



ICN

MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS
"Oscar Trelles Montes"



INVESTIGACION EN
CIENCIAS NEUROLÓGICAS

MINISTERIO DE SALUD — CENDOP



ICN

MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS
"Oscar Trelles Montes"

INVESTIGACION EN
CIENCIAS NEUROLÓGICAS

1994

INDICE

	PAG.
Prefacio	7
Capítulo I - TRABAJOS DE INVESTIGACION	
1 LENTIFICACION EN LA CAPACIDAD DE DECISION: UNA EXPRESION MAS DE LA DEFICIENCIA DOPAMINERGICA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON Dr. Carlos Cosentino, Dra. Pilar Mazzetti	11
2 CORRELATO ENTRE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS Y ESTUDIOS DE NEUROIMAGENES EN DESORDENES NEUROLOGICOS Dr. Luis Crovetto	45
3 PLEOMORFISMO CLINICO EN LA DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 Dr. A. Diaz, Dr. M. Meza, Dra. P. Mazzetti	79
4 TIEMPO DE BILATERALIZACION EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: ¿ NUEVO CRITERIO DIAGNOSTICO ? Dr. Carlos Cosentino	93
5 ASPECTOS NEUROOFTALMOLOGICOS DE LA CISTICERCOSIS CEREBRAL Dr. Guido Albán, Dr. Carlos Castañeda	99
6 TRATAMIENTO DE LA NEUROCISTICERCOSIS CON ALBENDAZOLE: Primer estudio prospectivo randomizado comparando 7 y 14 días de tratamiento Dr. Manuel Martinez, Dr. Hugo Garcia	111
Capítulo II - REVISION FISIOPATOLOGICA	
7 MUERTE CELULAR Dr. Carlos Cosentino	123

		PAG.
8	ONTOGENESIS DEL NEOCORTEX Dr. Danilo Sánchez Coronel	129
9	NEUOTRASMISION EXCITATORIA Y ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS Dr. Alberto Diaz	137
10	USOS CLINICOS DE LA ULTRASONOGRAFIA DOPPLER TRANSCRANEAL Dra. Ana María Valencia	153
11	NEUROPATIA DIABETICA Dra. Isabel Tagle	165

Capítulo III - TEMAS LIBRES

12	UN CASO DE COREOATETOSIS PARANEOPLASICO Dres.: A. Diaz, L. Torres, H. Estrada, M. Flores, J.M. Cuba	177
13	SOBRE LA CANTIDAD Y CALIDAD DE NUESTRAS ATENCIONES 1992-1994 Dr. Juan Altamirano, Dr. Carlos Castañeda	183
14	ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS Y ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA NEUROPATIA FACIAL PERIFERICA EN 457 CASOS Dra. I. Tagle, Dr. L. Crovetto, Dr. J. Altamirano	195
15	EPIDEMIOLOGIA INTRAHOSPITALARIA, ESTUDIO COMPARATIVO 1992-1993 EN EL I.C.N. Dr. Juan Altamirano, Dr. Carlos Castañeda	201
16	NEUROTUBERCULOSIS EN EL DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL I.C.N. 1982 - 1992 Dra. I. Tagle, Dr. M. Alvarado. Dr. M. Martinez	219

PREFACIO

EL 294 ANIVERSARIO DE LA FUNDACIÓN DEL INSTITUTO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS "OSCAR TRELLES MONTES" HA TENIDO COMO HITO IMPORTANTE EL CONVOCAR POR PRIMERA VEZ AL PREMIO INSTITUTO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS, EL CUAL FUE OBTENIDO EN ESTA PRIMERA OPORTUNIDAD POR EL DR. CARLOS COSENTINO Y LA DRA. PILAR MAZZETTI, QUIENES PRESENTARON EL TRABAJO "LENTIFICACIÓN EN LA CAPACIDAD DE DECISIÓN : UNA EXPRESIÓN MÁS DE LA DEFICIENCIA DOPAMINÉRGICA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON". PUBLICAMOS TAMBIÉN CINCO TRABAJOS MÁS PRESENTADOS AL CONCURSO, EN UN ESFUERZO POR DIFUNDIR LA PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DE NUESTRO CUERPO MÉDICO.

LA CREACIÓN DE ESTE PREMIO POR LA DIRECCIÓN GENERAL CONTINÚA LA TRADICIÓN CIENTÍFICA INICIADA POR EL PROFESOR OSCAR TRELLES MONTES Y BUSCA INCENTIVAR LA INVESTIGACIÓN EN NUESTRA INSTITUCIÓN, ENFATIZADA EN EL ÚLTIMO AÑO.

LOS INSTITUTOS, QUE DENTRO DE LA ORGANIZACIÓN DEL MINISTERIO DE SALUD CORRESPONDEN AL NIVEL IV, SON TAMBIÉN RESPONSABLES DE LA INVESTIGACIÓN EN NUESTRO MEDIO. ESTA IMPORTANTE LABOR HA SIDO SIEMPRE ASUMIDA CON ENTUSIASMO EN NUESTRA INSTITUCIÓN Y CON ESTA PUBLICACIÓN QUEREMOS REMARCAR ESTE ACÁPITE DE NUESTRAS ACTIVIDADES. ESPERAMOS QUE LA EDICIÓN 1995 SEA MÁS ABUNDANTE EN NÚMERO Y PROFUNDIDAD DE TRABAJOS, QUE PUEDAN TENER APLICACIÓN PRÁCTICA EN EL EJERCICIO DE LA NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA.

DE LOS SEIS TRABAJOS PRESENTADOS, DOS CORRESPONDEN A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON, MODELO DE MUERTE NEURONAL, Y CUYO ESTUDIO CONTINÚA A NIVEL MUNDIAL EN LO CLÍNICO Y LO TERAPEÚTICO. OTROS DOS TRABAJOS MUESTRAN LA AMPLIA EXPERIENCIA DEL INSTITUTO EN LA PARASITOSIS MÁS FRECUENTE DEL SISTEMA NERVIOSO EN NUESTRO PAÍS, LA NEUROCISTICERCOSIS. UN TEMA ESTÁ DIRIGIDO A LA DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 Y SUS EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO Y FINALMENTE OTRO TEMA CORRESPONDE A LOS ALCANCES DE TÉCNICAS MODERNAS COMO LOS POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS COMPARADOS CON LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR. ASÍ MISMO SE PUBLICAN REVISIONES DE FISIOPATOLOGÍA EFECTUADAS POR NUESTRO JÓVENES MÉDICOS RESIDENTES Y LOS TEMAS LIBRES PRESENTADOS POR ELLOS, CON LA ORIENTACIÓN DE SUS ASISTENTES, QUE SON PARTE DE LA FORMACIÓN QUE SE BRINDA EN EL INSTITUTO, EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA. FELICITAMOS A NUESTROS FUTUROS NEURÓLOGOS POR SU ALTO NIVEL DE RESPONSABILIDAD Y SU APOORTE A LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN EL QUEHACER DEL MÉDICO.

JUAN ALTAMIRANO

DIRECTOR GENERAL

Capítulo I

Trabajos
de
Investigación

LENTIFICACION EN LA CAPACIDAD DE DECISION : UNA EXPRESION MAS DE LA DEFICIENCIA DOPAMINERGICA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

Dr. Carlos Cosentino y Dra. Pilar Mazzetti

INTRODUCCION

El compromiso de la función motora es una de las características fundamentales de la enfermedad de Parkinson (EP). Podemos encontrar un retardo en el inicio del movimiento (acinesia) o una lentificación en la realización del mismo (bradicinesia), entre otros (Graybiel, 1990). Existen además, importantes alteraciones cognitivas asociadas, tales como fallas en la atención, compromiso de la función visuoespacial, lentificación cognitiva (bradifrenia) y otros (Levin, 1992). Los mecanismos fisiopatológicos precisos responsables de estas alteraciones aún se desconocen. Sin embargo, muchos autores postulan que mientras la acinesia no es una alteración a consecuencia de la deficiencia de dopamina, la bradicinesia si lo es (Pullman, 1988; Pascual-Leone, 1994a).

La relación entre los disturbios motores y cognitivos en la EP no es clara, y mucho menos si estos últimos son dopaminodependientes. En general la influencia de los defectos cognitivos sobre los motores ha sido reconocida en los aspectos "centrales" de la motricidad, tales como selección de secuencias motrices, ejecución de movimientos simultáneos y aprendizaje de nuevas tareas motoras (Brown, 1987). Para ejecutar un acto motor se requiere de una preparación previa al movimiento ("procesamiento central premovimiento") (Narabayashi, 1993), función cognitiva que puede ser anormal en la EP y explicar la acinesia.

Ciertas pruebas permiten evaluar las alteraciones en el procesamiento central del movimiento así como su ejecución. La prueba de Tiempo de Reacción (TR) mide el intervalo entre la presencia de un estímulo y la aparición de una respuesta motora previamente establecida, mientras que el Tiempo de Movimiento (TM) cuantifica la duración del movimiento propiamente dicho desde que se inicia hasta que finaliza (Evarts, 1981). El TR permite evaluar la acinesia, es decir el procesamiento central premovimiento, y el TM la

bradicinesia, es decir la ejecución misma (figura 1).

El Tiempo de Reacción Simple (TRS) es aquél en el que existe un único estímulo que genera siempre una misma respuesta motora, mientras que el Tiempo de Reacción a Elección (TRE) consiste en una variedad de estímulos que hace que se considere más de una posibilidad de respuesta motora (Pullman, 1988) (figura 2). Se puede emplear una señal preventiva previa al estímulo que permite, en el caso del TRS, preparar el movimiento y en el caso del TRE, mantener el estado de alerta.

Wilson en 1925 fue el primero en emplear la prueba de TR y demostrar un retardo en el mismo en pacientes con EP. Estudios posteriores confirmaron los hallazgos de Wilson (Heilman, 1976; Evarts, 1981); sin embargo, existen otros trabajos en los que no se han encontrado alteraciones en esta prueba (Talland, 1963; King, 1969). Esta controversia con respecto al TR y la EP ha persistido durante varias décadas y probablemente depende de varios factores. Así, se desconoce aún la importancia de las formas clínicas predominantemente tremolantes o acinéticas sobre las pruebas de TR. Existe además una variabilidad del cuadro clínico durante el transcurso del día e incluso durante el curso de la enfermedad, añadiéndose a la denervación dopaminérgica lesiones de otros sistemas de neurotransmisores que hacen más difícil el análisis de los resultados. Por otro lado, creemos que las pruebas diseñadas por los diferentes autores para evaluar el TR no son siempre comparables entre ellas, pues en algunas el estímulo es visual y en otras auditivo, la respuesta motora puede ser una rotación de la muñeca y en otras una flexión o extensión o un simple movimiento del índice; estos factores y la variabilidad de la metodología de exámenes e interpretaciones han sido probablemente los responsables de algunas incongruencias en las conclusiones.

Finalmente, a partir de la década del 80, diferentes trabajos con metodología similar, entre los que destaca el de Evarts (1981), demuestran que existe un claro compromiso tanto del TR como del TM en la enfermedad de Parkinson y que ambos pueden comprometerse en un mismo paciente, aunque de manera a veces independiente y sin guardar necesariamente relación entre ambos.

Así como para el control de la motricidad existen sistemas dopaminérgicos y no dopaminérgicos (Gerfen, 1992), es posible que existan también diferentes sistemas o circuitos responsables del procesamiento de información para las pruebas de TR, que podrían o no responder a tratamiento. Pullman en 1988 demuestra que existe un compromiso de los TR simple y a elección en la EP, aunque para él sólo el segundo está influido por los niveles de dopamina, coincidiendo con la hipótesis de la existencia de sistemas paralelos en los ganglios basales, algunos dopaminodependientes y otros no. Malapani (1994) señala también un compromiso en las pruebas de TR tanto simple como a elección, y que mejora con levodopa. En el caso del TR a elección, además de los estímulos

competitivos habituales (luminoso o sonoro, por ejemplo), la autora presenta estímulos simultáneos (luminoso y sonoro) encontrando una marcada alteración en esta última variante de la prueba, que mejora significativamente con tratamiento. Para Malapani y col, esto indica entonces la existencia de un circuito especial de procesamiento de estímulos de tipo simultáneo, altamente dependiente de dopamina.

