1.4 veces el peligro de cáncer mamario en la mujer. Para ambos géneros, cuatro bebidas al día incrementan el peligro de cáncer de boca y esófago unas tres veces, y de cánceres del recto, en un factor de 1.5; siete, ocho o más bebidas al día elevan en un factor de cinco los riesgos de muchos cánceres.

Sistema hematopoyético

El etanol hace que aumente el tamaño de los eritrocitos [volumen corpuscular medio (*mean corpuscular volume*, MCV)], lo cual refleja los efectos en los hemoblastos. Si el consumo intenso se acompaña de deficiencia de ácido fólico, puede haber también neutrófilos hipersegmentados, reticulocitopenia e hiperplasia de médula ósea; si la persona está mal nutrida se observan cambios sideroblásticos. El consumo intenso por largo tiempo puede disminuir la producción de muchos leucocitos, la movilidad y la adherencia de los granulocitos y la respuesta de hipersensibilidad tardía a nuevos antígenos (con la posibilidad de resultados negativos falsos de la cutirreacción con tuberculina). Por último, muchos alcohólicos tienen trombocitopenia leve que por lo regular muestra resolución en término de siete días de abstinencia, salvo que haya cirrosis hepática o esplenomegalia congestiva.

Sistema cardiovascular

De forma aguda, el etanol disminuye la contractilidad miocárdica y causa vasodilatación periférica, dando como resultado un descenso suave de la tensión arterial y un aumento compensador del gasto cardíaco. Los incrementos del consumo cardíaco de oxígeno provocados por el ejercicio son mayores después de consumir alcohol. Estos efectos agudos tienen escasa importancia clínica para el bebedor sano medio, pero pueden ocasionar problemas en los hombres y mujeres con enfermedad cardíaca.

El consumo de tres o más bebidas al día conlleva el aumento dependiente de la dosis de la tensión arterial, que se normaliza tras unas semanas de abstinencia. El alcohol en grandes cantidades es un factor que contribuye a la hipertensión leve o moderada. El consumo crónico y excesivo de alcohol puede causar miocardiopatía con síntomas que van desde arritmias inexplicables en presencia de alteración ventricular izquierda a insuficiencia cardíaca con dilatación de las cuatro cavidades e hipocontractilidad del músculo cardíaco. Tal vez un tercio de los casos de miocardiopatía son inducidos por el alcohol. Se pueden formar trombos murales en la aurícula o el ventrículo izquierdos, mientras que un aumento de tamaño del corazón superior al 25% puede causar insuficiencia mitral. Son posibles arritmias auriculares o ventriculares, sobre todo taquicardia paroxística, después de un exceso alcohólico en personas que no tienen otros signos de cardiopatía, síndrome denominado "corazón del día de fiesta".

La ingestión de cantidades pequeñas de alcohol por largo tiempo puede tener algunos efectos

beneficiosos. Beber como máximo una o dos copas al día puede disminuir el peligro de muerte de origen cardiovascular, tal vez por un incremento del nivel de colesterol-lipoproteínas de alta densidad (HDL) o cambios en los mecanismos de coagulación. En un gran estudio a nivel nacional, en personas que señalaron haber consumido una o dos copas al día disminuyó 30 a 40% el índice de mortalidad cardiovascular, en comparación con quienes no bebieron, y la mortalidad global fue la más baja entre quienes consumieron aproximadamente una bebida al día. Datos recientes han corroborado también la disminución del riesgo de accidente isquémico (pero no el hemorrágico) si la persona consume alcohol regularmente en cantidades moderadas.

Alteraciones en aparato genitourinario, funcionamiento sexual y desarrollo fetal

Las dosis moderadas de etanol (p. ej., concentración de alcohol en sangre de 100 mg/100 ml o menos) pueden aumentar el impulso sexual en los varones así como disminuir la capacidad eréctil. Incluso en ausencia de trastorno hepático, una minoría significativa de varones alcohólicos crónicos presentan atrofia testicular irreversible con reducción concomitante de los túbulos seminíferos, disminución del volumen eyaculado y descenso del recuento de espermatozoides (cap. 325).

La ingestión repetida de dosis elevadas de etanol en mujeres puede producir amenorrea, disminución del tamaño de los ovarios, ausencia de cuerpos amarillos con esterilidad asociada y abortos espontáneos. El consumo excesivo de alcohol durante el embarazo produce una transferencia placentaria rápida de etanol y acetaldehído, que pueden acarrear graves consecuencias para el desarrollo fetal. El *síndrome de alcoholismo fetal* se manifiesta como una combinación de cualesquiera de los fenómenos siguientes: cambios faciales con pliegues oculares epicánticos, conchas auriculares poco formadas y dientes pequeños con defectos del esmalte; comunicaciones interauriculares o interventriculares cardíacas, surco palmar aberrante y limitación del movimiento articular, y microcefalia con retraso mental. La cantidad de etanol o el momento específico de vulnerabilidad durante el embarazo (o ambas cosas) no se han definido, por lo que se aconseja a las mujeres embarazadas que se abstengan totalmente de beber.

Otros efectos del etanol

Entre la mitad y dos tercios de los alcohólicos muestran disminución de la fuerza muscular esquelética causada por *miopatía alcohólica* aguda; este trastorno mejora pero puede no desaparecer con la abstinencia. Los efectos sobre el *sistema esquelético* del exceso de alcohol consisten en trastorno del metabolismo del calcio, menor densidad ósea, y menor crecimiento de las epífisis, con aumento del riesgo de fracturas óseas y osteonecrosis de la cabeza femoral. Los *cambios hormonales* comprenden aumento de la concentración de cortisol, que puede permanecer elevada durante todo el tiempo que dure el consumo abundante; inhibición de la secreción de vasopresina al ascender la concentración de alcohol en sangre y el fenómeno opuesto cuando aquélla desciende (con el resultado final de que la mayoría de los alcohólicos suelen tender a una ligera sobrehidratación); decremento moderado y reversible de la tiroxina sérica (T_4) y un descenso

más acusado de la triyodotironina sérica (T_3).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Alcoholismo (abuso o dependencia de alcohol)

Muchos bebedores ocasionalmente llegan a excesos y por ello las alteraciones temporales vinculadas con el alcohol son frecuentes en no alcohólicos, especialmente entre los 16 y los 29 años de edad. Al surgir problemas repetitivos en múltiples aspectos de la vida, es probable que la persona cumpla los criterios para que se le clasifique dentro de la categoría de abuso o dependencia de alcohol.

Definición y aspectos epidemiológicos

La *dependencia de alcohol* se define en el Fourth Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV) de la American Psychiatric Association como problemas repetitivos vinculados con el consumo de alcohol, cuando menos en tres de siete aspectos de funcionamiento, que en conjunto abarcan cualquier período de 12 meses. Se concede énfasis especial a la tolerancia, la abstinencia o ambas, situación conocida como "dependencia con un componente fisiológico", que conlleva una evolución clínica más grave. La dependencia se observa en ambos sexos y en personas de todos los estratos socioeconómicos y todas las extracciones raciales y étnicas. El diagnóstico predice una serie de problemas recurrentes con el consumo del alcohol y el consecuente acortamiento de la esperanza de vida en 10 años o más. En caso de no haber dependencia del alcohol, la categoría a que suele asignarse a la persona es la de *abuso de alcohol*, si demuestra problemas repetitivos con su consumo en cualquiera de cuatro áreas de la vida que incluyen problemas sociales, interpersonales, legales y ocupacionales o uso repetido en situaciones peligrosas como la conducción de vehículos.

El peligro permanente de dependencia de alcohol en gran parte de los países occidentales va de 10 a 15% en los varones y de 5 a 8% en las mujeres. Si se considera el abuso de alcohol, los índices son todavía mayores. El alcohólico típico es un obrero u oficinista jefe o jefa de familia, y no el estereotípico sujeto indigente.

Aspectos genéticos del alcoholismo

El *alcoholismo* es un trastorno complejo influido por aspectos genéticos pues, en promedio, casi 60% del riesgo de sufrirlo depende de los genes. La importancia de las influencias genéticas es reforzada por el riesgo mayor en el gemelo idéntico de un alcohólico, en comparación con el gemelo fraterno, y también por el riesgo cuatro veces mayor en hijos de alcohólicos incluso si son adoptados al nacer y criados sin conocer a sus padres biológicos.

Diversas características independientes influidas por aspectos genéticos posiblemente se combinen para explicar la contribución de los factores hereditarios. En lo que toca al alcoholismo y la dependencia de otros enervantes, algunas familias al parecer poseen un peligro mayor, por sus niveles altos de impulsividad, como puede observarse en el trastorno de personalidad antisocial. En otras familias, dicho riesgo depende de la vulnerabilidad para sufrir diversos trastornos psiquiátricos independientes, como esquizofrenia y enfermedad maniacodepresiva. Aproximadamente en la mitad de los varones y mujeres asiáticos se advierte un menor riesgo de alcoholismo; ello se debe a la forma inactiva de la enzima ALDH, que origina niveles mayores de acetaldehído después del consumo de alcohol. Una proporción importante de la vulnerabilidad a presentar alcoholismo al parecer depende de genes que modifican la intensidad de la respuesta a la ingestión de alcohol. La mayoría de los estudios han indicado que 40% de algunos subgrupos de alto riesgo de alcoholismo futuro (como hijos de alcohólicos) necesitan concentraciones de alcohol en sangre más altas para que se produzcan los efectos que surgen con valores menores en sangre en las demás personas; esta respuesta relativamente pequeña al alcohol permite predecir el riesgo de problemas propios de él en el decenio siguiente, incluidos trastornos por consumo de alcohol.

Evolución natural

Para el alcohólico "promedio", la edad de la primera copa y de los primeros problemas poco importantes (p. ej., una amnesia alcohólica) es similar a la de la población general. Sin embargo, entre los 20 y los 25 años de edad, la mayoría de los varones y las mujeres moderan su consumo de alcohol (quizá por haber aprendido de esos problemas leves), mientras que los alcohólicos aumentan sus dificultades, sufriendo sus primeros problemas importantes a mediados del tercer decenio de vida y a principios del cuarto. Una vez establecido, el curso del alcoholismo probablemente se convierte en una historia de exacerbaciones y remisiones. Como regla general, es poca la dificultad para abstenerse de beber cuando surge un problema, lo que se sigue de un período de días o meses de consumo controlado de alcohol. Salvo que se persevere en la abstinencia, los períodos mencionados inevitablemente ceden el paso a un incremento en la ingestión de alcohol y a nuevos problemas. Esta evolución no es inexorable, ya que entre la mitad y dos tercios de los alcohólicos mantienen la abstinencia durante períodos prolongados después del tratamiento. Incluso sin un tratamiento formal o grupos de autoayuda, al menos 20% logran la abstinencia permanente. Sin embargo, si el alcohólico sigue bebiendo, su esperanza de vida se acortará en un promedio de 10 años; las principales causas de muerte, en orden decreciente, son cardiopatías, cáncer, accidentes y suicidio.

Identificación del alcohólico e intervenciones terapéuticas

Los médicos, incluso en zonas de elevado nivel socioeconómico, deben reconocer que alrededor de 20% de sus enfermos padecen alcoholismo. Por tal motivo es importante prestar atención a los síntomas y signos vinculados con el consumo de alcohol y también a los resultados de laboratorio que posiblemente sean anormales, en el marco de un consumo habitual de seis a ocho o más bebidas al día. Los dos estudios en sangre que poseen sensibilidad y especificidad aproximadas de

70 y 80% son la medición de la glutamiltransferasa gamma (*gamma-glutamyl transferase*, GGT) (>30 U) y la transferrina deficiente en carbohidrato (*carbohydrate-deficient transferrin*, CDT) (>20 U/L); es más probable que la combinación de los dos métodos sea más exacta que cualquiera de los solos. Los médicos deben considerar la práctica de tales pruebas cuando evalúen a individuos que ingieren grandes volúmenes de alcohol. Los marcadores serológicos de consumo intenso también pueden ser útiles para vigilar la abstinencia, porque posiblemente se normalicen en término de semanas de abstinencia alcohólica; por tal motivo, los incrementos en las cifras incluso de 10% posiblemente denoten reanudación del consumo intenso de alcohol. Otros estudios en sangre que pueden ser útiles para identificar a personas que consumen seis o más bebidas estándares al día incluyen valores en los límites altos de lo normal de MCV (>91 μm^3) y ácido úrico en suero (>416 mol/L o 7 mg/100 ml). Los signos físicos y los síntomas que son útiles para identificar un alcohólico incluyen hipertensión leve y fluctuante (p. ej., 140/95), infecciones repetidas como neumonía, y arritmias cardíacas por lo demás no explicadas. Otros trastornos que sugieren dependencia de alcohol comprenden cáncer de cabeza y cuello, esófago o estómago y también cirrosis, hepatitis inexplicable, pancreatitis, hinchazón de las parótidas de ambos lados y neuropatía periférica.

El diagnóstico clínico del abuso o dependencia de alcohol depende en última instancia de la corroboración de un perfil de dificultades vinculadas con su consumo; la definición no se basa en la cantidad ni en la frecuencia de dicho consumo. Por consiguiente, en la detección sistemática es importante sondear los problemas de la vida e intentar relacionar con ellos el consumo de alcohol u otro enervante. Es importante la información respecto a problemas maritales o laborales, dificultades legales, antecedente de accidentes, problemas médicos, signos de tolerancia y otros más. Todo médico deberá dedicar el tiempo necesario para reunir tal información, pero en este sentido son útiles algunos cuestionarios estandarizados que incluyen la llamada Alcohol Use Disorder Screening Test (AUDIT) de 10 reactivos. A pesar de todo, son sólo medios de detección sistemática o cribado, y para llegar a un diagnóstico significativo se necesita una entrevista cuidadosa directa con el alcohólico. Cuestionarios más breves tienen escasa utilidad.

Una vez identificado el alcoholismo, habrá que compartir el diagnóstico con el paciente como parte de la intervención. El síntoma o trastorno inicial puede ser utilizado como una forma de abordar el problema del alcoholismo. Por ejemplo, cabe señalar a la persona que se queja de insomnio o hipertensión que son problemas clínicamente importantes y que los datos de la exploración física y estudios de laboratorio indican que el consumo de alcohol al parecer ha contribuido a tales problemas y que hay un riesgo mayor de otros trastornos médicos y psicológicos. El médico debe compartir la información respecto a la evolución del alcoholismo y explorar posibles formas de abordar el trastorno; el proceso referido ha sido codificado con los nombres de *intervenciones breves* y *entrevistas motivacionales*. La primera ha sido eficaz para disminuir el consumo y los problemas por alcohol cuando se emprende a razón de dos sesiones de 15 min con diferencia de un mes, junto con el recordatorio telefónico de vigilancia. Las entrevistas motivacionales utilizan el nivel de interés y conocimiento del clínico respecto a la necesidad que los pacientes tienen de

evolucionar por sus propias etapas para ampliar sus conocimientos de su problema y así llevar a nivel óptimo su propia capacidad de modificar su comportamiento alcohólico.