Nuestro trabajo, que relaciona la EP y el TRE, pretende determinar :

1. Si el TRE empleando estímulos en nuestros caso competitivos, se encuentra retardado en la EP.
2. Si este retraso en el TRE dependería de la naturaleza del estímulo empleado (luminoso o sonoro).
3. Si la alteración del TRE mejora sustancialmente durante el tratamiento con levodopa y si esta mejora es también selectiva para el tipo de estímulo.
4. Si el retraso en el procesamiento de la información premovimiento guarda relación con el hemisferio más afectado.

MATERIALES Y METODOS

1. Sujetos : Se evaluaron 10 sujetos sin patología neurológica aparente, concordantes en edad, sexo y grado de instrucción (5 mujeres y 5 hombres con un promedio de edad de 57 años), con 10 pacientes provenientes de 3 Salas de Hospitalización de nuestro Instituto con diagnóstico clínico de EP, según los criterios de Ward y Gibb (1990):

- a. Compromiso progresivo y asimétrico, al menos al inicio
- b. Presencia de al menos dos de tres signos del síndrome parkinsoniano (temblor, rigidez, bradicinesia).
- c. Clara mejoría de las manifestaciones motoras con levodopa.
- d. Ausencia de signos clínicos característicos de otros síndromes parkinsonianos (ataxia, síndrome frontal, síndrome piramidal, alteraciones de los movimientos oculares, etc.).
- e. Ausencia de una etiología conocida (vascular, tóxica etc.).

Se excluyeron previamente al estudio a los sujetos que presentaban :

- a. Un Minitest Mental de Folstein (M.M.F.) con puntaje menor o igual a 25 (Folstein, 1975)
- b. Depresión significativa evaluada mediante el Test de Hamilton (Hamilton, 1960)
- c. Mejoría con Levodopa inferior al 30% según el puntaje motor Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn, 1987)
- d. Tratamiento con anticolinérgicos.

Además, se tomó en cuenta en el caso de los pacientes, que el temblor no fuera demasiado intenso como para perturbar la realización de la prueba y que el paciente fuera capaz de seguir las instrucciones correctamente.

Los 10 pacientes estaban igualmente distribuidos en cuanto a sexo, con edades entre 37 y 66 años (media de 56 años). Todos eran diestros y el tiempo de enfermedad era de 1 a 11 años, con un promedio de 4.1 años. El puntaje motor del U.P.D.R.S. registrados sin tratamiento (puntaje basal) era de 30.9 en promedio, con un rango que va desde 10 a 58 puntos. Seis pacientes presentaban compromiso predominante derecho y 4 izquierdo. El promedio del Minitest Mental de Folstein era de 27.4. Los puntajes de incapacidad de la escala Hoehn-Yahr (H-Y) (Hoehn, 1967) sin tratamiento fluctuaban entre 1.5 y 3.5 con un promedio de 2.25 (Tabla 1)

2. Material: Se empleó un aparato de medición del tiempo de reacción elección múltiple (Multi-choice Reaction Timer) marca Lafayette Instrument Company modelo 63014. En el ángulo de visión del paciente se encuentra ubicado un dispositivo conteniendo un pequeño parlante que emite un silbido agudo (estímulo sonoro) y por debajo un visor luminoso de 1.5cm de diámetro (estímulo luminoso), un pequeño indicador de luz blanca que constituye la señal de preaviso se encuentra entre los dos anteriores (figura 3). Los resultados fueron inscritos en una ficha modelo diseñada para este fin (anexo 1).

3. Descripción de la prueba: Se explica, tanto a los pacientes como a los controles, la naturaleza del examen y una vez obtenido su consentimiento se procede a instalarlos en un ambiente cómodo, sentados en una silla, libres de estímulos externos. Las manos del paciente reposan sobre la mesa, sus dedos índices se encuentran respectivamente sobre dos teclas a resorte. El examinador y el sistema de control central se encuentran a espaldas del paciente, frente al cual se encuentran los visores y el parlante (figura 3).

En un primer momento se presentan en forma pseudoaleatoria 5 estímulos luminosos de color verde y 5 estímulos sonoros. Se indica al paciente que oprima la tecla del lado derecho con la mano respectiva al percibir el estímulo luminoso y la del lado izquierdo con la mano respectiva cuando se trate del estímulo sonoro. En un segundo

momento la mano derecha responde a los estímulos sonoros y la izquierda a los luminosos. Un segundo antes de cada estímulo hay una señal luminosa blanca que previene al paciente. Antes de iniciar propiamente la prueba se hacen varios ensayos para que el paciente se familiarice con el procedimiento.

En nuestro paradigma de TRE (figura 4) empleamos tanto estímulos como respuestas **competitivas**, es decir, siempre hay un estímulo (luminoso o sonoro) que debe generar una respuesta: oprimir la tecla resorte ya sea con la mano derecha o la izquierda. el paciente tiene siempre que analizar el estímulo presentado y decidir la mano pertinente para ejecutar la respuesta.

Este procedimiento se repite en dos ocasiones para los pacientes con EP: la primera con el paciente sin tratamiento con levodopa por un tiempo mínimo de 12 horas antes de la prueba ("off") y la segunda 2 horas después de la administración en ayunas de la dosis habitual de levodopa, coincidiendo con el máximo de su efecto ("on"). Para los sujetos control la prueba se efectuó en una sola ocasión. Todos los procedimientos fueron conducidos por el mismo investigador, tanto para los controles como para los pacientes.

4. Estadística : Los datos fueron ingresados en una hoja de cálculo Microsoft Excel empleándose la aplicación estadística para el cálculo de la estadística descriptiva y del test "t" de Student en análisis de significación de las medias de dos muestras apareadas. Todas las hojas de cálculo y los resultados se encuentran consignados en el anexo 2.

RESULTADOS

1. Efecto de enfermedad : En el grupo control el promedio global de tiempo de reacción a elección, tanto para estímulos luminosos como sonoros y teniendo en cuenta un número igual de respuestas con ambas manos, es de 2.208 mseg. En los pacientes en estado "off" este promedio es de 2.736 mseg. Hay una diferencia significativa ($p < 0.0005$) de 20% siendo más rápido el grupo control y más lento el grupo de pacientes sin tratamiento (cuadro 2, anexo estadístico)

2. Efecto del Tratamiento : En los pacientes con enfermedad de Parkinson la media de tiempo de reacción a elección, tanto para estímulos luminosos como sonoros, medidos tanto para la mano derecha como para la izquierda, es de 2.725 mseg en estado "off" y de 2.258 mseg, en estado "on" ($p < 0.0005$), altamente significativa, con una mejoría de 17%

en el grupo tratado (cuadro 3, anexo estadístico).

3. Efecto del tipo de estímulo : Comparando sólo los TRE obtenidos en estado "off", observamos que la media para estímulos luminosos es de 2.856 mseg. y para estímulos sonoros es de 2.595 mseg, siendo el TRE para estímulos luminosos el más prolongado ($p < 0.05$) (cuadro 4, anexo estadístico).

Para los estímulos luminosos, la media en estado "off" es de 2.856 mseg. y en estado "on" es de 2.404 mseg. ($p < 0.0005$), con una mejoría altamente significativa. La media de tiempo de reacción a elección para estímulos sonoros es de 2.595 mseg en estado "off" y de 2.113 mseg en estado "on" ($p < 0.0005$), con una mejoría significativa (cuadro 8, anexo estadístico). En ambos casos se tomó en cuenta igual número de respuestas con las dos manos.

4. Efecto del Hemisferio más afectado : no se encontró diferencia significativa entre el hemisferio predominantemente afectado y el retraso en el TR a elección (lado derecho : 2.729 mseg; lado izquierdo : 2.721 mseg.), tanto para estímulos luminosos como sonoros, con o sin tratamiento (cuadro 5, anexo estadístico). Seis pacientes presentaban compromiso predominantemente derecho y 4 izquierdo. Los gráficos de la figura 5 muestran que no hay correlación entre el compromiso predominantemente derecho y latencias más prolongadas en dicho lado y viceversa. Aunque un hemisferio se encuentre más comprometido por la enfermedad, no necesariamente ese lado es el más lento al responder.

5. Efecto del tiempo de enfermedad según tipo de estímulo : Con la progresión de la enfermedad a lo largo de los años, se mantiene el porcentaje de mejoría en el tiempo de reacción a elección para los estímulos sonoros, mientras que para los estímulos luminosos el porcentaje de mejoría tiende a ser cada vez menor (figura 6) (cuadro 6 y 7, anexo estadístico). Por lo pequeño de la muestra no se ha podido hacer un análisis de regresión y presentamos únicamente la tendencia de los datos. Para mayor claridad en la presentación de resultados, ver tabla 2 con un resumen de lo mismos.

DISCUSION

La pérdida neuronal en la sustancia negra y la consecuente deficiencia de dopamina a nivel estriado en la EP son las responsables de las conocidas manifestaciones motoras de esta entidad. Sin embargo, existen además alteraciones cognitivas que son menos consideradas y que pueden-ser tan invalidantes como las primeras.

Para la ejecución de un movimiento en respuesta a un estímulo externo es necesario un procesamiento central previo. Una de las mejores interpretaciones del **Procesamiento Central Premovimiento** es la de Pascual - Leone y col. (1992, 1994b.) Las etapas necesarias para la preparación y ejecución del movimiento se dividen de la siguiente manera :

1. El estímulo ingresa mediante las vías aferentes pertinentes a un **Sistema de Evaluación**, el que detecta, procesa e interpreta la señal.
2. Esta señal activa el **Circuito Específico de la Tarea** a realizar que prepara el programa motor para la respuesta requerida.
3. Finalmente el proceso anterior pone en funcionamiento las estructuras necesarias para ejecutar el movimiento a través del **Canal de Respuesta**.

La secuencia anterior constituye la preparación del movimiento, su retardo constituye la acinesia y es explorada mediante las pruebas de TRS y TRE. Por el contrario, la ejecución del movimiento en sí constituye el Tiempo de Movimiento, cuya lentificación es la bradicinesia. Hemos esquematizado estos conceptos en la figura 7.

En la prueba de TR a elección, a diferencia de la prueba de TR simple, no todo estímulo genera necesariamente una respuesta por lo que no puede "prepararse" la misma y la señal preventiva solo sirve para mantener la atención.

En la prueba de TR a elección, la "elección" puede ser del estímulo (Jordan, 1992) o del movimiento (Pullman, 1988). Nosotros, a diferencia de los anteriores, consideramos la elección de ambas variables, que implica elegir entre dos estímulos primero y entre dos respuestas luego. Al elegir un paradigma tanto con estímulos como respuestas competitivas hemos buscado medir verdaderamente el tiempo central de procesamiento y activar al máximo los circuitos paralelos implicados, que según nuestros resultados serían mayormente dependientes de dopamina. Para este TRE, habría una vía "corta" en la que el estímulo externo incide sobre la corteza sensitiva y ésta sobre la corteza premotora, la que es dopaminérgica (Jordan, 1992; Alexander, 1990), obviando el área motora suplementaria, que es parte de las vías del TRS. En nuestros resultados hemos encontrado, como la mayor parte de los autores en los últimos 20 años, que en los pacientes con EP tienen una lentificación en el TRE en comparación con el grupo control.

En cuanto al efecto del tratamiento con levodopa, Rafal en 1984 muestra mejoría del TR en 10 pacientes con EP durante la fase "on"; sin embargo, la muestra no consideraba un grupo control, no era homogénea ni indicaba el estado cognitivo y afectivo de los pacientes. Pullman en 1988 muestra mejoría con Levodopa, en el TR a elección, hallazgo

corroborado por Starkstein en 1989, aunque este último halla además, que el TR simple no mejora con levodopa. Jordan en 1992 encuentra alteración del TR a elección en la EP inicial que no mejora con tratamiento con levodopa, postulando que probablemente no existe aún suficiente denervación dopaminérgica o en su defecto que aún no aparecen lesiones no dopaminérgicas responsables de las alteraciones en el TR encontradas por otros autores. Nuestros pacientes mejoran un 17% con tratamiento, concordando nuestros hallazgos con los autores ya mencionados, que postulan que el TRE es dopasensible.

En nuestros pacientes encontramos que el compromiso en la pruebas de TRE es significativamente mayor cuando la información ingresa a través de las vías visuales. Con el paso de los años el porcentaje de mejoría en las pruebas de TRE con estímulos luminosos muestra una tendencia a ser cada vez menor, mientras que no es el caso cuando los estímulos son sonoros. Las aferencias para los estímulos luminosos tienen un componente dopaminérgico a nivel de las células amacrinas de la retina (Bodis - Wollner, 1990). Con la progresión de la enfermedad estas estructuras también pierden neuronas y creemos que se suman al componente de ganglios basales, aumentando aún más la denervación dopaminérgica y disminuyendo la respuesta al tratamiento de forma más evidente. Otros autores han encontrado que las latencias de los potenciales evocados visuales se encuentran prolongados y las pruebas de sensibilidad de contraste retinal deficientes en pacientes con EP (Kupersmith, 1982; Price, 1992). No hemos encontrado publicaciones anteriores referentes a alteraciones del TRE diferenciadas para estímulos visuales o sonoros. Este efecto diferente de la evolución de la enfermedad sobre un TRE desencadenado por estímulos visuales, puede ser debido a la suma de deficiencia dopaminérgica nigroestriada y retiniana. Con una muestra mayor se podrá verificar si esta tendencia es estadísticamente significativa.

En animales de experimentación y humanos, la preferencia por el uso de una u otra extremidad anterior está relacionada a una asimetría bioquímica (dopamina y colinacetyltransferasa) y metabólica (2 - deoxi - glucosa) en el pálido (Kooistra, 1988). Por consiguiente, en sujetos diestros se encuentra un incremento en neurotransmisores en el pálido izquierdo, de hasta 5 veces. Si este sujeto diestro desarrolla una enfermedad de Parkinson predominantemente derecha, los estudios de Tomografía por Emisión de Positrones demostrarían una menor actividad de fluorodopa en el lado izquierdo (Brooks, 1993). En esta circunstancia, tanto el lado derecho como el izquierdo se encontrarían hipotéticamente con el mismo nivel de neurotransmisores, compensándose la asimetría fisiológica y no encontraríamos mayor diferencia entre las respuestas de la mano derecha y la izquierda en el TRE, por lo menos en los estadios iniciales e intermedios de la enfermedad, lo cual podría explicar la falta de diferencia en nuestros resultados entre una y otra mano. Por el contrario, en pacientes diestros que desarrollan EP predominantemente izquierda, la asimetría bioquímica ya existente podría hacerse mayor. Sin embargo, no

encontramos tampoco diferencia entre nuestros pacientes con compromiso de este lado. Hay que destacar que contamos por el momento con una muestra pequeña. Hemos empezado a explorar esta hipótesis en pacientes estrictamente unilaterales.

CONCLUSION

La función cognitiva que nos permite realizar elecciones y preparar un movimiento es, por lo menos en parte, dopaminodependiente. En la enfermedad de Parkinson esta función se altera significativamente, en especial cuando un estímulo es proporcionado por vía visual, y mejora con la administración de levodopa. Sin embargo, con la progresión de la enfermedad y la mayor denervación dopaminérgica, esta mejoría es cada vez menor. Esta disfunción cognitiva parece ser global no dependiendo del hemisferio más afectado por la enfermedad.

Las pruebas de Tiempo de Reacción a Elección son fáciles de hacer, son suficientemente sensibles como para detectar el problema cognitivo y son un buen indicador de respuesta al tratamiento y de la evolución de la enfermedad, al mismo tiempo que muestra una deficiencia que puede tener repercusiones en la vida diaria de nuestros pacientes.

En el futuro será importante determinar si esta tendencia a mayor compromiso en las pruebas con estímulos luminosos es significativa, con una muestra de mayor tamaño. Igualmente, la aplicación de esta prueba en pacientes estrictamente unilaterales aclarará con mayor certidud si verdaderamente la disfunción cognitiva es global o dependiente del hemisferio más afectado.

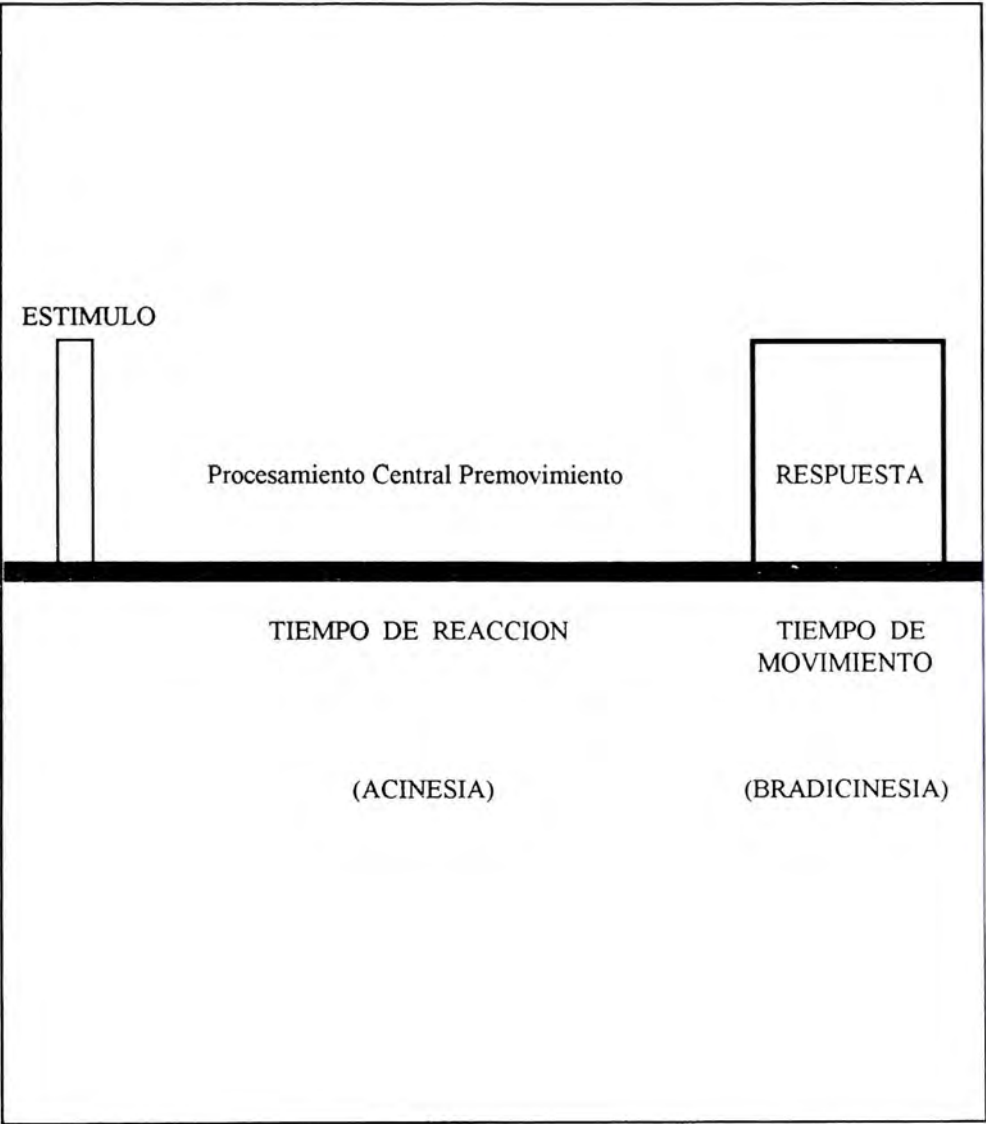


Figura 1. Esquema de los Tiempos de Reacción y Movimiento

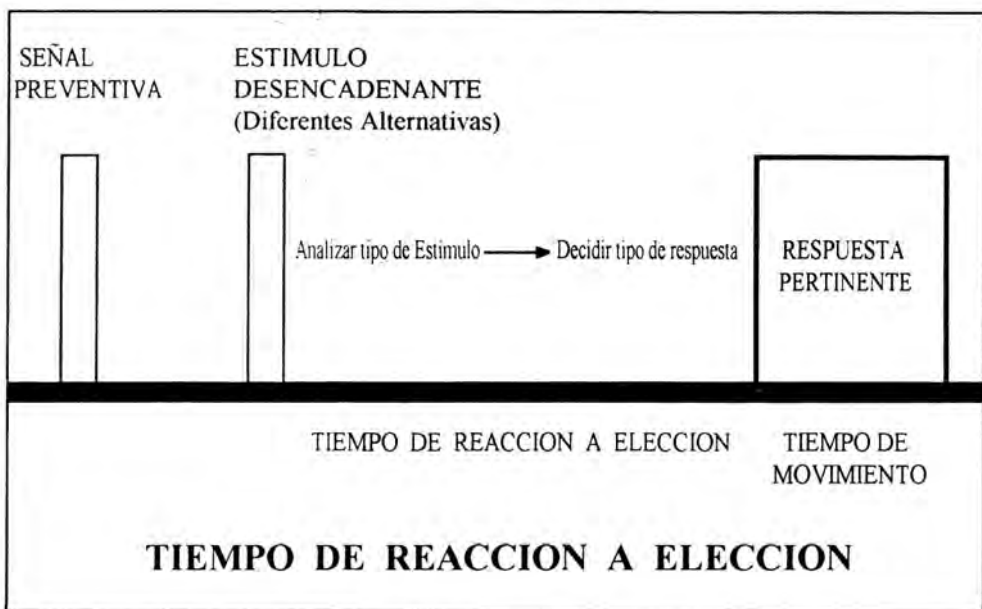
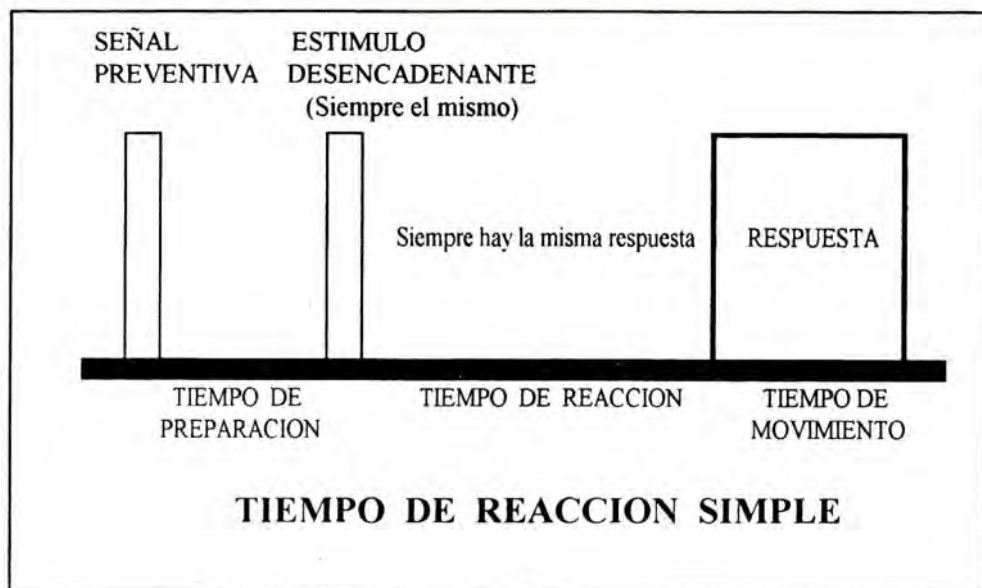