Rara vez se logra en una sesión completar la intervención integral. En el caso de las personas que en la primera intervención no aceptan abstenerse del alcohol, un paso lógico sería "dejar la puerta abierta" para reuniones futuras y así el paciente cuente con ayuda cuando se agraven sus problemas. Mientras tanto, la familia puede beneficiar del consejo o el envío a grupos de autoayuda como Al-Anon (Alcohólicos Anónimos para miembros de la familia) y Alateen (para adolescentes hijos de alcohólicos).

Síndrome de supresión de alcohol

Una vez que el encéfalo repetidas veces ha estado expuesto a grandes dosis de alcohol, cualquier disminución repentina en el consumo puede ocasionar síntomas de abstinencia, muchos de los cuales son exactamente lo contrario de los originados por la intoxicación etílica. Los síntomas incluyen temblor de las manos (sacudidas), agitación y ansiedad, hiperactividad del sistema nervioso autónomo con aumento del pulso, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal, insomnio posiblemente acompañado de pesadillas, y molestias digestivas. Los síntomas comienzan en las primeras 5 a 10 h después de reducir la ingestión de etanol, alcanzan su máxima intensidad al segundo o tercer día, y mejoran en los días cuarto a quinto. Ansiedad, insomnio y niveles moderados de disfunción autónoma pueden persistir durante seis o más meses como síndromes de supresión (abstinencia) prolongados que contribuyen a la tendencia a volver a beber.

En algún punto de su vida, 2 a 5% de los alcohólicos presentan convulsiones por abstinencia a menudo en término de 48 h de haber dejado de beber. Estos fenómenos raros por lo común comprenden una sola convulsión generalizada y las anormalidades electroencefalográficas se normalizan en cuestión de días.

El término *delirium tremens* (DT) o alucinosis alcohólica denota el delirio (confusión psíquica, agitación y niveles fluctuantes de conciencia) que se acompaña de temblor e hiperactividad del sistema autónomo (p. ej., notable intensificación del pulso, la tensión arterial y las respiraciones). Por fortuna tal complicación grave y potencialmente letal de la abstinencia de alcohol se observa en menos de 5% de sujetos que dependen de él, y como resultado, es menor de 1% la posibilidad de DT durante cualquier etapa de abstinencia individual. Lo más probable es que las crisis de DT ocurran en personas que también tienen otros trastornos médicos graves, y por lo común se pueden evitar al identificarlos y tratarlos.

Tratamiento

Intoxicación aguda

Es prioritario asegurarse que los signos vitales están relativamente estables, sin indicios de depresión respiratoria, arritmia cardíaca o cambios potencialmente peligrosos de la tensión arterial. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de intoxicación por otras drogas, por lo que está indicado realizar un análisis de sangre y de orina para la detección de opioides o de otros depresores del

SNC, como benzodiazepinas o barbitúricos. Otros trastornos médicos que deben considerarse son hipoglucemia, insuficiencia hepática o cetoacidosis diabética.

Los pacientes estables desde el punto de vista médico deben encontrarse en un medio tranquilo, y en decúbito lateral si manifiestan fatiga, para disminuir el riesgo de aspiración. Cuando hay señales del comportamiento que indican una alta probabilidad de conducta violenta, se deben seguir procedimientos hospitalarios, entre ellos la posibilidad de hacer una manifestación de fuerza mediante un equipo de intervención. Ante una conducta agresiva, se debe recordar a los pacientes de forma no amenazadora que el objetivo es ayudarle a sentirse mejor y evitar los problemas. Si continúa la conducta agresiva, se puede hacer uso de dosis relativamente bajas de una benzodiazepina de vida media corta, como el lorazepam (p. ej., 1 mg vía oral) y repetirse si es necesario, con las precauciones debidas para que la adición de un segundo depresor del SNC no dé lugar a mayor desestabilización de las constantes vitales o empeore la confusión mental. Una alternativa es utilizar fármacos antipsicóticos (p. ej., 5 mg de haloperidol en gotas), aunque ello conlleva el riesgo potencial de disminuir el umbral convulsivógeno. Si la agresión aumenta, el paciente deberá ser hospitalizado en una unidad cerrada de breve estancia, en la que los medicamentos pueden utilizarse con más seguridad, y controlarse más estrictamente las constantes vitales.

Abstinencia

La primera medida incluye realizar una exploración física minuciosa de todo alcohólico que tenga la intención de dejar de beber, que incluya la búsqueda de signos de insuficiencia hepática, hemorragia de vías gastrointestinales, arritmias y desequilibrios de glucosa o electrólitos.

El segundo paso en el tratamiento de la abstinencia, incluso en los alcohólicos bien nutridos, es proporcionar al paciente nutrición y reposo adecuados. Todos los enfermos deben recibir vitaminas del complejo B por vía oral, incluyendo 50 a 100 mg/día de tiamina durante una semana o más. La mayoría de los pacientes inician la abstinencia con cantidades normales de agua corporal o cierto grado de sobrehidratación, por lo cual deben evitarse los líquidos intravenosos, a no ser que haya pruebas de hemorragia, vómitos o diarrea significativos recientes. Suele ser posible administrar los fármacos por vía oral.

La tercera fase del tratamiento es reconocer que casi todos los síntomas de supresión son causados por la interrupción repentina del uso de un depresor del SNC. Es posible la abstinencia si se administra cualquier fármaco de esa categoría (depresores) y se disminuye poco a poco sus dosis en un lapso de tres a cinco días. Muchos de los depresores del SNC son eficaces, pero las benzodiazepinas poseen el máximo margen de innocuidad y el coste más bajo; por ello constituyen los fármacos preferidos. Los productos de esa categoría que tienen vida media breve (cap. 371) son especialmente útiles en personas con deficiencia grave del hígado o manifestaciones de encefalopatía o daño cerebral preexistentes, pero originan valores sanguíneos rápidamente cambiantes del fármaco y deben administrarse cada 4 h para evitar fluctuaciones súbitas de los valores sanguíneos, las cuales pueden agravar el peligro de convulsiones. Por ello, muchos clínicos

utilizan fármacos con vidas medias largas como diazepam o clordiazepóxido y administran una cantidad suficiente el primer día para aplacar gran parte de los síntomas de la supresión (el temblor y la taquicardia), y disminuyen la dosis 20% en días sucesivos en un lapso de tres a cinco días. La estrategia es flexible; la dosis se aumenta si se agravan los signos de supresión, y se interrumpe el uso del medicamento si la persona duerme o muestra signos de hipotensión ortostática cada vez más intensos. El enfermo promedio necesita 25 a 50 mg de clordiazepóxido o 10 mg de diazepam ingeridos cada 4 a 6 h el primer día.

En el caso del paciente con DT, el tratamiento puede ser difícil y el trastorno suele durar de tres a cinco días independientemente del tratamiento empleado. El eje central de los cuidados es identificar los problemas médicos y corregirlos, controlar la conducta y evitar las lesiones. Muchos médicos recomiendan utilizar grandes dosis de benzodiazepinas (se han descrito dosis de hasta 800 mg/día de clordiazepóxido), tratamiento que disminuye la agitación y eleva el umbral para las convulsiones, pero que probablemente no mejora la confusión. Otros médicos recomiendan emplear antipsicóticos, como 20 mg o más al día de haloperidol, un abordaje con menos probabilidades de agravar la confusión pero que puede aumentar el riesgo de convulsiones. Los antipsicóticos no tienen lugar alguno en el tratamiento de los síntomas leves de la supresión.

Rara vez las convulsiones generalizadas por supresión requieren intervenciones farmacológicas agresivas más allá de las que habitualmente reciben los pacientes con cuadros de supresión, es decir, dosis adecuadas de benzodiazepinas. No se ha demostrado claramente que la fenitoína sea eficaz en las convulsiones por supresión de drogas, y el riesgo de convulsiones suele haber desaparecido cuando se alcanzan las concentraciones eficaces de fármaco. El paciente ocasional en estado epiléptico debe ser tratado de manera intensiva (cap. 348).

Aunque la supresión alcohólica se trata a menudo en el hospital, el esfuerzo por reducir costes ha dado origen al intento de desintoxicación de los alcohólicos con síntomas de supresión leves como pacientes externos. Este enfoque es adecuado para los pacientes con buen estado general que muestran síntomas de supresión leves a pesar de tener bajas concentraciones de alcohol en sangre y para aquéllos que no tienen antecedentes de DT o convulsiones por supresión. No obstante, en estas personas son necesarios exploración física detallada, valoración de los análisis de sangre y tratamiento con suplementos vitamínicos. Se puede dar benzodiazepinas al paciente para uno a dos días, con objeto de que su cónyuge u otro familiar se las administre cuatro veces al día. Los pacientes tienen que volver diariamente para comprobar sus constantes vitales, y los familiares o amigos deben saber que han de acudir a un servicio de urgencias si aumentan los síntomas de supresión.

Rehabilitación de alcohólicos

Una vez completada la rehabilitación, 60% o más de los alcohólicos conservan su abstinencia durante un año como mínimo, y muchos la logran permanentemente. Considerando que no hay pruebas de la superioridad de cualquier tratamiento específico, lo mejor será perseverar con las

intervenciones sencillas.

Las maniobras de la rehabilitación pertenecen a algunas categorías generales, y se aplican a todos los pacientes sean cuales sean su edad o grupo étnico. Sin embargo, la forma en que se aplican los tratamientos debe corresponder a las prácticas y necesidades de poblaciones específicas. En primer lugar están los intentos de ayudar al alcohólico a lograr y mantener un nivel alto de motivación favorable a la abstinencia. Esto consiste en educar al paciente acerca del alcoholismo y enseñar a la familia y a los amigos a dejar de proteger al alcohólico frente a los problemas causados por el alcohol. La segunda serie de maniobras ayuda al paciente a readaptarse a la vida sin alcohol y a restablecer un modo de vida funcional mediante consejo personal, rehabilitación profesional y grupos de autoayuda como Alcohólicos Anónimos. El tercer componente, conocido como *prevención de recaídas*, ayuda a la persona a identificar situaciones en las que es probable volver a beber, establece pautas para controlar estos riesgos, al tiempo que ofrece estrategias de contención que aumenten las posibilidades de retornar a la abstinencia si se produce una recaída.

No hay pruebas contundentes de que la rehabilitación intrahospitalaria sea siempre más eficaz que la extrahospitalaria. Sin embargo, las intervenciones más intensivas brindan mejores resultados que las menos intensivas, y algunos alcohólicos no mejoran con las estrategias ambulatorias. Puede optarse por hospitalizar o internar en una institución si: 1) el enfermo tiene problemas médicos difíciles de tratar fuera de un hospital; 2) elementos como depresión, confusión o psicosis interfieren en la asistencia ambulatoria; 3) surge una crisis vital profunda que impide actuar o trabajar en un medio extrahospitalario; 4) ha fracasado el tratamiento ambulatorio, o 5) la persona vive lejos del centro de tratamiento. Los elementos que mejor predicen la perseverancia en la abstinencia incluyen signos de niveles mayores de estabilidad vital (p. ej., familia y amigos que apoyan) y niveles más altos de función (como capacidad laboral, escolaridad y ausencia de delitos no vinculados con el alcohol).

Sea cual sea el tratamiento del paciente (institucionalizado o externo), el contacto debe mantenerse durante al menos seis meses, de preferencia durante un año completo, después de que haya logrado la abstinencia. El asesoramiento por un médico individual o por medio de grupos se centra en la vida cotidiana, destacando las áreas en que ha mejorado el funcionamiento al dejar de beber (es decir, por qué es una buena idea seguir siendo abstemio) y ayudándole a enfrentarse al tiempo libre sin depender del alcohol, a formar un grupo de amigos no bebedores y a sobrellevar las tensiones profesionales sin recurrir al alcohol.

El médico desempeña una función importante a la hora de identificar al alcohólico, tratar los síndromes médicos o psiquiátricos asociados, llevar a cabo la deshabituación, remitir al paciente a programas de rehabilitación y aconsejar a los alcohólicos. Además, debe seleccionar el tratamiento farmacológico (si es que se emplea alguno) durante la rehabilitación del alcoholismo. Los pacientes a menudo tienen problemas continuos de sueño o de ansiedad cuando se les retira el tratamiento de la abstinencia aguda, lo cual puede ser un componente de un síndrome de supresión prolongado. Por desgracia, no hay lugar para los hipnóticos o los ansiolíticos en el tratamiento de la mayoría de

los alcohólicos una vez que han desaparecido por completo los síntomas de ansiedad. Hay que tranquilizar al paciente explicándole que son normales los problemas con el sueño después de la abstinencia, y que mejorarán en las semanas y meses siguientes. La persona debe seguir un programa rígido al acostarse en la noche y levantarse por la mañana, y evitar siestas o el consumo de cafeína por las noches. El perfil de sueño mejorará rápidamente. Es posible abordar la ansiedad si se auxilia a la persona a tener mayor introspección en cuanto a la naturaleza temporal de los síntomas y a crear estrategias para relajarse, y si se usan formas de terapia cognitiva.

El elemento básico de la rehabilitación del alcohólico entraña orientación, enseñanza y estrategias cognitivas, pero también pueden ser útiles algunos fármacos. El primero sería la naltrexona, un antagonista opioide, a razón de 50 a 150 mg/día, que como se ha señalado en algunos estudios a corto plazo y a pequeña escala, disminuye la probabilidad de reanudar el etilismo y acorta los períodos de recidiva. Sin embargo, cuando menos un estudio a mayor escala y por tiempo más largo cuestionó la superioridad de la naltrexona en comparación con placebo; se necesitan más investigaciones para definir la razón coste/eficacia de tal método. Un segundo fármaco, el acamprosato (Campral) a razón de 2 g/día ha sido estudiado en más de 5 000 pacientes en Europa y sus resultados al parecer son similares a los observados con la naltrexona. Están en marcha algunos estudios a largo plazo de los dos medicamentos mencionados, solos y en combinación, y los resultados iniciales son promisorios. Un tercer fármaco, utilizado desde hace tiempo en el tratamiento del alcoholismo, es el disulfiram, un inhibidor de la deshidrogenasa de aldehído. En dosis de 250 mg/día, produce una desagradable (y potencialmente peligrosa) reacción en presencia de alcohol, que se debe a la acumulación de concentraciones muy elevadas del primer metabolito del alcohol, el acetaldehído. No obstante, pocos ensayos doble ciego y controlados han demostrado la eficacia del disulfiram frente al placebo. El disulfiram presenta muchos efectos secundarios y la reacción con el alcohol puede ser peligrosa, en especial en pacientes con enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, hipertensión y diabetes mellitus. Por ello, la mayoría de los médicos reservan este fármaco para los pacientes que presentan un antecedente claro de abstinencia prolongada asociada al uso previo de disulfiram y para aquéllos que pueden tomarlo bajo la supervisión de otra persona (como el cónyuge), en especial durante períodos concretos que los pacientes han identificado como situaciones de alto riesgo para ellos (como las fiestas de Navidad).