Figura 2. Esquema del desarrollo de las pruebas de tiempo de reacción

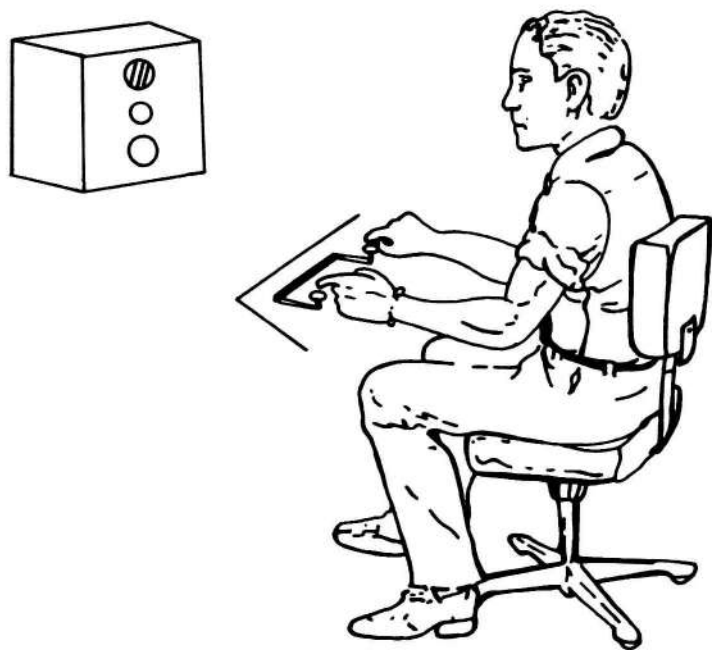


Figura 3. Dispositivos de estimulación y respuesta y posición del paciente en el Multi-choice Reaction Timer

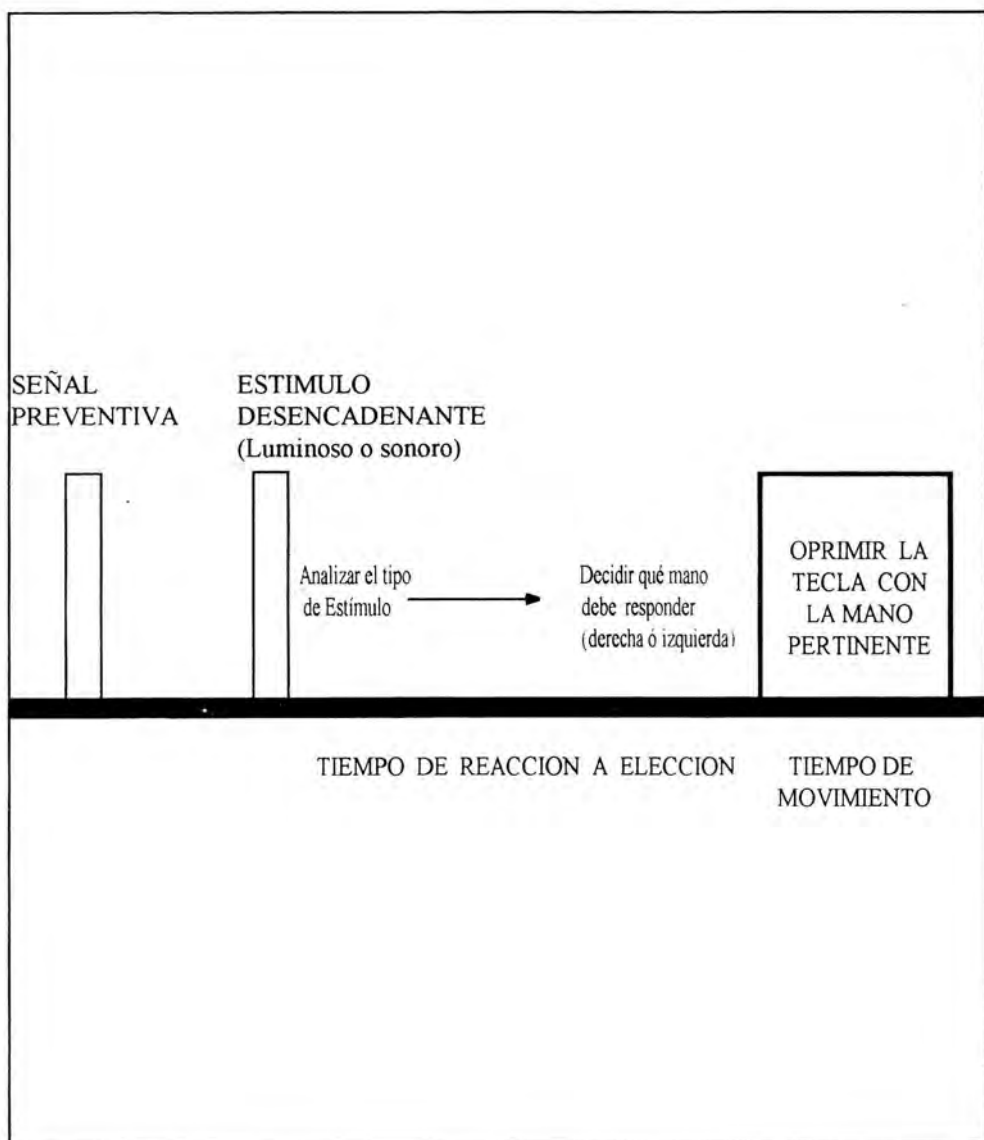


Figura 4. Diseño de nuestro paradigma de tiempo de reacción a elección, con estímulos y respuestas competitivas

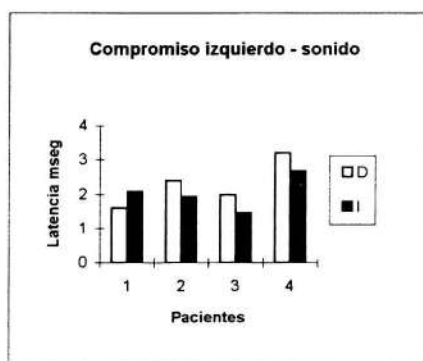
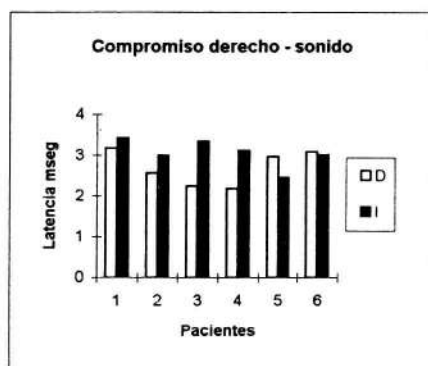
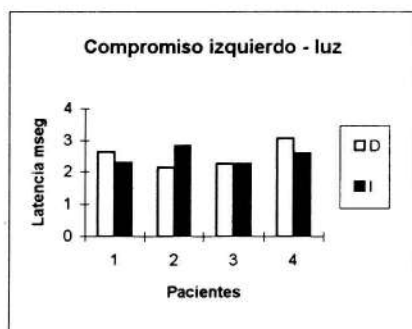
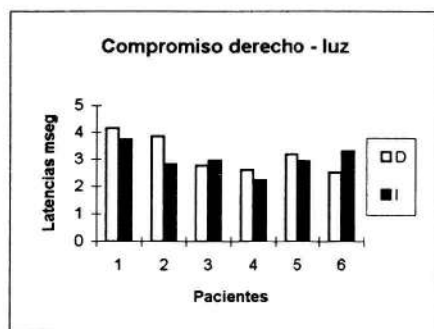


Figura 5. Ausencia de relación entre el mayor compromiso de un miembro y el TRE con dicha extremidad

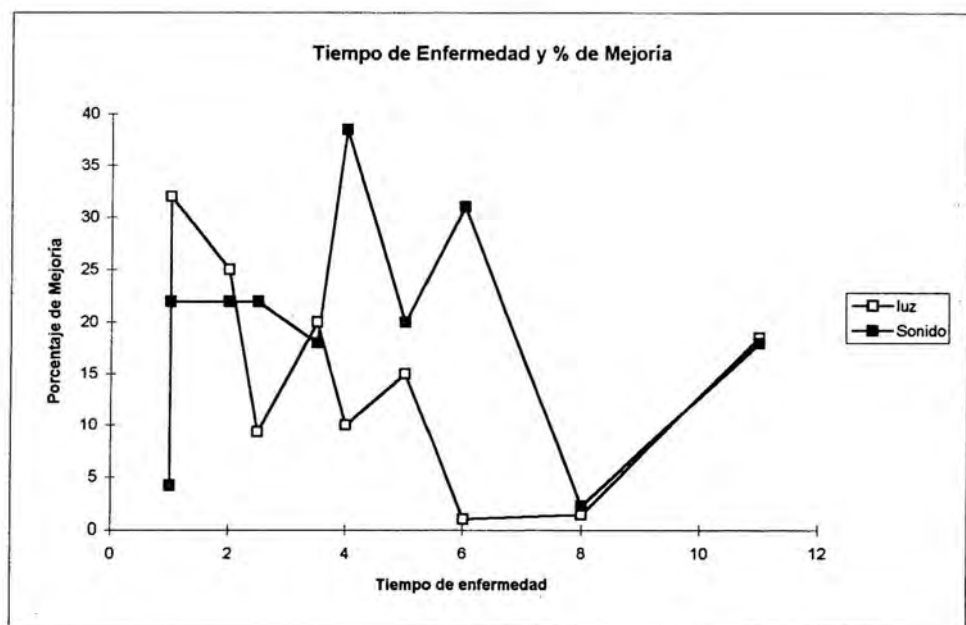
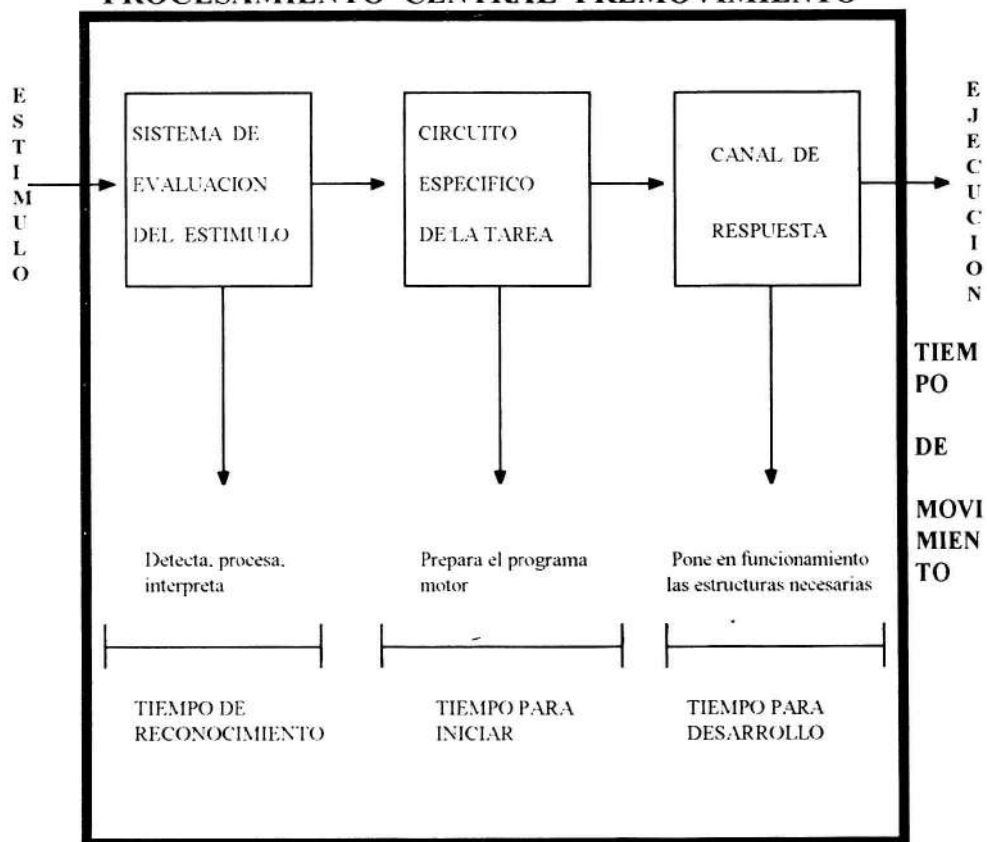


Figura 6. Progresión de la enfermedad y mayor acentuación de la pérdida de vías dopaminérgicas cuando el estímulo es visual

PROCESAMIENTO CENTRAL PREMOVIMIENTO



TIEMPO DE REACCION

Figura 7. Esquema del procesamiento previo al movimiento

Pac.	Sexo	Edad	Dom.	Tpo. enf.	UPDRS basal	Lado pred.	MMF	H-Y
1	M	55	D	1.0	15	I	26	1.5
2	M	62	D	8.0	23	I	29	2.5
3	F	54	D	3.5	31	D	26	2.5
4	F	61	D	1.0	10	I	27	1.0
5	F	37	D	11.0	37	D	29	2.5
6	M	63	D	4.0	29	I	28	2.5
7	F	45	D	5.0	58	D	26	3.5
8	M	66	D	3.0	39	D	29	2.5
9	F	51	D	2.0	42	D	27	3.5
10	M	66	D	2.5	25	D	27	1.5
PROMEDIOS	5 F 5 M	56	D	4.1	27.4	6 D 4 I	27.4	2.25

Tabla 1. Descripción de los pacientes

EFECTO DE LA ENFERMEDAD SOBRE EL TRE	
GRUPO CONTROL	GRUPO CON E. PARK.
2.208 mseg.	2.736 mseg.

Los pacientes con EP presentan un TRE más prolongado que el grupo control
($p < 0.0005$)

EFECTO DEL TRATAMIENTO SOBRE EL TRE	
" OFF "	" ON "
2.736 mseg.	2.258 mseg.

En general, el TRE mejora significativamente durante el tratamiento con levodopa
($p < 0.0005$)

EFECTO DEL TIPO DE ESTIMULO	
ENFERMEDAD DE PARKINSON EN ESTADO " OFF "	
ESTIM. LUMINOSO	ESTIM. SONORO
2.856 mseg.	2.595 mseg.

En la EP el TRE es más prolongado cuando el estímulo es luminoso
($p < 0.05$)

EFECTO DEL TRATAMIENTO SEGUN ESTIMULO			
ESTIM. LUMINOSO		ESTIM. SONORO	
"OFF"	"ON"	"OFF"	"ON"
2.856	2.404	2.595	2.113
$p < 0.0005$		$p < 0.0005$	

Durante el tratamiento, el TRE mejora tanto con estímulos luminosos como sonoros

EFECTO DEL HEMISFERIO MAS AFECTADO	
DERECHO Luminoso + Sonoro	IZQUIERDO Luminoso + Sonoro
2.729 mseg.	2.721 mseg.

No encontramos relación entre el hemisferio más afectado y el TRE en uno u otro lado

Tabla 2. Resumen esquemático de resultados

ANEXOS

- 1 - Modelo de Prueba de Tiempo de Reacción a Elección Competitiva.
- 2.- Hojas Estadísticas.

UNIDAD DE MOVIMIENTOS INVOLUNTARIOS

PROTOCOLO DE ESTUDIO DEL TIEMPO DE REACCION EN LA ENFERMEDAD DEL PARKINSON

Nombre y apellido : Edad: Fecha

Diagnóstico : Estadio : ON () OFF ()

I

	Estímulo	Lado	Tiempo
1	Luz	D	
2	Sonido	I	
3	Luz	D	
4	Luz	D	
5	Sonido	I	
6	Luz	D	
7	Sonido	I	
8	Sonido	I	
9	Luz	D	
10	Sonido	I	

II

	Estímulo	Lado	Tiempo
	Luz	I	
	Sonido	D	
	Luz	I	
	Luz	I	
	Sonido	D	
	Luz	I	
	Sonido	D	
	Sonido	D	
	Luz	I	
	Sonido	D	

[illegible]

Efecto de la Enfermedad sobre el TRE								
E. PARK.	SIN TRATAMIENTO		CONTROLES					
1	LUZ	2.630	1	LUZ	2.107			
2	Derecho	2.130	2	Derecho	2.807			
3		4.157	3		2.136			
4		2.248	4		2.224			
5		3.863	5		2.666			
6		3.071	6		1.870			
7		2.768	7		2.409			
8		2.607	8		2.439			
9		3.192	9		2.269	t-Test: Paired Two-Sample for Means		
10		2.503	10		1.962			
1	LUZ	2.289	1	LUZ	2.209		Variable1	Variable2
2	Izquierdo	2.834	2	Izquierdo	2.758	Mean	2736,275	2208,975
3		3.755	3		2.089	Variance	365192,5	122396,3
4		2.252	4		2.101	Observatio	40	40
5		2.824	5		2.509	Pearson C	-0,12813	
6		2.587	6		2.140	Pooled Va	-27090,1	
7		2.942	7		2.906	Hypothesiz	0	
8		2.235	8		2.797	df	39	
9		2.923	9		2.268	t	4,53086	
10		3.313	10		2.189	P(T<=t) or	2,72E-05	
1	SONIDO	1.610	1	SONIDO	2.107	t Critical or	1,684875	
2	Derecho	2.390	2	Derecho	2.469	P(T<=t) tw	5,43E-05	
3		3.186	3		1.992	t Critical t	2,022689	
4		1.992	4		1.878			
5		2.563	5		2.370			
6		3.209	6		1.557			
7		2.246	7		2.701			
8		2.191	8		2.281			
9		2.958	9		1.966			
10		3.080	10		1.822			
1	SONIDO	2.078	1	SONIDO	2.003			
2	Izquierdo	1.938	2	Izquierdo	2.612			
3		3.848	3		1.878			
4		1.464	4		1.992			
5		2.985	5		2.489			
6		2.664	6		1.269			
7		3.350	7		2.040			
8		3.118	8		2.205			
9		2.451	9		2.033			
10		3.007	10		1.840			

CUADRO 2

Efecto del tratamiento sobre el TRE								
SIN TRATAMIENTO		CON TRATAMIENTO						
1	LUZ	2.630	LUZ	1.641				
2	Derecha	2.130	Derecha	2.703				
3		4.157		3.229				
4		2.248		1.933				
5		3.863		2.691				
6		3.071		2.571				
7		2.768		2.660				
8		2.607		2.889				
9		3.192		2.317				
10		2.503		2.174	t-Test: Paired Two-Sample for Means			
1	LUZ	2.289	LUZ	1.683		Variable1	Variable2	
2	Izquierda	2.834	Izquierda	2.189	Mean	2725,8	2258,625	
3		3.755		3.101	Variance	345693,7	281272	
4		2.252		1.581	Observatio	40	40	
5		2.824		2.791	Pearson C	0,68033		
6		2.587		2.504	Pooled Va	212142,9		
7		2.942		2.193	Hypothesiz	0		
8		2.235		1.898	df	39		
9		2.923		2.260	t	6,563029		
10		3.313		3.106	P(T<=t) or	4,29E-08		
1	SONIDO	1.610	SONIDO	1.370	t Critical or	1,684875		
2	Derecha	2.390	Derecha	2.094	P(T<=t) tw	8,58E-08		
3		3.186		2.550	t Critical tw	2,022689		
4		1.992		1.871				
5		2.563		2.325				
6		3.209		1.852				
7		2.246		2.122				
8		2.191		1.727				
9		2.958		2.119				
10		3.080		2.255				
1	SONIDO	2.078	SONIDO	1.482				
2	Izquierda	1.938	Izquierda	2.336				
3		3.429		3.848				
4		1.464		1.438				
5		2.985		2.212				
6		2.664		1.764				
7		3.350		2.371				
8		3.118		1.915				
9		2.451		2.097				
10		3.007		2.513				

CUADRO 3

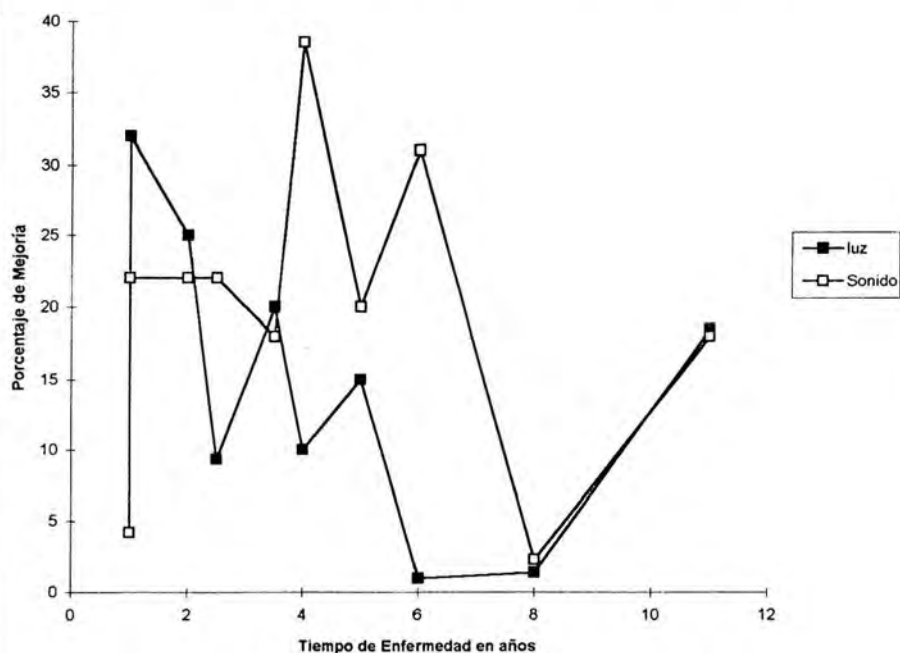
Efecto del tipo de estímulo sobre el TRE							
SIN TRATAMIENTO			SIN TRATAMIENTO				
1	LUZ	2.630	1	SONIDO	1.610		
2	Derecha	2.130	2	Derecha	2.390		
3		4.157	3		3.186		
4		2.248	4		1.992		
5		3.863	5		2.563		
6		3.071	6		3.209		
7		2.768	7		2.246		
8		2.607	8		2.191		
9		3.192	9		2.958	t-Test: Paired Two-Sample for Means	
10		2.503	10		3.080		
1	LUZ	2.289	1	SONIDO	2.078		
2	Izquierda	2.834	2	Izquierda	1.938	Mean	2856,15
3		3.755	3		3.429	Variance	325404,8
4		2.252	4		1.464	Observatio	20
5		2.824	5		2.985	Pearson C	0,518492
6		2.587	6		2.664	Pooled Va	174580,8
7		2.942	7		3.350	Hypothesiz	0
8		2.235	8		3.118	df	19
9		2.923	9		2.451	t	2,046203
10		3.313	10		3.007	P(T<=t) or	0,027115
						t Critical or	1,729131
						P(T<=t) tw	5,48E-02
						t Critical t	2,093025

Efecto del hemisferio más afectado							
LADO DERECHO		LADO IZQUIERDO					
Sin tratamiento		Sin tratamiento					
1	Luz	2.630	Luz	2.289			
2		2.130		2.834			
3		4.157		3.755			
4		2.248		2.252			
5		3.863		2.824			
6		3.071		2.587			
7		2.768		2.942			
8		2.607		2.235			
9		3.192		2.923	t-Test Paired Two Sample for Means		
10		2.503		3.313		Variable1	Variable2
1	Sonido	1.610	Sonido	2.078	Mean	2729,70	2721,9
2		2.390		1.938	Variance	389438,9	320110,8
3		3.186		3.429	Observation	20	20
4		1.992		1.464	Pearson C	0,515874	
5		2.563		2.985	Pooled Va	182143,5	
6		3.209		2.664	Hypothesiz	0	
7		2.246		3.350	df	19	
8		2.191		3.118	t	0,059366	
9		2.958		2.451	P(T<=t) or	0,47664	
10		3.080		3.007	t Critical or	1,729131	
					P(T<=t) tw	0,953281	
					t Critical tw	2,093025	