Los alcohólicos y sus parientes y amigos pueden obtener apoyo adicional de grupos de autoauxilio como Alcohólicos Anónimos (AA). Estos grupos, integrados típicamente por alcohólicos en fase de rehabilitación, brindan un modelo eficaz de abstinencia, constituyen grupos de "semejantes" sobrios, y pueden emprender intervenciones en crisis cuando se agrava la urgencia para beber. Ello puede ayudar al alcohólico a llevar a nivel óptimo las posibilidades de recuperación, en particular si se incorporan en un medio de tratamiento mejor estructurado.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Fleming MF et al: Brief physician advice for problem drinkers: Long-term efficacy and benefit-cost analysis. Alcohol Clin Exp Res 26:36, 2002 [PMID: 11821652]

Kiefer F et al: Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism. Arch Gen Psychiatry 60:92, 2003 [PMID: 12511176]

Schuckit MA et al: A 5-year prospective evaluation of DSM-IV alcohol dependence with and without a physiological component. Alcohol Clin Exp Res 27:818, 2003 [PMID: 12766627]

Reinert DF, Allen JP: The alcohol use disorders identification test (AUDIT): A review of recent research. Alcohol Clin Exp Res 26:272, 2002 [PMID: 11964568]

Ruitenberg A et al: Alcohol consumption and risk of dementia: The Rotterdam Study. Lancet 359:281, 2002 [PMID: 11830193]

Schuckit MA: *Drug and Alcohol Abuse: A Clinical Guide to Diagnosis and Treatment*, 5th ed. New York, Kluwer/Plenum, 2000

———: Vulnerability factors for alcoholism, in *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, K Davis (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp 1399–1411

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Abuso y dependencia de opiodes: introducción

Es difícil imaginar la práctica médica actual sin el empleo de analgésicos opioides. Han sido parte del armamentario farmacológico desde el tercer siglo antes de la era cristiana. En los comienzos del siglo XIX se aislaron el opio y la codeína; en el decenio de 1970 se identificaron las sustancias similares a opioides producidas por el organismo, y el primer opioide endógeno se aisló en 1995. Estas sustancias tienen enorme importancia en la medicina moderna, pero también tienen innumerables desventajas, que incluyen la sobredosificación y la dependencia; cerca de un millón de estadounidenses dependen de opioides. Todos los opioides cuentan con la capacidad de producir una intoxicación muy parecida a la causada por la heroína, así como también tolerancia y supresión (abstinencia).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos farmacológicos

Los opiáceos prototípicos morfina y codeína (3-metoximorfina), se obtienen del jugo lechoso de la amapola *Papaver somniferum*. Entre los productos semisintéticos obtenidos de las moléculas de morfina o tebana están hidromorfona, diacetilmorfina (heroína) y oxicodona. Entre los opioides totalmente sintéticos y fármacos emparentados se encuentran petidina (meperidina), propoxifeno, difenoxilato, fentanil, buprenorfina, tramadol, metadona y pentazocina.

Los diversos péptidos opioides endógenos (encefalinas, endorfinas, dinorfinas y otras) muestran distribuciones características en el sistema nervioso central (SNC) y al parecer son ligandos naturales de los receptores de opioides. Como se resume en el cuadro 373-1, los receptores con que los péptidos opioides interactúan producen de manera diferencial analgesia, depresión respiratoria, estreñimiento, euforia y otros fenómenos. Entre las sustancias capaces de antagonizar una o más de las acciones mencionadas se incluyen nalorfina, levalorfán, ciclazocina, butorfanol, buprenorfina y pentazocina, cada una de las cuales tiene propiedades agonistas y antagonistas combinadas, y también naloxona, nalmefeno y naltrexona, que son antagonistas opiáceos puros. La disponibilidad de antagonistas relativamente específicos ha permitido identificar cuando menos tres subtipos diferentes de receptores: los mu (μ), que influyen en algunas de las acciones más clásicas de los opioides como analgesia, refuerzo, estreñimiento, concentraciones hormonales y respiración; los receptores kappa (κ), que poseen posiblemente funciones similares además de inducir sedación y efectos en las hormonas; y receptores delta (δ), que al parecer se vinculan más bien con analgesia, estado de ánimo, refuerzo y respiración. Un cuarto subtipo de receptor posible, sensible a otro péptido endógeno, ha recibido el nombre de *nociceptina* u *orfanina* y puede influir en el dolor. Se piensa que las manifestaciones principales como son tolerancia, dependencia y supresión son mediadas predominantemente por los receptores mu, y éstos son afectadas por todos los opioides de prescripción.

Cuadro 373-1. Acciones de los receptores de opioides

Tipo de receptor	Efecto usual
Mu (μ) (p. ej., morfina)	Analgesia, euforia de refuerzo, supresión de tos y apetito, respiraciones disminuidas, disminución de la motilidad GI, sedación, cambios hormonales, liberación de dopamina y acetilcolina
Kappa (κ) (p. ej., butorfanol)	Disminución de disforia, de la motilidad GI, del apetito y de la respiración; síntomas psicóticos, sedación, diuresis, analgesia
Delta (δ) (p. ej., etorfina)	Cambios hormonales, supresión del apetito, liberación de dopamina

Nota: GI, vías gastrointestinales.

Los efectos más rápidos e intensos de los opioides ocurren después de su administración intravenosa; la absorción es sólo ligeramente menor después de fumar o inhalar el vapor ("persiguiendo el dragón"). Los efectos más leves se producen con la ingestión. La mayor parte del metabolismo de estas sustancias se realiza en el hígado, en forma predominante por conjugación con ácido glucurónico; sólo cantidades pequeñas son excretadas de manera directa en la orina o las heces. La vida media plasmática de estos fármacos varía de 2.5 a 3 h en el caso de la morfina a más de 22 h en el caso de la metadona e incluso se presenta mayor tiempo con el acetato de levometadilo (*levomethadyl acetate,* LAAM).

La heroína que se expende en las calles suele tener una pureza de sólo 5 a 10%, pues se le mezcla con azúcar, quinina, leche en polvo, fenacetina, cafeína, antipirina y estricnina. El aumento inesperado en la pureza de las drogas callejeras puede originar sobredosificaciones letales involuntarias.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Efectos agudos y crónicos de los opioides

Con la excepción de la sobredosificación y la dependencia física, muchos de los efectos de los opioides se revierten con rapidez. Sin embargo, un peligro importante proviene del uso de agujas contaminadas para la inyección intravenosa de drogas, que agrava el peligro de transmisión de virus de hepatitis B y C, agentes de la endocarditis bacteriana e infección por VIH (cap. 173).

Efectos en aparatos y sistemas

Además de la euforia y los efectos placenteros de los opioides debido a estimulación de las vías dopaminérgicas que nacen del mesencéfalo y terminan en el núcleo auditivo, los efectos de los opioides en el SNC comprenden náuseas y vómitos (bulbo raquídeo), menor percepción del dolor (médula espinal, tálamo y región gris periacueductal) y sedación (sistema de activación reticular). Los productos de adulteración que se agregan a las drogas del comercio callejero pueden causar lesiones del sistema nervioso, como neuropatías periféricas, ambliopía, mielopatía y leucoencefalopatía. La administración aguda de opioides inhibe la liberación de algunas hormonas del hipotálamo como el factor de liberación de corticotropina (*corticotropin-releasing factor*, CRF) y la hormona luteinizante, y como consecuencia disminuye la concentración de algunas hormonas sexuales, lo que podría reducir el impulso sexual y dificultar el afrontamiento del estrés. Otros cambios hormonales comprenden decremento de la liberación de tirotropina y aumento en la de prolactina y tal vez de la hormona del crecimiento (cap. 318).

Los cambios agudos en el aparato respiratorio incluyen disminución en el reflejo tusígeno y depresión respiratoria, ambos mediados por el SNC, que son consecuencia de una menor reacción del tallo encefálico a la tensión de bióxido de carbono, componente del síndrome de sobredosificación de drogas que se describe más adelante. Incluso con dosis pequeñas, este efecto puede ser de importancia clínica en sujetos con neumopatías. Un riesgo adicional sería la neumonía por broncoaspiración. Los efectos de los opioides en vías gastrointestinales incluyen náuseas y disminución de la motilidad intestinal, de lo que resultan estreñimiento y anorexia. Los cambios cardiovasculares tienden a ser relativamente leves, sin un efecto directo de los opioides en el ritmo o la contractilidad del miocardio, pero a veces surge hipotensión ortostática quizá secundaria a la liberación de histamina y dilatación de vasos periféricos. Las agujas contaminadas pueden introducir microorganismos que originen endocarditis bacterianas con émbolos sépticos y accidente cerebrovascular.

Toxicidad y sobredosificación de opioides

Las dosis grandes de opioides pueden culminar en sobredosificación potencialmente letal, que puede observarse en >60% de las personas dependientes de opioides, en particular con los fármacos más potentes como el fentanil (80 a 100 veces más potente que la morfina). El síndrome típico, que ocurre inmediatamente con la sobredosificación intravenosa, incluye respiraciones superficiales y lentas, miosis (con midriasis una vez que ha ocurrido anoxia encefálica), bradicardia, hipotermia y estupor o coma (cap. 257). Sin tratamiento inmediato pueden presentarse depresión respiratoria, paro cardiorrespiratorio y muerte. En el examen de necropsia se advierten pocos cambios específicos, excepto el edema cerebral difuso. También surge a veces una reacción "alergiforme" a la heroína intravenosa, en parte tal vez vinculada con las sustancias adulterantes, y se caracteriza por disminución del estado de alerta, edema pulmonar con líquido espumoso e incremento en el número de eosinófilos en la sangre.

El primer paso para tratar la sobredosificación es el apoyo de los signos vitales y para tal fin se puede recurrir a la intubación si es necesario. El tratamiento definitivo es la administración de un antagonista narcótico, como 0.4 a 2 mg de naloxona intravenosa o intramuscular. La respuesta debe producirse en término de 1 a 2 min; se repite la dosis cada 2 a 3 min, hasta llegar a un total de 10 mg. Salvo en la sobredosis de buprenorfeno, ninguna respuesta después de aplicar 10 mg torna improbable una reacción tóxica a opioides. Es importante ajustar la dosis de modo que concuerde con los síntomas del enfermo para aplacar la depresión respiratoria, pero sin provocar un estado de supresión aguda; este último no puede ser tratado de manera intensiva mientras los signos vitales relacionados con la dosificación no sean relativamente estables. Los efectos de la naloxona disminuyen en 2 a 3 h, por lo cual hay que vigilar a la persona durante 24 h como mínimo después de una sobredosis de heroína, y 72 h después de una sobredosis de metadona, un fármaco de acción más larga. En este último caso, habrá que pensar en sustituir la naloxona por la naltrexona, que es un producto de acción más larga. Si con el antagonista de opioides hay respuesta escasa, habrá que pensar en la posibilidad de una sobredosis concomitante con una benzodiazepina y recurrir a una medida "estimulatoria" como sería la administración de 0.2 mg/min de flumazenilo hasta un máximo de 3 mg en el lapso de una hora.

El tratamiento de la reacción tóxica de opioides típica o "alérgica" suele obligar a continuar con medidas de apoyo de la respiración (a menudo con suministro de oxígeno y respiración a presión positiva en el tipo de sobredosificación "alérgica"), soluciones intravenosas, agentes presores si se necesita apoyar la tensión arterial, y lavado gástrico para eliminar cualquier fármaco residual. Suele ser necesaria la intubación para evitar broncoaspiración en el individuo estuporoso o comatoso. Las arritmias, las convulsiones o ambas complicaciones también pueden ser parte de la reacción tóxica a opioides, especialmente en el caso de codeína, propoxifeno o petidina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Abuso y dependencia de opioides

Definición y epidemiología

En el *Fourth Diagnostic and Statistical Manual* (DSM-IV) de la American Psychiatric Association se define la dependencia de opioides como el uso repetido de un fármaco de esta clase hasta el punto de originar múltiples problemas. Para la definición se necesitan pruebas de tres o más problemas en el mismo año que incluyen tolerancia, supresión, uso de cantidades cada vez mayores de opioides de las deseadas y consumo a pesar de las consecuencias. Los pacientes que no muestran dependencia, pero tienen repetidas dificultadas con la ley a causa de opioides, menor capacidad de cumplir obligaciones, uso en situaciones peligrosas o uso ininterrumpido a pesar de los problemas, pueden ser clasificados como personas que abusan de opioides.

El uso de opioides con el fin de intoxicarse es menos frecuente que el de alcohol, marihuana y otros fármacos o drogas. En Estados Unidos, la encuesta de 2002 a nivel nacional entre adolescentes y adultos jóvenes indicó que 10% de los alumnos del duodécimo grado (el último año de la preparatoria) habían probado un opioide sin que lo hubiera recetado un médico, incluyendo casi 2% que habían usado heroína. Las cifras de adultos jóvenes y universitarios en 2001 fueron de casi 12 y 2%, respectivamente. En todos los estudios, los índices de prevalencia sólo fueron levemente mayores en varones que en mujeres. Ninguna de las encuestas a nivel nacional aportó datos sobre la prevalencia de la dependencia, que se estima en un riesgo de por vida de alrededor de 1 por ciento.

Genética

En un estudio extenso >3 000 parejas de gemelos varones se señaló que existen influencias genéticas vinculadas de manera específica con la dependencia de heroína, y se observaron más factores genéticos relacionados con una vulnerabilidad global a problemas vinculados con estupefacientes. Las influencias genéticas operan en el contexto de factores ambientales adicionales que posiblemente guardan relación con la familia de crianza y el entorno general. Factores genéticos podrían influir en características de la personalidad como la impulsividad y la avidez por sensaciones o la susceptibilidad a presentar un trastorno antisocial de la personalidad. Los genes vinculados con las acciones de la droga en sistemas neuroquímicos específicos como la dopamina también son candidatos potenciales a una mayor vulnerabilidad a presentar dependencia de opioides.

Evolución natural

Un trastorno por uso de opioides puede surgir en cualquier persona, pero como mínimo tres grupos están expuestos a un mayor peligro de dependencia o uso indebido. En primer lugar, una minoría de individuos con síndromes de dolor crónico (dorsalgia, artralgia y mialgias) utilizan indebidamente los fármacos que se les prescriben. Si se establece la dependencia física, cualquier disminución de las concentraciones del opioide en sangre podría intensificar el dolor y hacer que el sujeto continuamente ingiriera el fármaco. Los médicos pueden evitar la dependencia física al auxiliar a la persona a aceptar el objetivo de moderación más que de desaparición del dolor y reconocer que es imposible eliminar del todo las molestias (cap. 11). Los analgésicos deben ser sólo un componente del tratamiento y limitarse a la administración oral del producto menos potente que pueda llevar al mínimo el dolor (p. ej., ibuprofén o, si es necesario, propoxifeno). Conviene recurrir a técnicas de modificación conductual como relajación muscular y meditación, y deben usarse ejercicios perfectamente seleccionados para mejorar la función y disminuir el dolor. Por último, pueden ser útiles estrategias no medicinales como la neuroestimulación transcutánea eléctrica en situaciones patológicas en músculo y articulaciones.