CUADRO 5

[illegible]

Relación entre Tpo. Enf. y % Mejoría									
Paciente	Tpo. enf	luz	Sonido						
4	1	22	4,2						
1	1	32	22						
9	2	25	22						
10	2,5	9,3	22						
3	3,5	20	18						
6	4	10	38,5						
7	5	15	20						
8	6	1	31						
2	8	1,4	2,3						
5	11	18,5	18						



CUADRO 7

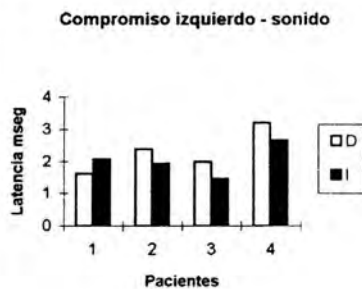
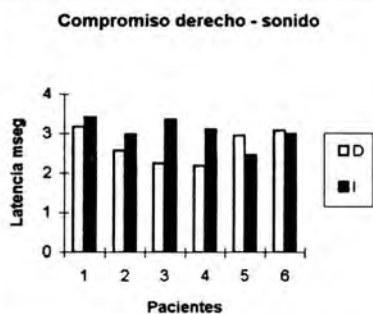
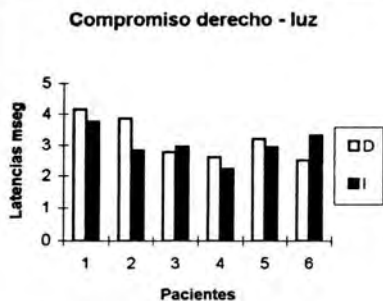
Efecto del tipo de Estímulo y el tratamiento			
SIN TRATAMIENTO		CON TRATAMIENTO	
1	LUZ	2.630	1.641
2	Derecha	2.130	2.703
3		4.157	3.229
4		2.248	1.933
5		3.863	2.691
6		3.071	2.571
7		2.768	2.660
8		2.607	2.889
9		3.192	2.317
10		2.503	2.174
1	LUZ	2.289	1.683
2	Izquierda	2.834	2.189
3		3.755	3.101
4		2.252	1.581
5		2.824	2.761
6		2.587	2.504
7		2.942	2.193
8		2.235	1.898
9		2.923	2.260
10		3.313	3.106

t-Test: Paired Two-Sample for Means			
	Variable1	Variable2	
Mean	2856,15	2,404	
Variance	325404,8	248,751	
Observation	20	20	
Pearson C	0,676105		
Pooled Va	192357,3		
Hypothesis	0		
df	19		
t	4,643742		
P(T<=t) or	8,85E-05		
t Critical or	1,729131		
P(T<=t) tw	0,000177		
t Critical tw	2,093025		

t-Test: Paired Two-Sample for Means			
	Variable1	Variable2	
Mean	2595,45	2113,05	
Variance	348406,2	283981,6	
Observation	20	20	
Pearson C	0,64583		
Pooled Va	203145		
Hypothesis	0		
df	19		
t	4,537057		
P(T<=t) or	0,000113		
t Critical or	1,729131		
P(T<=t) tw	0,000225		
t Critical tw	2,093025		

[illegible]

CUADRO 9



CUADRO 10

Bibliografia

1. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *TINS* 1990; 13(7): 266-271.
2. Bodis-Wollner I. Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. *TINS* 1990; 13(7): 296-302.
3. Brooks DJ. PET studies on the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43 (suppl 6): S6-S16.
4. Brown RG, Marsden CD. Neuropsychology and cognitive function in Parkinson's disease: an overview. En: Marsden CD, Fahn S. eds. *Movement disorders 2*. London: Butterworth 1987: 99-123.
5. Evarts EV, Teravainen H, Calne DB. Reaction time in Parkinson's disease. *Brain* 1981; 104: 167-186.
6. Fahn S, Elton RL, and members of the U.P.D.R.S. development committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. En: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne D. eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*, vol II. Florham Park, New Jersey. MacMillan. 1987: 153-163.
7. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
8. Gerfen Cr. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *TINS* 1992; 15(4): 133-139.
9. Graybiel AM. The basal ganglia and the initiation of movement. *Rev. Neurol* 1990; 146(10): 570-574.
10. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
11. Heilman KM, Bowers D, Watson RT, Greer M. Reaction time in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1976; 33: 139-140.
12. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.

13. Jordan N, Sagar HJ, Cooper JA. Cognitive components of reaction time in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psy* 1992; 55: 658-664.
14. King HE. Defective psicomotor movement in Parkinson's disease: exploratory observations. *Perceptual motor skills* 1969; 9: 326
15. Kooistra C, Heilman K. Motor dominance and lateral asymmetry of the globus pallidus. *Neurology* 1988; 38: 388-390.
16. Kupersmith MJ, Shakin E, Siegel IM, Lieberman A. Visual system abnormalities in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1982; 39: 284-286
17. Levin BE, Tomer R, Rey GJ. Cognitive impairments in Parkinson's disease. *En: Neurologic Clinics* 1992; 10(2): 471-485
18. Malapani C, Pillon B, Dubois B, Agid Y. Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *Neurology* 1994; 44: 319-326.
19. Narabayashi H. Three types of akinesia in the progressive course of Parkinson's disease. *En: Narabayashi H, Nagatsu T, Yanagisawa N, Mizuno Y, eds. Advances in Neurology*, vol 60. New York, Raven Press, 1993; 18-24.
20. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Brasil-Neto J, Cohen LG, Hallett M. Effects of focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. *Brain* 1992; 115: 1045-1059.
21. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1994a; 44: 884-891.
22. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 1994b; 44: 892-898.
23. Price MJ, Feldman RG, Adelberg D, Kayne H. Abnormalities in color vision and contrast seensitivity in Parkinson's disease. *Neurology* 1992; 42: 887-890.
24. Pullman SL, Watts RL, Juncos JL, Chase TN, Sanes JN. Dopaminergic effects on simple and choice reaction time performance in Parkinson's disease. *Neurology* 1988; 38:

25. Rafael RD, Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ. Cognition and the basal ganglia. *Brain* 1984; 107: 1083-1094.
26. Starkstein SE, Esteguy M, Berthier ML, Garcia H, Leiguarda R. Evoked potentials, reaction time and cognitive performance in on and off phases of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 338-340.
27. Talland GA. Manual skills in Parkinson's disease. *Geriatrics* 1963; 18: 613-620.
28. Ward C, Gibb W. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. En: Streifler MB, Korczyn AD, Melamed E, Youdim MBH eds. *Advances in Neurology*. Raven Press, New York, 1990; 53: 245-249.
29. Wilson SAK. Some disorders of motility and of muscle tone, with special reference to the corpus striatum. *Lancet* 1925; 2: 1-10.

CORRELATO ENTRE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS Y ESTUDIOS DE NEUROIMAGENES EN DESORDENES NEUROLOGICOS

Dr. Luis Crovetto

INTRODUCCION

La evaluación neurológica siempre constituye un desafío para el neurólogo y los médicos de otras especialidades, siendo en muchos casos necesaria la utilización de exámenes de laboratorio. Es aceptada la evaluación electrofisiológica del cortex (a través del EEG) y de los nervios periféricos (por técnicas de estimulación nerviosa y electromiografía). Con el advenimiento de los Potenciales Evocados Auditivos (PEA), el tronco cerebral a empezado a ser accesible a la exploración electrofisiológica.

Los PEA consisten en una sucesión de potenciales de campo lejano, que solamente pueden ser detectados con técnicas especiales de promediación, dada la pobre relación existente entre la señal de interés - PEA - y el ruido de fondo (ondas EEG, EMG, etc.).

Jewett y col. fueron los primeros en registrar sobre el cuero cabelludo, una serie de ondas que constituyen los PEA. Los componentes de estos potenciales han sido numerados del I al VII y representan la respuesta ante un "click" (estimulo auditivo de morfología rectangular) de la rama coclear del 8vo nervio craneal (I), la región del núcleo coclear (II), la oliva superior (III), el lemnisco lateral (IV) y el coliculo inferior (V). Los orígenes de las ondas VI y VII no están bien definidas, pero algunos investigadores las atribuyen a respuestas del cuerpo geniculado interno y corteza auditiva respectivamente.

Importantes aplicaciones de los PEA incluyen la detección y cuantificación de compromiso auditivo en pacientes que son incapaces de cooperar con las pruebas audiométricas de rutina, también en la detección y la localización de desórdenes neurológicos, en particular, aquellos que afectan el tronco cerebral. Anormalidades en el registro pueden estar constituidos por :

- 1) Prolongación de las latencias absolutas, especialmente de la onda I

- 2) Disminución de las amplitudes
- 3) Prolongación de los intervalos (I - III, III - V y I - V)
- 4) Ausencia de una o más ondas

Ninguna de estas anomalías son específicas para enfermedad en particular, cualquiera de ellas puede ser encontrada en tumores, DCV, procesos infecciosos, trauma o anoxia. En pacientes comatosos, en los cuales la encefalopatía metabólica no está asociada a lesión estructural, las respuestas evocadas del tronco cerebral son normales, aún cuando hubieran signos clínicos de compromiso troncal (ausencia de reflejos pupilares y oculocefálicos y ausencia de respuesta a las pruebas calóricas).

En el presente estudio, anomalías de cada uno de los componentes de los PEA, fueron correlacionados con estudios de neuroimágenes (TAC, RMN), los que precisaron la localización, extensión y etiología de la lesión neurológica.

RESUMEN

Se registraron Potenciales Evocados Auditivos (PEA) en pacientes con enfermedades neurológicas. Anomalías en las latencias, amplitudes e intervalos fueron halladas en desórdenes desmielinizantes, tumorales, traumáticos, vasculares, infecciones, las que fueron correlacionadas ulteriormente con exámenes de neuroimágenes (TAC, RMN). El registro de las respuestas evocadas del tronco cerebral resulta ser muy sensible a los disturbios de la vía auditiva a nivel de dicha estructura, por lo tanto permiten detectar y localizar lesiones, algunas de las cuales no fueron identificadas por TAC o RMN. Además su registro es fácil de obtener y no demanda mayor costo económico.

PACIENTES Y METODOS :

Fueron registrados los PEA de 12 pacientes, cuyas edades fluctuaron entre 12 y 63 años, todos ellos evidenciaban manifestaciones clínicas de enfermedad neurológica.

Paciente A : Mujer de 32 años, con TE de un año caracterizada por crisis vertiginosas, marcha inestable, hipoacusia izquierda.

Paciente B : Varón de 63 años, que en cuatro meses presentó en tres oportunidades crisis tónico - clónicas generalizadas con pérdida de conocimiento, posteriormente cefaleas y vómitos.

Paciente C : Mujer de 30 años, desde hace más o menos dos meses presenta cefalea intensa, vértigos, hipoacusia bilateral, tinnitus. Fallece a los 20 días de hospitalización.

Paciente D : Mujer de 45 años, bruscamente presenta adormecimiento de hemicuerpo derecho. luego pérdida de conciencia, posteriormente afasia de tipo motor y diplopia.

Paciente E : Varón de 38 años con antecedente de HTA, hace más o menos 2 años presentó cuadro de Desorden Cerebrovascular Hemorrágico en región de la protuberancia, posteriormente desarrolla déficit motor en mano derecha, ataxia, disfagia, diplopia, mioclonías, velopalatinas.

Paciente F : Mujer de 39 años, con TE de 2 meses, inicia con visión borrosa en ojo derecho, leve dolor retro-ocular que se irradia a oído ipsilateral, diplopia.