El segundo grupo expuesto a riesgo alto lo constituyen médicos, enfermeras y farmacéuticos, más bien por el acceso fácil que tienen a los opioides. Los médicos a veces comienzan a usarlos para conciliar el sueño o aplacar el estrés o molestias físicas y dolores, y recurren a dosis cada vez mayores conforme surge tolerancia. Ante la conciencia cada vez mayor de estos problemas, se han creado programas para identificar y auxiliar a los médicos que se han vuelto dependientes de enervantes, y para este fin dan apoyo de colegas y enseñanza antes que los problemas lleguen al punto de anulación de la licencia profesional. Se recomienda a los médicos nunca prescribir opioides a sí mismos o a su familia.

El tercer grupo está formado por sujetos que adquieren fármacos callejeros para sentirse bien ("elevarse"). Algunos tienen antecedentes de graves problemas antisociales, pero la mayoría tienen un nivel relativamente alto de funcionamiento premórbido. El comprador típico comienza el consumo ocasional de opioides después de haber experimentado con tabaco, seguido con alcohol, marihuana, y por último depresores o estimulantes encefálicos. El uso ocasional de opiáceos puede continuar por algún tiempo y algunos sujetos nunca aumentan su consumo al punto de desarrollar dependencia.

Los sujetos que dependen de opioides están en riesgo de experimentar con otras drogas. Es posible que usen alcohol para aplacar los problemas de supresión, intensificar la estimulación de los opioides y sustituirlos cuando no se cuente con ellos, incluso durante los tratamientos con metadona y otras terapias. El etilismo problemático, incluida la dependencia de alcohol, se observa en alrededor de la mitad de las personas que dependen de opioides. Al parecer el individuo consume cocaína en gran medida por las mismas razones por las que ingiere alcohol, y a menudo se la administra por vía intravenosa con el opioide. Otra clase importante de fármacos son las

benzodiazepinas, en particular en individuos sometidos a un programa de mantenimiento con metadona.

Una vez establecido el uso persistente de opioides, es probable que se presenten problemas graves. Al menos 25% de los usuarios habituales fallecen en término de 10 a 20 años (índice de mortalidad 15 veces mayor que el de la población general) por suicidio, homicidio, accidentes o enfermedades infecciosas como tuberculosis, hepatitis o SIDA; este último se ha vuelto una epidemia entre quienes usan drogas inyectables, y se estima que 60% de estos varones y mujeres portan el VIH (cap. 173). La mayoría de los individuos que dependen de opioides presentan exacerbaciones y remisiones frecuentes, pero es importante recordar que incluso sin tratamiento, alrededor de 35% logran la abstinencia por largo tiempo y a veces permanente, en particular después de cumplir 40 años de edad. Como ocurre con casi todos los enervantes, el pronóstico favorable se vincula con el antecedente de estabilidad marital y laboral y menos actividades delictivas previas no relacionadas con el consumo de drogas.

Tratamiento

Un aspecto clave para el diagnóstico es descartar el estereotipo erróneo de que los individuos que dependen de opioides siempre son desempleados e indigentes. Son posibles el abuso o la dependencia en toda persona que muestra síntomas de lo que podría ser supresión de opioides; en todo aquél que haya tenido un síndrome de dolor crónico; médicos, enfermeras y farmacéuticos y otras personas que tienen acceso fácil a opioides; y todos los enfermos que solicitan repetidamente analgésicos que se obtienen por prescripción. De este modo, antes de prescribir un analgésico opioide es importante reunir antecedentes personales completos que permitan dilucidar los perfiles de problemas vitales y cualquier dato de consumo de opioides. Si se sospecha un problema con tales drogas, puede ser útil reunir más datos al respecto de un pariente o amigo cercano. Además, los médicos deben buscar estigmas físicos de abuso (como serían pinchazos de aguja) y, si es apropiado, buscar opioides en la sangre o la orina.

Después de identificar la dependencia de opioides, la fase siguiente es la intervención tal como se describe en el caso del alcoholismo en el capítulo 372. El médico puede señalar al paciente la necesidad de que se continúe el tratamiento, incluso si éste logra la abstinencia, y también puede insistir en que se dispone de ayuda para lograr un estilo de vida sin drogas.

Síntomas de supresión

Los síntomas de supresión, que por lo común son lo opuesto a los efectos agudos de la droga, incluyen náuseas y diarrea, tos, epífora, midriasis, rinorrea, sudación profusa, espasmos de músculos y piloerección (carne de gallina) y también incrementos mínimos en temperatura corporal, frecuencia respiratoria y tensión arterial. Además, junto con el deseo intenso de la droga pueden presentarse dolor corporal difuso, insomnio y bostezos. Los fármacos con vidas medias más breves, como morfina o heroína, por lo regular causan síntomas en término de 8 a 16 h desde la última dosis; la intensidad alcanza su punto mayor en término de 36 a 72 h de haber discontinuado el uso

de la droga, y el síndrome agudo desaparece en cinco a ocho días. Una fase de abstinencia tardía que incluye inestabilidad leve del estado de ánimo, disfunción del sistema autónomo y cambios de umbral del dolor y perfiles de sueño puede persistir seis meses o más y probablemente contribuye a la recaída.

Tratamiento del síndrome de supresión

Es indispensable hacer una exploración física minuciosa que incluya evaluación de la función neurológica y buscar infecciones focales y generalizadas, en particular abscesos. Los métodos de laboratorio incluyen evaluación de la función hepática, y en usuarios de drogas intravenosas, detección de VIH y virus de hepatitis B y C. Tan pronto como sea posible, habrá que emprender la nutrición apropiada y el reposo.

Un esquema terapéutico contra los síntomas de supresión incluye la administración de cualquier opioide (p. ej., 10 a 25 mg de metadona dos veces al día) el día primero, para aplacar los síntomas. Después de algunos días de estabilizar las dosis, la cantidad del opioide se disminuye todos los días 10 a 20% de la dosis original del primer día. Sin embargo, en muchos estados de la Unión Americana no se acepta o tiene limitaciones la desintoxicación a base de opioides. En tales circunstancias, las farmacoterapias suelen centrarse en el alivio de síntomas como diarrea con loperamida, congestión nasal con descongestivos y dolor con analgésicos no opioides (como ibuprofén). Se puede mejorar la comodidad administrando clonidina (un agonista adrenérgico α_2) en dosis hasta de 0.3 mg dos a cuatro veces al día para aplacar la hiperactividad del sistema nervioso simpático. Es importante cuantificar en forma seriada la tensión arterial. Algunos clínicos amplían el régimen con dosis pequeñas o moderadas de benzodiazepinas durante dos a cinco días para reducir la agitación. Se ha planteado un método ultrarrápido de desintoxicación que utiliza sedación profunda y precipitación de los síntomas de supresión por medio de naltrexona, pero conlleva muchos peligros inherentes y hay escasas pruebas de su eficacia.

Un caso especial de supresión de opioides se observa en el neonato que se ha tornado dependiente pasivo por el abuso de droga de su madre durante el embarazo; su cuadro de supresión incluye irritabilidad, llanto, temblor, hiperreflexia, hiperpnea, diarreas, vómitos, estornudos, bostezos e hipo. El tratamiento sigue las mismas etapas generales utilizadas para tratar a un adulto físicamente dependiente, pero incluye elixir paregórico (0.2 ml ingeridos cada 3 o 4 h), metadona (0.1 a 0.5 mg/kg de peso/día), fenobarbital (8 mg/kg de peso/día) o diazepam (1 a 2 mg/kg de peso cada 8 h) en dosis decrecientes durante 10 a 20 días. Los neonatos dependientes de madres sometidas a un programa de mantenimiento a base de metadona también se benefician de la leche materna en tanto la madre sigue recibiendo dicho opioide.

Rehabilitación

A pesar de algunas diferencias en demografía, las mismas normas de rehabilitación son válidas para quienes dependen del opio que para los alcohólicos. La estrategia básica comprende desintoxicación y planteamiento de objetivos reales, junto con orientación y enseñanza para mejorar la motivación hasta alcanzar la abstinencia. Un compromiso a largo plazo del sujeto de reconstruir un modo de

vida sin la droga es un paso esencial para evitar recidivas.

En gran parte de los programas los pacientes reciben enseñanza sobre su responsabilidad para mejorar su vida, y la motivación para la abstinencia mejora al dar información sobre los problemas médicos y psicológicos que cabe esperar en caso de persistir la dependencia. Se alienta a los pacientes y sus familiares a establecer un modo de vida sin opioides al aprender a afrontar el dolor crónico y elaborar planes vocacionales realistas (como serían farmacéuticos, médicos y enfermeras). Se recomienda también a la persona dependiente que establezca contacto con un grupo de coetáneos no drogadictos y que participen en grupos de autoayuda como Narcóticos Anónimos. Otro componente terapéutico importante es evitar las recaídas, orientado a identificar los elementos desencadenantes para el regreso al consumo de drogas y a crear estrategias de afrontamiento apropiadas.

El médico puede brindar gran parte de esta orientación y consejo o enviar a sus pacientes a programas formales de rehabilitación que incluyen clínicas de mantenimiento a base de metadona, programas que utilizan antagonistas de narcóticos y comunidades terapéuticas. La vigilancia a largo plazo de pacientes tratados indica que alrededor de un tercio terminan por librarse de la droga y 60% ya no usan más opioides.

MANTENIMIENTO CON OPIOIDES

Los programas de mantenimiento con metadona y LAAM (de acción más larga) deben utilizarse sólo de manera conjunta con enseñanza y orientación. El objetivo es contar con un fármaco sustitutivo que sea legalmente accesible, innocuo, que pueda ingerirse y tenga vida media larga, para consumirlo una sola vez al día. Ello podrá auxiliar a las personas que han fracasado repetidas veces en los programas sin drogas para mejorar su función dentro de la familia y el trabajo, disminuir los problemas legales y mejorar la salud. Es posible que las personas que no abandonan la fase de mantenimiento con metadona mejoren tanto su comportamiento antisocial como su estado laboral.

La metadona es un opioide de larga acción cuya dosis óptima estaría entre 80 a 120 mg/día (objetivo que se alcanza por incrementos lentos y cuidadosos con el paso del tiempo); dicho nivel es óptimo y eficaz para bloquear la euforia inducida por heroína, disminuir el deseo imperioso de droga y conservar la abstinencia de opioides ilegales. Más de 75% de los pacientes en clínicas que usan metadona y están perfectamente supervisados posiblemente no consuman heroína durante seis meses o más. La metadona se administra en un preparado líquido ingerible una vez al día en el programa y el sujeto lleva a su hogar dosis para el fin de semana. Los análogos de acción más larga, como LAAM, se pueden administrar en dosis incluso de 80 mg dos a tres veces por semana. Después de un lapso de mantenimiento (seis meses a un año o más) el clínico tratará de disminuir lentamente la dosis en alrededor de 5% por semana.

Un fármaco más que se ha utilizado para programas de mantenimiento es la buprenorfina, agonista de opioides mu y antagonista kappa. Sea como líquido o en tabletas sublinguales, por lo común se administran dosis de 8 a 12 mg/día (hasta 32 mg en algunos enfermos) tres a siete días por

semana. Este producto tiene algunas ventajas que incluyen menor peligro de sobredosificación, desintoxicación más fácil de la que se obtiene con metadona y probablemente un efecto de techo en que dosis mayores no intensifican la euforia. Muchos estudios indican igual eficacia de buprenorfina y metadona, en tanto que otros sugieren índices más altos de deserción o consumo concomitante de la droga con la buprenorfina. Como ocurre con la totalidad de los opioides, siempre persiste el peligro de abuso.

En el pasado, en Inglaterra se utilizaron programas de mantenimiento a base de heroína, con objetivos y directrices semejantes a los de los actuales programas con metadona. No hay pruebas de que la fase de mantenimiento con heroína conlleve ventajas en relación con la metadona, y el método con heroína agrava el peligro de que la droga se venda en las calles.

ANTAGONISTAS DE OPIOIDES

Los antagonistas opiáceos (como la naltrexona) compiten con la heroína y otros opioides a nivel de los receptores y así aminoran los efectos de los agonistas opioides. Administrados por largo tiempo con el objetivo de bloquear el efecto placentero ("elevación") del opioide, pueden ser útiles como parte de un tratamiento global que incluya orientación y apoyo. Dosis de 50 mg de naltrexona al día antagonizan 15 mg de heroína durante 24 h, y dosis más altas (125 a 150 mg), quizá más eficaces, bloquean los efectos de 25 mg de heroína intravenosa incluso tres días. Para no desencadenar un síndrome de supresión, los pacientes deben estar sin opioides cinco días, como mínimo, antes de comenzar el tratamiento con naltrexona, y en primer lugar se les estimula con 0.4 a 0.8 mg de naloxona, un agente de acción más corta, para tener la seguridad de que tolerarán el antagonista de acción más larga. Después de esta fase se aplica una dosis de prueba de 10 mg de naltrexona, que puede producir síntomas de supresión en 0.5 a 2 h. Si los síntomas no se presentan se puede comenzar con la dosis usual de 40 a 150 mg tres veces por semana.

PROGRAMAS SIN DROGA

La mayoría de los sujetos que dependen de opioides se incorporan a programas terapéuticos que están basados predominantemente en las estrategias conductuales cognitivas de mejorar el compromiso para lograr la abstinencia, auxiliar a los pacientes a rehacer sus vidas sin enervantes y evitar la recidiva. Ya sea en programas intrahospitalarios o extrahospitalarios, los pacientes no reciben medicamentos.

Una variante de esta estrategia se puede utilizar en personas que difícilmente conservan un estado sin drogas. En estos casos, se incorporan los elementos básicos del tratamiento no ambulatorio por largo tiempo (un año o más) en una comunidad terapéutica. La persona comienza con una inmersión casi total en el entorno, en que otros individuos en diversas etapas de recuperación se tornan el grupo de apoyo primario, brindan consejo y una atmósfera sin drogas en que la persona dependiente de opioides evoluciona hasta llegar a niveles cada vez mayores de independencia, incluso al grado de asumir un trabajo fuera de la atmósfera terapéutica.

Como ocurre en el tratamiento en todos los trastornos por estupefacientes, es probable que elementos como orientación, tratamientos conductuales y enfoques relativamente sencillos para la psicoterapia contribuyan de manera significativa para obtener resultados positivos. La mayoría de los programas se centran en: enseñar métodos para afrontar el estrés, mejorar el conocimiento de atributos de la personalidad, enseñar mejores estilos cognitivos y a través del proceso de evitar recaídas, abordar factores que pudieran contribuir a la intensificación del deseo de droga, a un acceso fácil a las drogas, o a períodos de menor motivación. La combinación de estas terapias con las estrategias descritas al parecer es la que produce los mejores resultados.

Por último, es importante comentar aspectos de prevención. Excepto en el caso de sujetos en fase terminal, los médicos deben vigilar con enorme cuidado el uso de opioides en sus pacientes, de modo que administren las dosis más bajas que convengan en la práctica y aplicarlas por un período tan breve como lo justifique el nivel del dolor en el paciente promedio. Los médicos también deben vigilar su propio riesgo de abuso y dependencia de opioides, y nunca se prescribirán ni administrarán a sí mismos estas drogas. En el caso de la persona que depende de drogas intravenosas y que no es médico, se harán todos los intentos posibles para evitar el contagio de SIDA, hepatitis, endocarditis bacterianas y otras consecuencias del uso de agujas contaminadas, mediante programas de mantenimiento a base de metadona y programas de intercambio de agujas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Barrau K et al: Comparison of methadone and high dosage buprenorphine users in French care centres. Addiction 96:1433, 2001 [PMID: 11571062]

Carroll KM et al: Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: Efficacy of contingency management and significant other involvement. Arch Gen Psychiatry 58:755, 2001 [PMID: 11483141]

Devries TJ, Shippenberg TS: Neural systems underlying opiate addiction. J Neurosci 22:3321, 2002

Glasgow NJ et al: Accelerated withdrawal from methadone maintenance therapy using naltrexone and minimal sedation: A case-series analysis. Drug Alcohol Review 20:213, 2001

Gowing LR et al: α_2-Adrenergic agonists in opioid withdrawal. Addiction 97:49, 2002 [PMID: 11895270]

Gutstein HB, Akil H: Opioid analgesics, in *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed, JG Hardman et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 569–619

Harris GC et al: Altered motivation and learning following opiate withdrawal: Evidence for prolonged dysregulation of reward processing. Neuropsychopharmacology 28:865, 2003 [PMID: 12736632]

Herming RI et al: Methadone treatment induces attenuation of cerebrovascular deficits associated with the prolonged abuse of cocaine and heroin. Neuropsychopharmacology 28:562, 2003

Hser H-I et al: A 33-year follow-up of narcotics addicts. Arch Gen Psychiatry 58:503, 2001 [PMID: 11343531]

Hutchinson SJ et al: One-year follow-up of opiate injectors treated with oral methadone in a GP-centered programme. Addiction 95:1055, 2000 [PMID: 10962770]

Johnston LD et al: *Monitoring the Future: National Results on Adolescent Drug Use: Overview of Key Findings*, 2002. Bethesda, MD, National Institute on Drug Abuse, 2003. NIH Publication No. 03-5374.

Ling W et al: New trends in opiate pharmacotherapy. Drug Alcohol Review 20:79, 2001

Mattick RP et al: Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: A randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients. Addiction 98:441, 2003 [PMID: 12653814]

Popik P et al: Morphine tolerance and reward but not expression of morphine dependence are inhibited by the selective glutamate carboxypeptidase II (GCP II, NAALADase) inhibitor, 2-PMPA. Neuropsychopharmacology 28:457, 2003 [PMID: 12629525]

Schuckit MA et al: *Drug and Alcohol Abuse: A Clinical Guide to Diagnosis and Treatment*, 5th ed. New York, Plenum, 2000

Schuckit MA et al: *Educating Yourself about Alcohol and Drugs: A People's Primer*. New York, Plenum, 1998

Sora I et al: μ opiate receptor gene dose effects on different morphine actions: Evidence for differential in vivo μ receptor reserve. Neuropsychopharmacology 25:41, 2001 [PMID: 11377918]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cocaína y otras drogas comunes: introducción

El abuso de cocaína y otros psicoestimulantes sigue siendo un grave problema de salud pública en Estados Unidos y en todo el mundo; su prevalencia al parecer ha aumentado en algunas zonas metropolitanas entre los universitarios y adultos de 19 a 40 años. El abuso por mujeres sigue muy de cerca al de la cocaína y los demás psicoestimulantes por los varones; un problema especial es el abuso de estas sustancias por los jóvenes en Estados Unidos.

El inicio y la persistencia del abuso dependen de una interacción compleja de propiedades farmacológicas y disponibilidad relativa de cada droga, la personalidad y expectativas del usuario, y el contexto ambiental en que se utiliza la droga. Se ha vuelto cada vez más frecuente en sujetos de todos los estratos socioeconómicos el abuso de varias drogas; es decir, el consumo simultáneo de varias que tienen diferentes efectos farmacológicos. Algunas de las formas peligrosas de tal abuso, como la combinación intravenosa de heroína y cocaína, sigue siendo un grave problema en la sala de urgencias de hospitales. Los usuarios que abusan tal vez intenten aplacar el efecto de una droga con otra, como cuando se utilizan heroína o alcohol para modular el efecto placentero de la cocaína. A veces se emplea una droga para intensificar los efectos de otra, como el caso de las benzodiazepinas y la metadona o la combinación de cocaína y heroína en individuos en un programa de mantenimiento con metadona.

El consumo crónico de cocaína y psicoestimulantes puede asociarse con diversas consecuencias negativas para la salud, que van desde afecciones pulmonares hasta disfunción reproductiva. Trastornos preexistentes como hipertensión y cardiopatía pueden ser agravados por la drogadicción, y el uso combinado de dos o más drogas puede acentuar complicaciones médicas asociadas con el consumo de una sola de ellas.

El abuso de drogas agrava el peligro de exposición al VIH. El abuso de cocaína y psicoestimulantes contribuye al peligro de infección por dicho virus, en parte por supresión de la inmunidad. Además, el empleo combinado de cocaína y opiáceos suele acompañarse de la compartición de agujas por los usuarios de drogas intravenosas; estos últimos siguen siendo el mayor grupo individual de personas infectadas por VIH en varias zonas metropolitanas importantes de Estados Unidos, así como en áreas urbanas de Escocia, Italia, España, Tailandia y China.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cocaína

La cocaína es un estimulante y anestésico local con potentes propiedades vasoconstrictoras. Las hojas de la *coca* (*Erythroxylon coca*) contienen alrededor de 0.5 a 1% de cocaína. La droga produce efectos fisiológicos y conductuales por las vías oral, intranasal o intravenosa, o por inhalación después de pirólisis. La cocaína intensifica las concentraciones sinápticas de los neurotransmisores monoamínicos dopamina, noradrenalina y serotonina al unirse a proteínas transportadoras en las neuronas presinápticas y bloquear la recaptación. Los efectos de refuerzo de la cocaína al parecer dependen de sus acciones en neuronas dopaminérgicas en el sistema mesolímbico.

Prevalencia del consumo de cocaína

La cocaína tiene amplia disponibilidad en Estados Unidos, y el abuso de esa droga se produce prácticamente en todos los estratos sociales y económicos de la sociedad. La prevalencia del abuso de cocaína en la población general se ha acompañado de un aumento de ese abuso entre los adictos a la heroína, incluidos los pacientes que participan en programas de mantenimiento con metadona. La cocaína intravenosa se emplea a menudo con heroína por la misma vía, una combinación que atenúa el "bajón" poscocaína y reemplaza la "elevación" de la heroína, bloqueada por la metadona, por la "elevación" de la cocaína.

Intoxicación aguda y crónica por cocaína

Ha habido un incremento impresionante de la administración intravenosa y de la inhalación de material pirolizado fumado. Tras la administración intranasal, se aprecian cambios del estado de ánimo y de las sensaciones a los 3 a 5 min, con un efecto máximo a los 10 a 20 min. La duración del efecto de la cocaína rara vez supera 1 h tras la administración intranasal. La inhalación de materiales pirolizados comprende la inhalación de crack o cocaína o el fumar pasta de coca (un producto obtenido al extraer preparaciones de coca con disolventes inflamables), y el fumar cocaína en forma de base libre. La cocaína en forma de base libre, como la preparada con bicarbonato sódico (crack), se está haciendo cada vez más popular por la potencia relativamente elevada de estos compuestos y la rapidez de su acción (8 a 10 s tras fumarla).

La cocaína produce una estimulación breve proporcional a la dosis, mejora el estado de ánimo y aumenta la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. La temperatura corporal suele aumentar tras la administración de esta droga que, en dosis altas, puede inducir hiperpirexia letal o hipertensión.

Debido a que la cocaína inhibe la recaptación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas adrenérgicas, potencia la actividad del sistema nervioso simpático. La cocaína tiene vida media plasmática corta, de casi 45 a 60 min. La cocaína se metaboliza en primer lugar mediante las esterasas del plasma y sus metabolitos se excretan en la orina. En los adictos crónicos, los efectos euforizantes de la cocaína son de muy escasa duración debido probablemente a un fenómeno de tolerancia, tanto aguda como crónica. Los adictos crónicos a la cocaína a menudo refieren la autoadministración frecuente de la droga (dos a tres veces por hora). El alcohol se usa para modular la "elevación" de la cocaína y la disforia asociada con la desaparición brusca de sus efectos. En la sangre y la orina de las personas que abusan simultáneamente de alcohol y cocaína se ha detectado un metabolito de esta última, el cocaetileno. Este metabolito induce alteraciones de la función cardiovascular similares a las de la cocaína propiamente dicha, y las consecuencias fisiopatológicas del abuso combinado de alcohol y cocaína pueden ser aditivas cuando la persona se autoadministra ambas sustancias juntas.

La suposición generalizada de que el uso de cocaína es relativamente innocuo se ve desmentida por los informes de muertes por depresión respiratoria, arritmias cardíacas y convulsiones asociadas al uso de cocaína. Además de convulsiones generalizadas, las complicaciones neurológicas comprenden cefaleas, accidentes cerebrovasculares de origen isquémico o hemorrágico, o hemorragia subaracnoidea. Los estudios con espectroscopia de resonancia magnética (*magnetic resonance spectroscopy*, MRS) permiten detectar trastornos del riego sanguíneo y de la perfusión cerebrales en las personas con adicción a la cocaína. Los individuos que inhalan crack pueden padecer enfermedades pulmonares graves, lo que se atribuye a los efectos directos de la sustancia y de los disolventes residuales contaminantes del material fumado. También se han observado casos de necrosis hepática después del consumo de crack.

Aunque los varones y las mujeres adictos a la cocaína refieren que esta droga aumenta la libido, su uso crónico la reduce significativamente y afecta la función reproductora. En los varones adictos a la cocaína se han observado impotencia y ginecomastia, y estas anomalías persisten durante mucho tiempo después de abandonar la droga. Las mujeres adictas tienen trastornos importantes del ciclo menstrual, con galactorrea, amenorrea y esterilidad. La adicción crónica a la cocaína puede causar hiperprolactinemia persistente, como consecuencia de los trastornos inducidos por la droga en la regulación dopaminérgica de la secreción de prolactina por la hipófisis. La adicción a la cocaína en las mujeres embarazadas, especialmente su consumo en forma de crack fumado, ha dado lugar a un incremento del riesgo de malformaciones congénitas en el feto y enfermedades cardiovasculares perinatales y trastornos cerebrovasculares en la madre. Sin embargo, es probable que el abuso de cocaína no sea la única causa de estos trastornos perinatales, ya que muchos de los problemas asociados al abuso materno de cocaína, incluidos la mala nutrición y el estado general de salud deficiente, así como la polidrogadicción, contribuyen también al riesgo de enfermedad perinatal.

La adicción prolongada a la cocaína puede causar ideación paranoide y alucinaciones visuales y auditivas, un estado similar a la alucinosis alcohólica. También se produce dependencia psicológica de la droga, que se manifiesta por la incapacidad de abstenerse de un uso compulsivo frecuente.

Aunque sigue suscitando controversia el hecho de si ocurren o no síndromes de supresión, con agitación psicomotriz e hiperactividad vegetativa, pueden producirse depresiones graves ("bajón") después de una intoxicación con cocaína en los cuadros de supresión de la droga.

Tratamiento

El tratamiento de la sobredosis de cocaína representa una urgencia médica que se trata más adecuadamente en una unidad de cuidados intensivos. La toxicidad de la cocaína produce un estado hiperadrenérgico caracterizado por hipertensión, taquicardia, convulsiones tónicoclónicas, disnea y arritmias ventriculares. El diazepam intravenoso en dosis de hasta 0.5 mg/kg, administrado durante 8 h, resulta eficaz en el control de las convulsiones. Las arritmias ventriculares se han tratado con éxito mediante la administración de 0.5 a 1 mg de propranolol por vía intravenosa. Debido a que muchos casos de mortalidad relacionada con la cocaína también se han asociado al uso simultáneo de otras drogas ilegales (especialmente de heroína), el médico debe estar preparado para instaurar un tratamiento de urgencia eficaz frente a la toxicosis por múltiples drogas.

El tratamiento del consumo crónico de cocaína requiere un esfuerzo combinado de médicos de atención primaria, psiquiatras y personal de asistencia psicosocial. La abstinencia temprana del uso de cocaína se complica a menudo con síntomas de depresión y culpa, insomnio y anorexia, que pueden ser tan graves como los observados en los trastornos mayores del estado de ánimo. Para inducir una remisión prolongada del uso de la droga, resultan a menudo útiles la psicoterapia individual y de grupo, la terapia familiar y los programas de ayuda mutua con pacientes que tienen el mismo problema. Con el fin de reducir la duración y la gravedad del abuso y la dependencia de la cocaína, se han administrado muchos de los fármacos actualmente empleados para el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos. Sin embargo, ninguno de los fármacos disponibles es a la vez seguro y muy eficaz, ni para la desintoxicación ni para mantener el estado de abstinencia. Algunas intervenciones psicoterapéuticas han resultado eficaces en ocasiones; no obstante, no existe una forma determinada de psicoterapia ni de modificación de la conducta que obtenga beneficios especiales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Marihuana y compuestos de cannabis

La planta *Cannabis sativa* contiene más de 400 compuestos, además de la sustancia psicoactiva δ-9-tetrahidrocannabinol (THC). Los cigarrillos de marihuana se preparan con las hojas y las yemas de las flores de la planta; un cigarrillo típico de marihuana contiene entre 0.5 y 1 g de materia vegetal. Aunque la concentración habitual de THC oscila entre 10 y 40 mg, se han detectado concentraciones superiores a 100 mg por cigarrillo. El hachís se prepara con resina concentrada de *Cannabis sativa* y contiene concentraciones de THC de entre 8 y 12% en peso. El "aceite de hachís", un extracto liposoluble de la planta, puede contener concentraciones de THC de 25 a 60% y se puede añadir a la marihuana o al hachís para aumentar la concentración de THC. La forma de autoadministración más común de la marihuana y el hachís consiste en fumarlos. Durante la pirólisis, se liberan en el humo más de 150 compuestos, además del THC. Aunque la mayor parte de estas sustancias no tienen propiedades psicoactivas, sí pueden ejercer efectos fisiológicos.