Paciente G : Mujer de 18 años, desde hace 6 meses presenta visión borrosa, hipoacusia izquierda, cefalea, cuadriparesia a predominio derecha.

Paciente H : Varón de 26 años, que desde hace 4 meses presenta temblor volicional en 4 miembros a predominio de los superiores y de éstos el lado derecho, no alteración de pares craneales.

Paciente I : Mujer de 25 años, con 6 meses de enfermedad caracterizada por disminución de la agudeza visual, parálisis de músculos oculomotores derechos, ptosis derecha y adormecimiento del hemicuerpo izquierdo.

Paciente J : Mujer de 33 años que 10 días antes se le extrajo pieza dentaria, luego de la cual presenta cefalea, vértigos, inestabilidad para la marcha y disminución de la fuerza muscular en el hemicuerpo izquierdo.

Paciente K : Adolescente de 14 años, desde hace un mes presenta períodos de sueño prolongado asociados a dificultad respiratoria, trastornos vegetativos y agitación psicomotriz.

Paciente L : Varón de 26 años, presentó TEC por accidente de tránsito, permaneciendo en estado de coma durante 2 meses, luego del cual queda confuso con poca relación con el medio externo.

En cuanto a la obtención de los PEA, se utilizó un equipo Neuropack II, con estímulo de "click" monoaurales de 0.1 mseg. de duración, aplicados a una frecuencia de 10 Hz. y a una intensidad que varió entre 80 y 90 dB. El registro se realizó empleando electrodos de plata, uno sobre el Vertex (+) y otro sobre el lóbulo auricular (-) ipsilateral al estímulo. La señal fue filtrada entre 50 Hz y 3 KHz y para cada intensidad de estimulación fueron

promediadas 2000 respuestas, repitiéndose el examen en 3 ocasiones con el fin de comprobar la consistencia de las respuestas evocadas. No se utilizó ningún tipo de droga.

RESULTADOS :

Las respuestas evocadas de tronco cerebral se muestran en la Tab. 1. donde se indican las latencias (promedio + 3DS) absolutas para cada una de las cinco primeras ondas y las latencias entre intervalos I - III, I - V y III - V.

Tabla 1. PEA DE TRONCO CEREBRAL

Valores normales a 10 Hz y 90 dB	
	Latencias absolutas
I	1.81 mseg
II	3.06 "
III	4.13 "
IV	5.44 "
V	6.08 "
	Intervalos
I - III	2.69 "
I - V	4.64 "
III - V	2.22 "

A continuación se detallan los registros de los PEA obtenidos en cada uno de los pacientes y los hallazgos en los estudios de neuroimágenes, agrupándolos por etiologías :

TUMORES :

Paciente A : El registro en el oído derecho fue normal; en el izquierdo estaban ausentes las ondas de la II a la V, indicando patología a nivel bulbo - protuberancial (figura 1a). La RMN evidenció aumento de la porción intracanalicular del nervio acústico izquierdo, compatible con Neurinoma del Acústico (Figura 2a).

Paciente B : En el oído derecho se registró onda I con latencia normal; pero con marcado hipovoltaje, además prolongación del intervalo I - III. En el oído izquierdo hay ausencia de las ondas I a la IV, la onda V está prolongada y con hipovoltaje. (figura 1b). La TAC muestra proceso expansivo en cisterna pontocerebelosa derecha extendiéndose a fosa temporal con efecto comprensivo sobre la protuberancia, probable Meningioma (figura 2b).

Paciente C : En el oído derecho sólo se registró la onda I (coclear - periférica), mas no las correspondientes al tronco cerebral; en el oído izquierdo hubo ausencia de respuestas evocadas (figura 1c). La TAC no muestra anormalidades (figura 2c). La paciente falleció a los 25 días de hospitalización y en el examen macroscópico de la base del cerebro (figura 3c) se observan 2 tumoraciones localizadas en cada uno de los ángulos ponto - cerebelosos y una más en el quiasma óptico, probablemente Neurofibromas.

VASCULARES :

Paciente D : En el oído izquierdo hay normalidad de las ondas I y II, con ausencia del resto de las ondas; en el oído derecho sólo leve disturbio de la onda V, orientando a patología protuberancial alta, severa en el derecho y leve en el izquierdo (figura 1d). La RMN evidencia conglomerado de pequeños vasos en ángulo ponto - cerebeloso izquierdo, que compromete bulbo, protuberancia y pedúnculo cerebeloso izquierdo sugiriendo malformación arterio - venosa (Figuras 2d, 3d).

Paciente E : El registro fue normal en el oído derecho; en el izquierdo las ondas I y II son normales, evidenciándose ausencia del resto de las ondas, indicando alteración de la conducción auditiva en la región protuberancial alta y mesencefálica (figura 1e). La TAC de hace mas o menos 2 años (figura 2e), muestra hemorragia de tronco encefálico que compromete la porción pósterolateral izquierda de la calota protuberancial; en la RMN actual (figura 3e), se observa hipertrofia de las olivas bulbares, bilateral a predominio izquierdo.

ENFERMEDAD DESMIELINIZANTE :

Paciente F : Las ondas en el oído izquierdo presentan latencias y amplitudes normales; mientras que en el lado derecho existe prolongación del intervalo III - V, indicando lesión ponto - mesencefálica (figura 1f). La RMN no muestra señales de anormalidad (figura 2f).

Paciente G : En el oído izquierdo las ondas I y II son normales; pero hay ausencia de la onda III y del complejo IV - V. En el lado derecho sólo hay ausencia del complejo IV - V,

estos hallazgos indicarían lesión protuberancial alta y mesencefálica con predominio izquierdo (figura 1g). La RMN muestra hiperseñales periventriculares y perpendiculares al eje mayor del encéfalo con normalidad en fosa posterior (figura 2e).

Paciente H : Los PEA muestran en el oído izquierdo prolongación de la onda V; mientras que el derecho, la onda I (coclear periférica) tiene latencia prolongada e hipovoltaje. También se evidencia prolongación del intervalo III - V, localizando la lesión a nivel protuberancial alta, bilateral a predominio izquierdo (figura 1h). En la RMN se observan múltiples hiperseñales periventriculares (figura 2h).

Paciente I : Muestra normalidad de las respuestas evocadas en el oído izquierdo; en el derecho se registra prolongación del intervalo III - V, localizando la lesión en región ponto - mesencefálica derecha (figura 1i). En la RMN se observa una hiposeñal en el nervio óptico derecho (figura 2i).

INFECCIOSAS :

Paciente J : En el oído izquierdo hay normalidad de las ondas I y II, con ausencia de las ondas pertenecientes al tronco cerebral; las respuestas en el oído derecho son normales, evidenciando trastorno de la conducción auditiva en el territorio protuberancial - mesencefálico izquierdo (figura 1j). En la TAC se observan dos imágenes isodensas con captación de contraste perilesional localizadas en pedúnculo cerebeloso izquierdo y con efecto de masa sobre el tronco, compatible con abscesos (figura 2j).

Paciente K : Las respuestas evocadas muestran normalidad de las latencias y amplitudes de las ondas I; pero prolongación de las latencias de las ondas III y V. Por consiguiente, prolongación de los intervalos I - III y en menor grado de III - V lo que causa lentificación en la conducción central, particularmente en el segmento protuberancial bajo (figura 1k). La RMN evidencia hiposeñales en T1 localizadas en sustancias blanca cerebral, núcleos grises, cerebelo, pie y calota mesencefálica, pedúnculo cerebeloso medio y protuberancia, en relación a probable secuela de panencefalitis (figura 2k).

TRAUMA :

Paciente L : El registro evidencia normalidad de las ondas I y II bilateralmente; pero inconsistencia de las ondas III y V, lo que indicaría trastorno en la conducción a lo largo del tronco cerebral (figura 1l). La RMN muestra hidrocefalo comunicante (dilatación de ventriculos laterales, medio, IV y Acueducto de Silvio) (figura 2l y 3l).

DISCUSION :

En los últimos años el registro de los PEA de tronco cerebral han adquirido gran auge, debido a su alta sensibilidad para detectar lesiones neurológicas a este nivel. Su correlato con estudios de neuroimágenes (TAC, RMN) efectuado en este trabajo, confirma el remarcable grado de correspondencia que existe entre los diferentes componentes de las respuestas evocadas auditivas y las regiones del tronco cerebral, lugar donde están ubicados los generadores neurales de las ondas II, III, IV y V; la onda I es de origen coclear periférico.

Lesiones tumorales, vasculares, desmielinizantes, infecciosas, anóxicas que causen daño estructural en el tronco encefálico, provocan anormalidad de los PEA que puedan evidenciarse : por ausencia de todas las ondas, registro de menor número de éstas, prolongación de sus latencias absolutas e intervalos y disminución de las amplitudes, reflejando disturbio de la función neural antes que la causa anatómica del mismo, de tal manera que no permite identificar etiologías.

En lesiones tumorales, como las que afecta al ángulo ponto - cerebeloso, los PEA pueden presentar una variedad de anormalidades, éstas usualmente resultan de compresión anatómica y distorsión del tronco cerebral, que se expresan por ausencia de las ondas generadas a este nivel (paciente A), prolongación del intervalo I - III (paciente B). En algunos casos esta prueba resulta ser más sensible que la TAC (paciente C) al identificar lesiones bilaterales, confirmadas por examen de necropsia.

En otros tumores del tronco, como los gliomas, las anormalidades de los PEA llegan cerca al 100%, excepto en pocos casos en los que el compromiso anatómico respeta la protuberancia. Un hallazgo temprano es la prolongación de las latencias de los intervalos; también en estos casos, resultan ser más sensibles que la TAC, aunque probablemente no más que la RMN.

En lesiones vasculares, de tipo hemorrágico o isquémico, las anormalidades de los PEA son más definidas en la primera de ellas; por lo general se afectan las ondas III, IV y V (paciente E) generadas en la protuberancia y mesencéfalo. Un caso particular como el de la malformación arterio - venosa (paciente D), originó importante anormalidad de las respuestas evocadas al nivel protuberancial, con mayor severidad en el lado izquierdo, correlacionándose con los hallazgos de la RMN. En los síndromes bulbar lateral y de "Locked - in", que a menudo respetan la vía auditiva, no se producen anormalidades de los PEA. Algunos trabajos señalan respuestas evocadas alteradas en trastornos isquémicos vertebro - basilares.

En desórdenes de la mielina, los PEA son muy sensibles, tanto en enfermedades

inflamatorias como degenerativas. En varias series publicadas, más del 50% de pacientes con definida esclerosis múltiple presentaron anormalidad de las respuestas evocadas; estas se hallaron de 10 - 30% en casos probables o posibles. Es importante mencionar que un tercio de pacientes tienen anomalías en ausencia de signos clínicos de tronco, incrementando la utilidad diagnóstica de esta prueba.

La sensibilidad de los PEA es igual o mayor que la RMN en demostrar desmielinización en zonas donde el estudio de neuroimagen no muestra (pacientes F, e I). Sin embargo, existe pobre correlación entre la remisión del cuadro clínico y la persistencia de las respuestas anormales. El hallazgo anormal más constante es la prolongación del intervalo III - V (pacientes G y H).

Alteraciones de los PEA, también pueden ser encontradas en otros trastornos de la mielina, en particular las leucodistrofias, degeneraciones espinocerebelosas y algunos casos de degeneración combinada subaguda.

En procesos infecciosos, las alteraciones son menos evidentes. El caso que se describe es el de una paciente (J) cuyo PEA refleja disturbio en la región protuberancial izquierda. La TAC muestra dos imágenes compatibles con abscesos en dicha zona. El otro caso (paciente K) diagnosticado de neurotuberculosis, presentó retardo en la conducción central por prolongación de los intervalos I - III y III - V. La mayoría de los trabajos publicados se refieren a caso de meningoencefalitis que comprometen, en menos del 10%, al tronco cerebral.