El THC se absorbe con rapidez desde los pulmones a la sangre y desde ésta pasa de inmediato a los tejidos. Se metaboliza fundamentalmente en el hígado, donde se convierte en 11-hidroxi-THC, un compuesto psicoactivo, y en más de 20 metabolitos adicionales. Muchos metabolitos del THC se excretan por las heces, con un ritmo de depuración relativamente lento en comparación con la mayor parte de las sustancias psicoactivas.

Se han identificado receptores específicos de los cannabinoides (CB_1 y CB_2) en el sistema nervioso central, incluida la médula espinal, y en el sistema nervioso periférico. Hay una alta densidad de estos receptores en la corteza cerebral, los ganglios de la base y el hipocampo. Los linfocitos B también parecen tener receptores de cannabinoides. Se ha identificado un ligando natural similar al THC en el sistema nervioso, donde está ampliamente distribuido.

Prevalencia del consumo de marihuana

La marihuana es la droga ilegal más consumida en Estados Unidos. La prevalencia de su consumo es particularmente elevada entre los adolescentes; los estudios sugieren que alrededor de 37% de los estudiantes de educación secundaria en ese país la han consumido. La marihuana es relativamente barata, y muchas personas la consideran menos peligrosa que otras drogas y sustancias. En muchas comunidades, se encuentran formas muy potentes de marihuana ("sin semilla"), y el uso concomitante de marihuana con crack-cocaína y fenciclidina está aumentando. Está creciendo asimismo el consumo de marihuana en personas de todas las clases sociales.

Intoxicación aguda y crónica por marihuana

La intoxicación aguda por marihuana y compuestos de cannabis depende de las dosis de THC y de la vía de administración. El THC se absorbe de forma más rápida cuando se fuma la marihuana que cuando los compuestos de cannabis se ingieren por vía oral. La forma más común de intoxicación aguda consiste en una percepción subjetiva de relajación y euforia suave que se asemeja a la intoxicación ligera o moderada por alcohol. Esto suele ir acompañado de cierta perturbación del pensamiento, de la capacidad de concentración y de las funciones perceptivas y psicomotoras. Las dosis más elevadas de cannabis pueden producir efectos sobre el comportamiento análogos a los de la intoxicación alcohólica grave. Aunque los efectos de la intoxicación aguda por marihuana son relativamente benignos en los usuarios normales, la droga puede desencadenar trastornos emocionales graves en personas que tienen antecedentes psicóticos o problemas neuróticos. Como ocurre con otros compuestos psicoactivos, la actitud (expectativa del usuario) y el lugar (contexto ambiental) son determinantes importantes del tipo y gravedad de la alteración del comportamiento (intoxicación conductual).

Tal como ocurre con el abuso de cocaína, opioides y alcohol, quienes abusan por largo tiempo de la marihuana pierden interés en los objetivos socialmente deseables y dedican siempre más tiempo a obtener y consumir la droga. Sin embargo, el THC no causa un "síndrome amotivacional" específico y único. Los muchos síntomas que se atribuyen a la marihuana son difíciles de distinguir de las depresiones leves y de las disfunciones de la maduración, a menudo asociadas con una adolescencia prolongada. El uso crónico de la marihuana también aumenta el riesgo de síntomas psicóticos en personas con antecedentes de esquizofrenia. Quienes comienzan a consumir marihuana inhalada antes de los 17 años más adelante pueden presentar graves trastornos cognitivos y neuropsicológicos y estar en mayor peligro de presentar problemas de consumo de varias drogas y de alcohol.

Efectos físicos

La hiperemia de conjuntivas y la taquicardia constituyen los signos físicos inmediatos más frecuentes de fumar marihuana. La tolerancia de la taquicardia inducida por dicha droga surge rápidamente entre los usuarios comunes. Sin embargo, la inhalación del humo de marihuana puede desencadenar angina en sujetos con el antecedente de insuficiencia coronaria. La angina inducida por el ejercicio puede agravarse después del uso de marihuana en mayor grado que después de fumar cigarrillos. Hay que recomendar decididamente a todo cardiópata que no fume marihuana ni use compuestos cannábicos.

En los fumadores de marihuana que la consumen a diario se ha descubierto una disminución significativa de la capacidad vital pulmonar. Debido a que esta forma de consumo generalmente supone la inhalación profunda y la retención prolongada del humo de la marihuana, los fumadores de esta sustancia pueden presentar irritación bronquial crónica. El deterioro de la capacidad de difusión del monóxido de carbono en respiración única (DL_{CO}) es mayor en las personas que fuman

marihuana y tabaco que en las que fuman sólo tabaco.

Aunque la marihuana también se ha asociado con efectos adversos sobre una serie de aparatos y sistemas, muchos de estos estudios deben repetirse y confirmarse. Por ejemplo, la correlación descrita entre el consumo de marihuana y la disminución de la concentración de testosterona en los varones no está confirmada. También se han descrito disminución del número y de la movilidad de los espermatozoides y anomalías de su morfología después del consumo de marihuana. En estudios prospectivos se demostró una correlación significativa entre el retraso del crecimiento y desarrollo fetales y el consumo intenso de marihuana durante el embarazo. También se ha implicado a la marihuana en trastornos del sistema inmunitario, en anomalías cromosómicas y en la inhibición de la síntesis de RNA, DNA y proteínas, pero estos resultados no se han confirmado o relacionado con ningún efecto fisiológico específico de la marihuana en el ser humano.

Tolerancia y dependencia física

Los consumidores habituales de marihuana adquieren con rapidez tolerancia a los efectos psicoactivos de esta sustancia, y a menudo la fuman con más frecuencia y tratan de conseguir compuestos de cannabis más potentes. La tolerancia a los efectos fisiológicos de la marihuana se adquiere a un ritmo distinto; por ejemplo, la tolerancia a la taquicardia surge muy rápidamente, pero la tolerancia a la inyección conjuntival es mucho más lenta. La tolerancia a los efectos fisiológicos y sobre el comportamiento disminuye con rapidez cuando se interrumpe el consumo de la droga.

En los consumidores crónicos de marihuana se han descrito signos y síntomas de abstinencia cuya gravedad depende de la dosis y de la antigüedad del hábito. Estos síntomas consisten en temblor, nistagmo, sudación, náuseas, vómitos, diarrea, irritabilidad, anorexia y alteraciones del sueño. Los signos y síntomas de abstinencia en los usuarios crónicos de marihuana suelen ser relativamente leves en comparación con los observados en los adictos a los opiáceos o al alcohol, y rara vez requieren intervención médica o farmacológica. Después del consumo continuado de compuestos de cannabis durante largos períodos pueden aparecer síndromes de supresión más graves y prolongados.

Uso terapéutico de la marihuana

Se ha propuesto que la marihuana, en forma de cigarrillo o como cannabinoide oral sintético (dronabinol), posee algunas propiedades que pueden ser útiles en determinadas situaciones clínicas. Entre ellas se encuentran los efectos antieméticos para los pacientes en quimioterapia, los efectos favorecedores del apetito en los enfermos de SIDA, la reducción de la presión ocular en el glaucoma, y la reducción de la espasticidad en los enfermos de esclerosis múltiple así como en otras enfermedades neurológicas. Con la posible excepción de la caquexia relacionada con el SIDA, ninguno de estos atributos de la marihuana es claramente superior a otras terapias disponibles.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Metanfetamina

El abuso de la metanfetamina, también conocida como "speed", "hielo" y "cristal", ha disminuido en muchas áreas metropolitanas y comunidades en todo Estados Unidos. Esta disminución se debe en parte a las convulsiones relacionadas con la droga y al cierre de laboratorios clandestinos que producían metanfetamina ilegalmente. Asimismo han aumentado los programas de prevención centrados en el abuso de metanfetamina.

La mayoría de las personas que consumen anfetaminas las toman por vía oral, aunque se ha descrito la administración de metanfetamina inhalada o por vía intravenosa. Los que abusan o adquieren dependencia de la metanfetamina manifiestan que el consumo de esta droga induce sentimientos de euforia y disminuye la fatiga asociada con las situaciones vitales adversas. Los efectos fisiológicos adversos observados como consecuencia del consumo de metanfetamina comprenden cefalea, dificultad de concentración, pérdida del apetito, dolor abdominal, vómitos o diarrea, trastornos del sueño, conducta agresiva o paranoide, y psicosis. La toxicosis grave, con riesgo para la vida, se manifiesta por hipertensión, arritmia o insuficiencia cardíaca, convulsiones o coma. Las metanfetaminas aumentan la liberación de monoaminas neurotransmisoras (dopamina, noradrenalina y serotonina) de las neuronas presinápticas. Se cree que los efectos euforizantes y de refuerzo de esta clase de droga son mediados por la dopamina y el sistema mesolímbico, mientras que los efectos cardiovasculares están relacionados con la noradrenalina. Los estudios con espectroscopia de resonancia magnética sugieren que el consumo crónico de metanfetamina puede lesionar las áreas frontales y los ganglios basales del cerebro.

El tratamiento de la sobredosis de metanfetamina es en gran parte sintomático. El cloruro amónico puede ser útil para acidificar la orina y potenciar la eliminación de la droga. La hipertensión puede responder a nitroprusiato sódico o a antagonistas alfa-adrenérgicos. Los sedantes disminuyen la agitación y otros signos de hiperactividad del sistema nervioso central. El tratamiento de la dependencia de metanfetamina puede realizarse tanto en régimen de internamiento como ambulatorio, con estrategias similares a las descritas previamente para el abuso de cocaína.

El MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina), o *éxtasis*, es un derivado de la metanfetamina. Suele consumirse por vía oral, pero puede inyectarse o inhalarse. Además de los efectos similares a los de la metanfetamina, el MDMA puede provocar alucinaciones vívidas y otras alteraciones perceptivas.

En el último decenio, en Estados Unidos se ha notificado un incremento de ocho veces en los

problemas vinculados con MDMA atendidos en salas de urgencias. Estudios recientes han revelado que esta droga induce neurotoxicosis dopaminérgica y serotoninérgica. De este modo, el empleo de enervantes del tipo de MDMA por personas jóvenes puede agravar extraordinariamente el peligro de que más adelante surjan trastornos neuropsiquiátricos profundos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Dietilamida del ácido lisérgico

El descubrimiento accidental de los efectos psicodélicos de la dietilamida del ácido lisérgico (*lysergic acid diethylamide*, LSD) en 1947 culminó con un abuso epidémico de esta sustancia durante el decenio de 1960. El establecimiento de leyes y regulaciones para la fabricación y distribución de la LSD (clasificada como sustancia del grupo I de la U.S. Food and Drug Administration [FDA]), así como el reconocimiento público de que las experiencias psicodélicas con LSD eran un peligro para la salud, dieron lugar a una reducción significativa de su consumo. La droga sigue gozando de cierta popularidad entre los adolescentes y adultos jóvenes. Hay datos recientes de que la prevalencia del uso de LSD entre los jóvenes está aumentando en ciertas comunidades de Estados Unidos.

La LSD es una droga muy potente; dosis por vía oral de tan sólo 20 μg pueden causar efectos psicológicos y fisiológicos profundos. Minutos después de la ingestión por vía oral de 0.5 a 2 μg/kg, aparecen síntomas y signos como taquicardia, hipertensión, dilatación de las pupilas, temblor e hiperpirexia. En los siguientes 30 min a la ingestión de LSD se producen una serie de alteraciones extrañas, a menudo conflictivas, de la percepción y del estado de ánimo, como ilusiones visuales, sinestesias y labilidad extrema del estado de ánimo. Estos efectos de la LSD pueden durar de 12 a 18 h, a pesar de que su vida media es de sólo tres horas.

Cuando la droga se consume una o más veces al día durante un período de cuatro días o más, aparece rápidamente tolerancia a las alteraciones inducidas en la función psicológica. La abstinencia brusca después del uso continuado no produce signos ni síntomas de supresión. Hasta la fecha no se han publicado casos clínicos de muerte causada por los efectos directos de la dietilamida del ácido lisérgico.

La urgencia médica aguda más frecuentemente asociada con el uso de LSD son los episodios de angustia ("ataques de pánico"), que pueden durar 24 h (el "mal viaje"). La mejor forma de tratar estos problemas es tranquilizar al paciente y, en caso de necesidad, administrar pequeñas dosis de ansiolíticos. Las consecuencias adversas del uso crónico de LSD consisten en aumento del riesgo de psicosis esquizofreniforme y trastornos de la memoria, la resolución de problemas y el pensamiento abstracto. Estos trastornos se tratan mejor en centros psiquiátricos especializados.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fenciclidina

La fenciclidina (*phencyclidine*, PCP), un derivado de la ciclohexilamina, se usa mucho en medicina veterinaria para inmovilizar durante poco tiempo a animales grandes y a veces se describe como un anestésico disociativo. La PCP se une a los receptores ionotrópicos del *n*-metil-*d*-aspartato (NMDA) en el sistema nervioso, bloqueando la corriente de iones a través de estos canales. La síntesis de PCP es fácil, y su consumo afecta sobre todo a jóvenes y polidrogadictos. La fenciclidina se ingiere por vía oral, se fuma o se inyecta por vía intravenosa. También se usa como adulterante en ventas ilegales de THC, LSD, anfetaminas o cocaína. El preparado clandestino más frecuente, el *"polvo de ángel",* es un polvo blanco granuloso que contiene entre 50 y 100% de droga. Las dosis bajas (5 mg) producen agitación, excitación, decremento de la coordinación motora, disartria y analgesia. Los consumidores pueden presentar nistagmo horizontal o vertical, rubefacción, diaforesis e hiperacusia. Las alteraciones del comportamiento comprenden distorsiones de la imagen corporal, desorganización del pensamiento y sensación de enajenación. Las dosis mayores (5 a 10 mg) pueden producir sialorrea, vómitos, mioclonía, fiebre, estupor o coma. Las dosis de PCP de 10 mg o más causan convulsiones, opistótonos y postura de descerebración, que pueden ir seguidos de coma prolongado.

El diagnóstico de sobredosis de PCP resulta difícil porque los síntomas iniciales del paciente pueden sugerir una reacción esquizofrénica aguda. La confirmación es posible si se determina la concentración de PCP en suero y orina. Actualmente es posible realizar análisis de esta sustancia en casi todos los centros toxicológicos. Tras la ingestión de dosis elevadas de PCP, se detectan concentraciones urinarias altas durante uno a cinco días.