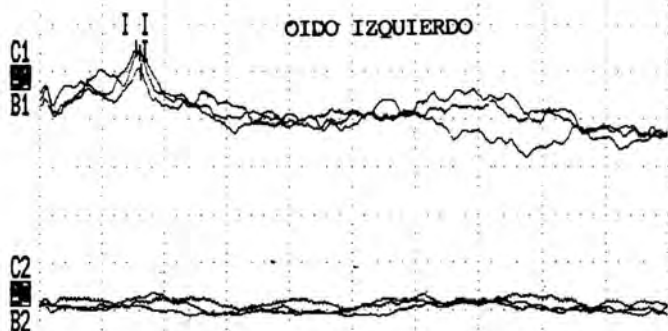
En trauma craneal, los hallazgos incluyen anomalías en los intervalos y amplitudes (paciente L), cuya severidad se relaciona con una pobre evolución en pacientes comatosos; sin embargo la sensibilidad es limitada por cuanto se pueden encontrar normalidad de los PEA en pacientes con extenso daño cerebral.

En suma, el registro de las respuestas evocadas auditivas de tronco cerebral es un examen neurofisiológico no invasivo, fácil de ejecutar y de bajo costo que permite detectar y localizar lesiones que comprometen la vía auditiva a lo largo del neuroeje. Estos hallazgos han sido comparados con estudios de TAC y/o RMN, concluyéndose que existe una buena correlación en cuanto a la localización del disturbio; incluso, en algunos casos los PEA son de igual o mayor utilidad.

INST NAC C. NEUROL.

ABR

13 Jul '94 11:09

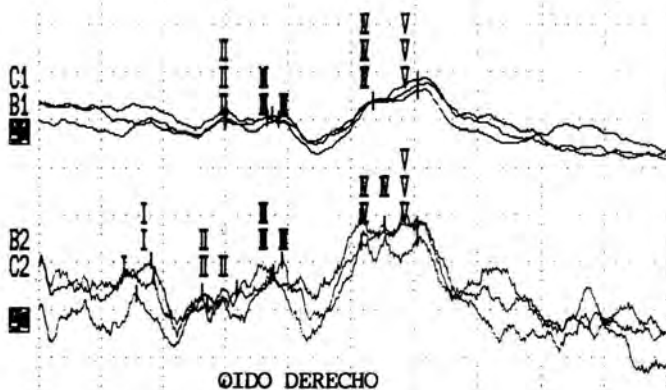


V-RANGE
(/div)
A:0.15 μ V
B:0.15 μ V
C:0.15 μ V
D:

INST NAC C. NEUROL.

ABR

13 Jul '94 11:09



V-RANGE
(/div)
A:0.31 μ V
B:0.31 μ V
C:0.31 μ V
D:

Figura 1a. oído derecho normal: en el izquierdo hay ausencia de las ondas II a la V

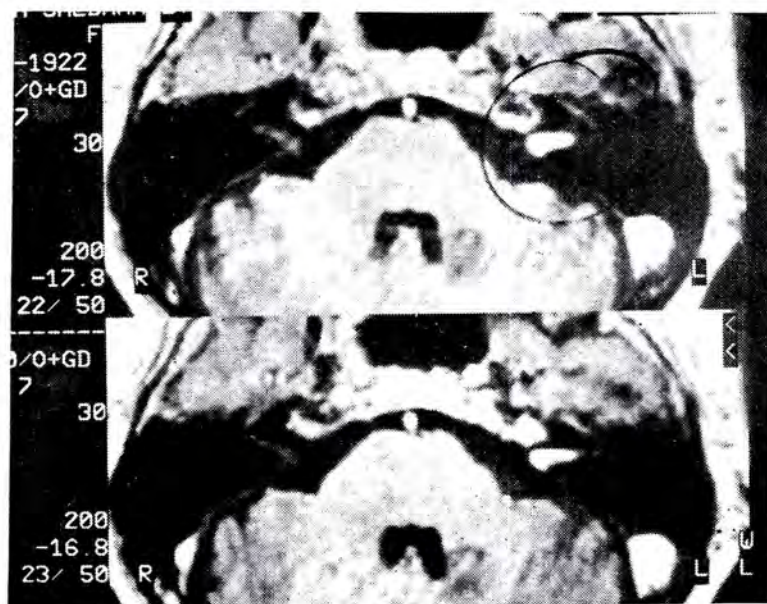
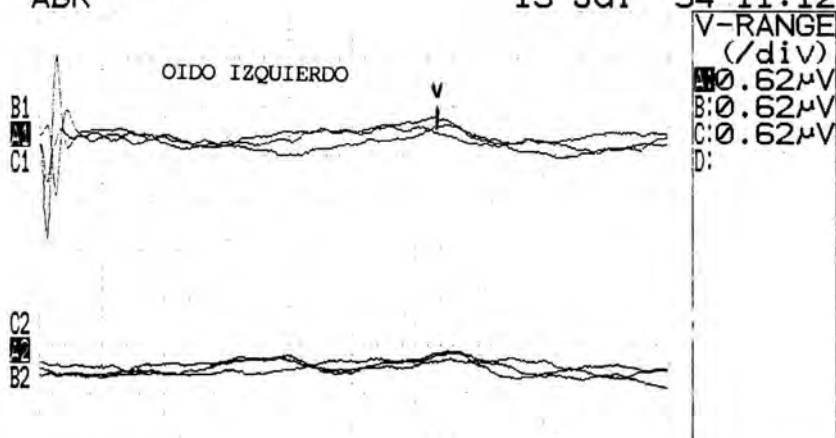


Figura 2a. RMN : neurinoma del nervio acústico izquierdo en su porción intracanalicular

INST NAC C. NEUROL.

ABR

13 Jul '94 11:12



INST NAC C. NEUROL.

ABR

13 Jul '94 11:13

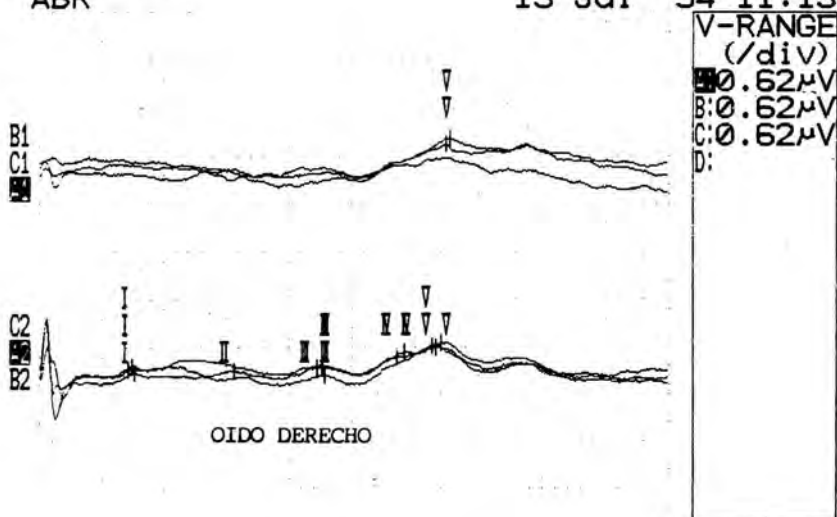


Figura 1b. Anormalidad bilateral de los PEA que muestran alteración coclear periférica, severa en el izquierdo y leve en el derecho, con repercusión en la conducción central

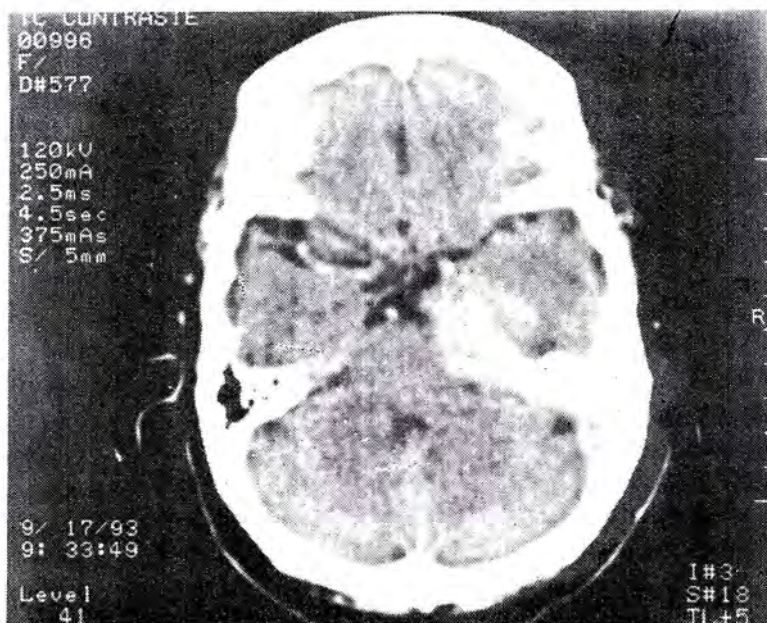
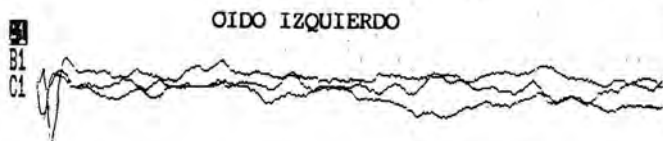


Figura 2b. TAC : Proceso expansivo en cisterna ponto-cerebelosa derecha. con efecto de masa sobre la protuberancia. meningioma?.

INST NAC C. NEUROL.

ABR

16 Jul '94 10:25



V-RANGE
(/div)
A:0.31 μ V
B:0.31 μ V
C:0.31 μ V
D:



INST NAC C. NEUROL.

ABR

16 Jul '94 10:26



V-RANGE
(/div)
A:0.62 μ V
B:0.62 μ V
C:0.62 μ V
D:



Figura 1c. Severa anormalidad de los PEA bilateralmente. más severo en el izquierdo

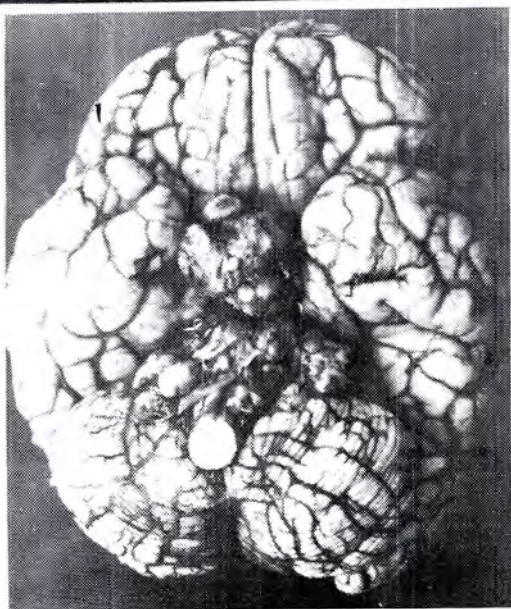
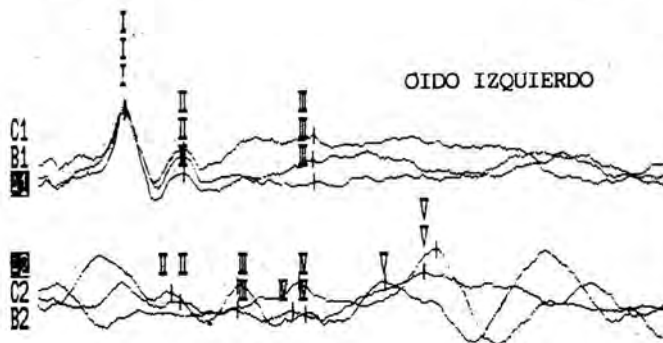


Figura 2c. TAC : normal

Figura 3c. Exámen macroscópico del cerebro que muestra sendas tumoraciones en los ángulos ponto - cerebelosos y una tercera enquistada óptica. Neurofibromas?

INST NAC C. NEUROL.
ABR