La sobredosis de PCP requiere medidas rápidas de soporte vital, con tratamiento del coma, de las convulsiones y de la depresión respiratoria en una unidad de cuidados intensivos. No existe un antídoto o antagonista específico para la PCP, pero su excreción puede facilitarse mediante acidificación de la orina y lavado gástrico. La muerte por sobredosis de PCP puede ocurrir como consecuencia de combinaciones de hipersecreción faríngea, hipertermia, depresión respiratoria, hipertensión grave, convulsiones, encefalopatía hipertensiva y hemorragia intracerebral.

La psicosis aguda asociada al uso de PCP debe considerarse una urgencia psiquiátrica, ya que los pacientes corren un alto riesgo de suicidio o de violencia extrema hacia los demás. Las fenotiazinas no deben usarse para el tratamiento de la psicosis aguda por PCP, ya que potencian los efectos

anticolinérgicos de la droga. El haloperidol (5 mg por vía intramuscular) se ha administrado cada hora para inducir la supresión del comportamiento psicótico. La PCP, al igual que la LSD y la mezcalina, produce vasoespasmo de las arterias cerebrales con dosis relativamente bajas. El consumo crónico de PCP causa insomnio, anorexia, alteraciones sociales y de comportamiento acusadas y, en algunos casos, esquizofrenia crónica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Polidrogadicción

Aunque los drogadictos suelen mostrar preferencia por una droga en particular, como el alcohol o los opiáceos, el uso concurrente de otras drogas es habitual. El uso de múltiples drogas implica a menudo el consumo de sustancias con efectos farmacológicos distintos a los de la droga favorita. El uso simultáneo de compuestos distintos, como estimulantes y opiáceos o estimulantes y alcohol, es bastante frecuente. La diversidad de combinaciones de drogas parece demostrar que el refuerzo fundamental de uso de varias drogas es intentar conseguir variaciones perceptibles de cómo uno se encuentra, más que una dirección particular de cambio (estimulación o sedación). También se ha probado que la intoxicación por alcohol y opiáceos está asociada a un aumento del consumo de tabaco. Actualmente se dispone de escasa información adecuada sobre las interacciones de las drogas; sin embargo, se sabe que el uso combinado de cocaína, heroína y alcohol aumenta el riesgo de efectos tóxicos y de consecuencias médicas adversas, en comparación con el riesgo asociado al consumo de una sola de esas drogas. Un determinante práctico de los patrones de uso de varias drogas es la disponibilidad y coste de estas sustancias. Hay muchos ejemplos de modelos de uso de drogas determinados por la situación. Así, el consumo de alcohol y las complicaciones médicas que lo acompañan son uno de los problemas más graves de los ex adictos a la heroína que participan en los programas de mantenimiento con metadona.

El médico debe reconocer que la perpetuación del consumo y dependencia de varias drogas no es necesariamente un síntoma de trastorno emocional subyacente. Ni el alivio de la ansiedad ni la reducción de la depresión justifican el inicio y la perpetuación del abuso de varias drogas. La depresión y la ansiedad graves son con igual frecuencia el resultado del abuso de drogas como su causa. Hay ciertos datos que indican que alguna de las consecuencias adversas de la drogadicción puede reforzar o mantener el abuso de varias de ellas.

Tratamiento

El tratamiento adecuado de este problema, al igual que el de otras formas de drogadicción, requiere programas de intervención innovadores. El primer paso es el tratamiento de desintoxicación, un proceso que puede resultar difícil dado que el paciente ha abusado de varias drogas con diferentes acciones farmacológicas (p. ej., alcohol, opiáceos y cocaína). A menudo los pacientes no recuerdan e incluso niegan el uso simultáneo de varios productos, por lo cual la evaluación diagnóstica debe incluir siempre un análisis de orina para la detección cualitativa de las sustancias psicoactivas y sus

metabolitos. El tratamiento de la polidrogadicción requiere la hospitalización o la atención en una residencia durante la fase de desintoxicación y la fase inicial de abstinencia de la droga. Siempre que sea posible, deberán usarse los servicios de centros especializados en el cuidado y tratamiento de personas dependientes de sustancias químicas. La desintoxicación de los pacientes polidrogadictos en consulta externa será probablemente ineficaz y puede resultar peligrosa.

El abuso de varias drogas es un problema crónico con un perfil impredecible de remisión y recrudescencia. Rara vez se logran las "curas" definitivas. El médico debe seguir auxiliando a todo individuo que abuse de drogas durante las oscilaciones cíclicas de este trastorno complejo del comportamiento, sin olvidar que la regla es que se reanude el consumo de drogas, y no la excepción.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Cami J, Farre M: Drug addiction. N Engl J Med 349:975, 2003 [PMID: 12954747]

Halpern JH et al: Diminished interleukin-6 response to pro-inflammatory challenge in men and women after i.v. cocaine administration. J Clin Endocrinol Metab 88:1188, 2003 [PMID: 12629105]

Harris DS et al: Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxymethamphentamine (MDMA) in humans. Psychopharmacology 162:396, 2002 [PMID: 12172693]

Johnston LD et al: *Monitoring the Future*. National Survey Results on Drug Use, 1975–2001. Bethesda, MD, National Institute on Drug Abuse, 2002

Kendler KS et al: Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/ dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins, Am J Psychiatry 160:687, 2003 [PMID: 12668357]

Kosten TR, O'Connor PG: Current concepts: Management of drug and alcohol withdrawal. N Engl J Med 348:1786, 2003 [PMID: 12724485]

Little KY et al: Loss of striatal vesicular monoamine transporter protein (VMAT2) in human cocaine users. Am J Psychiatry 160:47, 2003 [PMID: 12505801]

Lynskey MT et al: Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. JAMA 289:427, 2003 [PMID: 12533121]

Mendelson JH et al: Temporal concordance of cocaine effects on mood states and neuroendocrine hormones. Psychoneuroendocrinology 27:71, 2002 [PMID: 11750770]

Siegel AJ et al: Effect of cocaine usage on c-reactive protein, von Willebrand factor, and fibrinogen. Am J Cardiol 89:1133, 2002 [PMID: 11988210]

Weber JE et al: Validation of a brief observation period for patients with cocaine-associated chest pain. N Engl J Med 348:510, 2003 [PMID: 12571258]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Adicción a la nicotina: introducción

El empleo de la hoja de tabaco para crear y satisfacer la adicción a la nicotina le fue presentado a Colón por los nativos americanos y se propagó rápidamente a Europa. Sin embargo, el uso de tabaco en forma de cigarrillos es predominantemente un fenómeno del siglo XX, al igual que la epidemia provocada por esta forma de tabaco.

La nicotina es el principal componente del tabaco responsable de su carácter adictivo. Los fumadores adictos regulan su toma de nicotina y sus concentraciones sanguíneas ajustando la frecuencia e intensidad del consumo de tabaco, tanto para obtener los efectos psicoactivos deseados como para evitar la supresión.

El tabaco curado sin quemar contiene nicotina, carcinógenos y otras toxinas capaces de causar patología en las encías y cáncer de boca. Cuando se quema el tabaco el humo resultante contiene además de nicotina, monóxido de carbono y 4 000 compuestos adicionales como resultado de volatilización, pirólisis y pirosíntesis del tabaco y de diversos aditivos químicos empleados en la elaboración de las diferentes formas de tabaco. El humo está compuesto de un fino aerosol, con distribución de tamaños de partícula predominantemente en el intervalo propicio para depositarse en las vías respiratorias y las superficies alveolares de los pulmones, y una fase de vapor. El grueso de la toxicidad y la carcinogenicidad del humo reside en la fase de partículas en aerosol, que contiene un elevado número de componentes tóxicos y compuestos carcinógenos. El conjunto de partículas, exceptuando la nicotina y la humedad, se denomina alquitrán. La fase de vapor contiene monóxido de carbono, irritantes respiratorios y ciliotoxinas, así como muchos de los componentes volátiles responsables del olor característico del humo de los cigarrillos.

El pH alcalino del humo de las mezclas de tabaco empleadas en pipas y cigarros puros permite una absorción suficiente de la nicotina a través de la mucosa para satisfacer la necesidad de esta droga en el fumador. Por tanto, los fumadores de pipa y de puros tienden a no inhalar el humo al pulmón, por lo que en este tipo de fumadores la exposición tóxica y carcinógena (y el aumento de los índices de patología) queda confinada en gran medida a las vías respiratorias superiores. El pH ácido del humo generado por el tabaco empleado en los cigarrillos disminuye espectacularmente la absorción de la nicotina en la boca, haciendo necesario inhalar el humo a la mayor superficie pulmonar con el fin de absorber las cantidades de nicotina necesarias para satisfacer la adicción del fumador. El desplazamiento del consumo de tabaco hacia la forma de cigarrillos, con el consiguiente incremento

del depósito de humo en el pulmón, ha creado la epidemia de cardiopatía, enfermedad pulmonar y cáncer de pulmón que domina las manifestaciones actuales de la patología relacionada con el consumo de tabaco.

Consideraciones genéticas

Se ha establecido el vínculo de algunos genes con la adicción a la nicotina. Algunos disminuyen la eliminación de este alcaloide, en tanto que otros se asocian a una mayor posibilidad de que la persona se torne dependiente del tabaco y otras drogas, y también a una mayor incidencia de depresión. Es poco probable que los solos factores genéticos sean los determinantes de la adicción. Los índices de inicio del tabaquismo en varones y las cifras correspondientes de adicción a la nicotina han disminuido casi 50% desde mediados del decenio de 1950, y ello sugiere que factores diferentes de los genéticos son importantes. Es más probable que la susceptibilidad genética influya en la probabilidad de que la experimentación con tabaco en el adolescente culmine en adicción en la vida adulta.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones patológicas del consumo de cigarrillos

En Estados Unidos, más de 400 000 personas mueren prematuramente cada año como consecuencia del consumo de cigarrillos; esto viene a representar aproximadamente una de cada cinco muertes en ese país. Alrededor de 40% de los fumadores de cigarrillos morirán prematuramente como consecuencia de su hábito si no consiguen abandonarlo.

Las principales enfermedades provocadas por el consumo de cigarrillos se enumeran en el cuadro 375-1. La incidencia de enfermedades relacionadas con el hábito de fumar es mayor en los fumadores más jóvenes, en especial en lo que atañe a la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular. A edades más avanzadas, la frecuencia de fondo de las enfermedades en no fumadores aumenta, con lo que disminuye la aportación relativa del tabaquismo al riesgo relativo; sin embargo, el exceso absoluto de la mortalidad debida a las enfermedades que se encuentra en los fumadores comparados con los no fumadores aumenta con la edad. La lesión de los órganos causada por fumar y el número de fumadores que mueren como consecuencia del hábito son mayores en los ancianos, como cabe esperar de un proceso de lesión acumulativa.

Cuadro 375-1. Riesgos relativos que afrontan los fumadores actuales de cigarrillos

	Fumadores actuales	
Enfermedad o trastorno	**Varones**	**Mujeres**
Cardiopatía coronaria		
35 a 64 años	2.8	3.1
65 años y mayores	1.5	1.6
Lesiones cerebrovasculares		
35 a 64 años	3.3	4
65 años y mayores	1.6	1.5
Aneurisma aórtico	6.2	7.1
Obstrucción crónica de vías respiratorias	10.6	13.1
Cáncer		
De labios, cavidad bucal y faríngea	10.9	5.1

Esófago	6.8	7.8
Estómago	2	1.4
Páncreas	2.3	2.3
Laringe	14.6	13
Pulmones	23.3	12.7
Cuello uterino		1.6
Riñones	2.7	1.3
Vejiga y órganos de vías urinarias	3.3	2.2
Síndrome de muerte repentina del lactante		2.3
Síndrome apneico del lactante		1.3
Bajo peso al nacer		1.8

Enfermedades cardiovasculares

Los consumidores de cigarrillos tienen más probabilidad que los no fumadores de presentar ateroesclerosis de grandes vasos, así como patología de pequeños vasos. Casi 90% de la enfermedad vascular periférica en los no diabéticos puede atribuirse a fumar cigarrillos, al igual que alrededor de 50% de los aneurismas aórticos. Por el contrario, 20 a 30% de la cardiopatía isquémica y aproximadamente 10% de la enfermedad vascular cerebral oclusiva se deben al consumo de cigarrillos. Existe una interacción de efecto multiplicador entre el consumo de cigarrillos y otros factores de riesgo, de forma que el aumento de riesgo provocado por el fumar en los hipertensos o las personas con lípidos séricos elevados es sustancialmente mayor que el incremento de riesgo producido por el tabaco en las personas sin esos factores de riesgo.

Además de su papel promotor de la ateroesclerosis, fumar cigarrillos aumenta también la probabilidad de sufrir infarto de miocardio y muerte repentina al favorecer la agregación plaquetaria y la oclusión vascular. La inversión de estos efectos puede explicar los rápidos beneficios del abandono del hábito en cuanto a la posibilidad de sufrir un nuevo suceso coronario, demostrable en los supervivientes de un primer infarto de miocardio. Este efecto puede explicar también las tasas muy superiores de oclusión de los injertos en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria o periférica que continúan fumando, así como la elevada tasa de fracaso de la angioplastia en quienes persisten en el hábito.

El abandono del hábito de fumar cigarrillos reduce el riesgo de un segundo suceso coronario en seis a 12 meses a partir de la abstinencia, y las tasas de un primer infarto o de muerte de causa coronaria también disminuyen en el transcurso de unos pocos años tras el abandono. A partir de los 15 años del abandono, el riesgo de un nuevo infarto o de muerte de origen coronario en ex fumadores es similar al de quienes nunca fumaron.

Cáncer

Fumar tabaco ocasiona cáncer de pulmones, cavidad bucal, nasofaringe, bucofaringe e hipofaringe,

cavidad nasal y senos paranasales, laringe, esófago, estómago, páncreas, hígado, riñones (cuerpo y pelvis), uréteres, vejiga y cuello uterino, y también causa leucemia mieloide. Hay datos que sugieren que el humo del cigarrillo puede agravar el peligro de cáncer colorrectal y tal vez el del mamario. Al parecer no existe un vínculo causal entre el humo de cigarrillo y el cáncer del endometrio, y hay un menor riesgo de cáncer uterino en posmenopáusicas que fuman. Los riesgos de cáncer aumentan con el número de cigarrillos consumidos por día y la duración del hábito, y existe una interacción sinérgica entre el consumo de cigarrillos y de alcohol en el cáncer de la cavidad bucal, el esófago y posiblemente el pulmón. Diversas exposiciones laborales aumentan también de forma sinérgica el riesgo de cáncer de pulmón en los fumadores de cigarrillos, destacando especialmente la exposición laboral al asbesto (amianto) y al radón.

El abandono del hábito de fumar cigarrillos reduce el riesgo de sufrir cáncer en relación con quienes continúan fumando, pero incluso 20 años después del abandono persiste un discreto incremento del riesgo de padecer cáncer de pulmón.

Patología respiratoria

El consumo de cigarrillos es responsable de más de 90% de los casos de neuropatía obstructiva crónica. En el plazo de uno o dos años a partir del inicio del hábito regular de fumar, muchos fumadores jóvenes presentan alteraciones inflamatorias de las pequeñas vías respiratorias, aunque las mediciones de las variaciones de la función pulmonar debidas a estas alteraciones no predicen el desarrollo de obstrucción crónica al flujo aéreo. Pasados 20 años de fumar, aparecen alteraciones fisiopatológicas de los pulmones, y progresan en proporción a la intensidad y duración del hábito. La hiperplasia mucosa crónica de las vías respiratorias grandes produce tos crónica productiva hasta en 80% de los fumadores de más de 60 años de edad. La inflamación crónica y el estrechamiento de las vías respiratorias pequeñas, la digestión enzimática de las paredes alveolares que provoca enfisema pulmonar, o ambos procesos, pueden reducir el flujo espiratorio lo suficiente para causar limitación respiratoria en alrededor de 15% de los fumadores.

Las alteraciones en las pequeñas vías respiratorias de los fumadores jóvenes se revertirán transcurridos uno o dos años desde el abandono del hábito. También puede haber un pequeño incremento en las medidas del flujo aéreo espiratorio tras el abandono en las personas que han presentado obstrucción crónica al flujo aéreo, pero la principal variación tras la abstinencia es que disminuye la velocidad de declive de la función pulmonar que se produce con la edad, más que una tendencia a la normalización de la función.

Embarazo

Fumar cigarrillos se asocia con diversas complicaciones maternas del embarazo: rotura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta y placenta previa; también existe un pequeño aumento del riesgo de aborto espontáneo en las fumadoras. Los hijos de fumadoras tienen mayor posibilidad de nacer antes del término, presentar una cifra mayor de mortalidad perinatal, ser pequeños para la edad gestacional, mostrar índices mayores de síndrome disneico del lactante

(membranas hialinas) mayor posibilidad de fallecer por el síndrome de muerte repentina y al parecer tener retrasos del desarrollo en los primeros años de la vida.

Otros procesos

Fumar retrasa la curación de las úlceras pépticas; aumenta el riesgo de osteoporosis, cataratas seniles y degeneración macular; y provoca menopausia prematura, arrugas en la piel, colelitiasis y colecistitis en la mujer, e impotencia en el varón.

Humo de tabaco ambiental

La exposición prolongada a humo de tabaco ambiental aumenta el riesgo de cáncer de pulmón y de cardiopatía isquémica en no fumadores. También aumenta la frecuencia de infecciones respiratorias, otitis media crónica y asma en los niños, además de desencadenar agravamientos del asma en los niños.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Interacciones farmacológicas

El humo de cigarrillos puede interactuar con drogas y fármacos diversos (cuadro 375-2). Induce el sistema del citocromo P450, que puede alterar la eliminación metabólica de fármacos como la teofilina. Lo anterior puede originar valores séricos inadecuados en los fumadores ambulatorios, cuando se define la dosis en el hospital en una situación que no incluye el tabaquismo. De manera correspondiente, los valores séricos de los fármacos pueden aumentar cuando los fumadores son hospitalizados y no se les permite fumar. Ellos pueden tener una eliminación mayor del primer paso de productos como lidocaína, y los efectos estimulantes de la nicotina pueden aminorar la acción de benzodiazepinas o antiadrenérgicos beta.

Cuadro 375-2. Interacciones del tabaco y fármacos de prescripción

Fármaco	Interacción
Benzodiazepinas	Menor sedación
Beta, antiadrenérgicos	Merma la acción reductora de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial
Cafeína	Mayor eliminación metabólica
Clomipramina	Menores concentraciones séricas[a]
Clorpromazina	Menores concentraciones séricas[a]
Clozapina	Menores concentraciones séricas[a]
Dextropropoxifeno	Menor analgesia
Estrógenos orales	Mayor eliminación por el hígado
Flecainida	Mayor eliminación de primer paso
Flufenazina	Menores concentraciones séricas[a]
Fluvoxamina	Menores concentraciones séricas[a]
Haloperidol	Menores concentraciones séricas[a]

Heparina	Eliminación más rápida
Imipramina	Menores concentraciones séricas[a]
Insulina	Retraso de la absorción por vasoconstricción cutánea
Lidocaína	Mayor eliminación de primer paso
Mexiletina	Mayor eliminación de primer paso
Olanzapina	Eliminación más rápida
Pentazocina	Analgesia menor, quizá mayor eliminación
Propranolol	Mayor eliminación de primer paso
Tacrina	Eliminación metabólica más rápida
Teofilina	Eliminación metabólica más rápida
Tiotixeno	Eliminación metabólica más rápida
Trazodona	Menores concentraciones séricas[a]

[a] No hay certidumbre de las consecuencias clínicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras formas de consumo de tabaco

Otras modalidades importantes de consumo de tabaco son el rapé húmedo que se deposita entre la mejilla y la encía, el tabaco de mascar, las pipas y cigarros puros, y recientemente el bidi (tabaco envuelto en hoja de tendu o de temburni empleado frecuentemente en la India), y los cigarrillos de clavo. El consumo bucal de tabaco provoca patología gingival y puede dar lugar a cáncer de boca. Todas las formas de tabaco quemado generan un humo tóxico y carcinógeno similar al de los cigarrillos. Las diferencias en cuanto a las consecuencias patológicas radican en la frecuencia de consumo y la profundidad de la inhalación. El riesgo de cánceres de vías respiratorias superiores es similar en los fumadores de cigarrillos y de puros, mientras que quienes sólo han fumado cigarros puros tienen un riesgo muy inferior de cáncer de pulmón, cardiopatía isquémica y neuropatía obstructiva crónica. Sin embargo, los fumadores de cigarrillos que cambian a pipas o cigarros puros sí tienden a inhalar el humo, aumentando su riesgo; es probable que a igualdad de inhalación y de frecuencia de exposición al humo de tabaco de cualquiera de estas formas de consumo los resultados patológicos sean similares.

El resurgimiento del consumo de puros y de bidi en los adolescentes de ambos sexos suscita el temor de que estas formas antiguas de consumo de tabaco sean otra vez un motivo de preocupación en salud pública.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cigarrillos con menor contenido de alquitrán y nicotina

Los cigarrillos con filtro que tienen aportes menores (medidos mecánicamente) de alquitrán y nicotina han sido recomendados para disminuir el peligro de enfermedades. Sin embargo, utilizan comúnmente orificios ventilatorios en los filtros y otros diseños de ingeniería para disminuir artificialmente las mediciones mecánicas. A pesar de ello, los fumadores pueden compensar la cantidad de nicotina y alquitrán que reciben y conservarla al cambiar la forma en que expulsan las bocanadas de humo del cigarrillo o el número de cigarrillos fumados cada día. No existe un beneficio significativo de disminución de enfermedades en fumadores que cambian a los cigarrillos con filtro, y se les deberá aclarar que estos cigarrillos no constituyen una alternativa al abandono del hábito.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Abandono del hábito de fumar

El proceso de abandonar el cigarrillo suele ser cíclico, y el fumador a veces hace múltiples intentos para dejarlo, pero recae antes de un logro definitivo. Se sabe que 70 a 80% de los fumadores desearían abandonar el tabaquismo; en promedio, 33% de los fumadores comunes intentan abandonar el consumo cada año, y 90% de estos intentos no auxiliados culminan en fracasos. Las intervenciones del tabaquismo basadas en clínica deben estimular a los fumadores en sus intentos de abandonar el consumo a utilizar formas diferentes de auxilio para cada fin, con cada intento nuevo, y no centrarse exclusivamente en la interrupción inmediata en el momento de la primera visita.

El médico recomendará que el sujeto abandone el tabaquismo particularmente para las fechas en que tiene una enfermedad aguda y que constituye un elemento potente de motivación para sus intentos de dejar de fumar, e incluso la mitad de los pacientes a quienes se recomienda tal objetivo hacen un intento serio en este sentido. Otros elementos disuasorios incluyen el coste de los cigarrillos, las campañas de publicidad y cambios en las normas para restringir el tabaquismo en el sitio de trabajo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Intervención del médico

(Cuadro 375-3) Se debe preguntar a todos los pacientes si fuman, sus intentos previos de abandono, y si están interesados en dejarlo en la actualidad. Se debe animar y motivar al abandono a quienes no están interesados en la deshabituación; el médico debe darles un mensaje claro, enérgico y personalizado de que fumar es peligroso para la salud; y ofrecerles ayuda si en el futuro tienen interés en abandonar el hábito. Existe una relación entre la cantidad de ayuda que está dispuesto a aceptar un paciente y el éxito del intento de deshabituación. Se debe negociar una fecha de abandono, por lo común no el día de la consulta sino en el transcurso de unas pocas semanas después de ella, y se debe proporcionar un contacto de seguimiento con personal de la consulta en torno a la fecha de abandono propuesta.

Cuadro 375-3. Directrices en la práctica clínica

Acciones de los médicos
Preguntar: identificar sistemáticamente a todos los fumadores en cada visita
Orientación: instar decididamente a los fumadores a que dejen de fumar
Identificar a los fumadores que desean abandonar el hábito
Auxiliar al paciente a abandonar el hábito
Disponer contactos de vigilancia
Intervenciones farmacológicas: terapias de primera línea
Goma de mascar con nicotina (1.5)
Parche con nicotina para 24 h: parche con 21 mg durante cuatro semanas; parche con 14 mg por dos semanas y parche con 7 mg por dos semanas (1.9)
Inhalador nasal de nicotina: una nebulización en cada orificio nasal una a dos veces por hora durante tres a seis meses (2.7)
Inhalador bucal de nicotina: 6 a 16 bocanadas al día hasta por seis meses (2.5)
Bupropión: 150 mg/día ingeridos durante tres días, seguidos de 150 mg dos veces al día durante 7 a 12 semanas (2.1)
Intervenciones farmacológicas: terapias de segunda línea
Clonidina: dosis inicial, 0.1 mg dos veces al día por vía oral o 0.1 mg en parche transdérmico, para aumentar de 0.15 a 0.75 mg/día ingeridos o un parche de 0.2 mg durante 3 a 10 semanas (2.1)

Nortriptilina: dosis inicial de 25 mg/día ingerida, para aumentar de 75 a 100 mg/día durante 12 semanas (3.2)
Otras intervenciones
Orientación por el médico u otro personal clínico, 10 min (1.3)
Programa de interrupción intensiva del tabaquismo[a] (2.3)
Sistema de identificación del estado de fumador basado en clínica (3.1)
Orientación por personas no clínicas y de apoyo social, en que intervienen los parientes y amigos
Orientación por teléfono (1.2)

Nota: La cifra numérica entre paréntesis es el múltiplo de buenos resultados para cesación de la dependencia, en comparación con ninguna intervención.

[a] Como mínimo, cuatro a siete sesiones de 20 a 30 min, que se realizan como mínimo dos semanas y, de preferencia, ocho semanas.

Se expenden muy diversos productos que sustituyen la nicotina, como parches y goma de mascar nicotinados de venta libre, así como inhaladores nasales y bucales que se obtienen por prescripción. En fecha reciente se ha demostrado la eficacia de antidepresivos como el bupropión. Algunas pruebas refuerzan la utilidad de las combinaciones de terapia de sustitución de nicotina y antidepresivos. La terapia mencionada se puede aplicar en dosis diferentes. La clonidina o la nortriptilina pueden ser útiles en personas que han fracasado en sus primeros intentos con fármacos de primera línea o que no pueden recurrir a otras terapias. Los antidepresivos son más eficaces en personas con el antecedente de síntomas de depresión.

Las recomendaciones actuales son ofrecer tratamiento farmacológico, tratamientos de reemplazo de nicotina y bupropión, a todos quienes los aceptan, proporcionando asesoramiento y otras medidas de apoyo al paciente como parte del intento de deshabituación. El aconsejar el abandono por sí solo tiene probabilidad de 50% de incrementar la tasa de éxito cuando se comparan con no realizar ninguna intervención; un enfoque integral con orientación para el abandono, asistencia farmacológica y asesoramiento puede aumentar el éxito del abandono casi tres veces.

A fin de que los médicos incorporen con éxito la asistencia para la deshabituación a su ejercicio de la medicina, es esencial cambiar la infraestructura en que se practica. Son sencillas las siguientes modificaciones: 1) incluir preguntas sobre el consumo de tabaco y el interés en abandonar el hábito en los cuestionarios de recepción de los pacientes, 2) preguntar a los pacientes si fuman como parte de la toma de constantes vitales realizada por el personal de la consulta, 3) hacer constar el tabaquismo en la lista de problemas de la anamnesis, 4)automatizar el contacto de seguimiento de los pacientes en su fecha de abandono. Estas modificaciones son esenciales para institucionalizar la intervención sobre el tabaquismo en las consultas; sin esta institucionalización, las mejores intenciones de los médicos de intervenir sobre los pacientes que fuman con frecuencia se pierden con la falta de tiempo de una consulta atareada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención

Alrededor de 90% de las personas que se tornan fumadores comienzan su comportamiento en la adolescencia. Los factores que estimulan la aparición del hábito en esa etapa son el tabaquismo de los padres o de personas mayores, la propaganda y las actividades promocionales de los fabricantes, la disponibilidad de los cigarrillos y la aceptación social del tabaquismo. La necesidad de una mejor autoimagen y de imitar el comportamiento de los adultos alcanza su máximo en los adolescentes que tienen la mínima validación externa de su autovalía, y ello podría explicar en parte las enormes diferencias en la prevalencia de tabaquismo en adolescentes, según los estratos socioeconómicos y el rendimiento escolar.

La prevención del inicio del tabaquismo debe comenzar en fecha temprana, de preferencia en las escuelas primarias. Los médicos que tratan adolescentes deben ser sensibles a la prevalencia del problema. Deben interrogar a todo adolescente para saber si ha probado el tabaco o lo utiliza, reforzar los hechos de que la mayoría de los adolescentes y adultos no fuman, y explicar que todas las formas de tabaco causan adicción y son nocivas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

International Agency for Research on Cancer: *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France, vol 83, 2003

National Cancer Institute: *Changes in Cigarette-Related Disease Risks and Their Implication for Prevention and Control*. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 8. USDHHS NIH NCI, (NIH) Publication 97-4213, 1997

———: *Risks Associated With Smoking Cigarettes With Low Machine Yields of Tar and Nicotine*. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 13. Bethesda, MD, U.S. Department of Health and Human Services, NCI, 2001

US Department of Health and Human Services: *The Health Consequences of Tobacco Use: A Report of the Surgeon General*. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2003

US Department of Health and Human Services: *Treating Tobacco Use and Dependence*. Clinical Practice Guideline, Public Health Service, DHHS, 2000

US Department of Health and Human Services: *Women and Tobacco. A Report of the Surgeon General*. DHHS (CDC), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2001

Zevin S, Benowitz NL: Drug interactions with tobacco smoking: An update. Clin Pharmacokinet 36:426, 1999

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies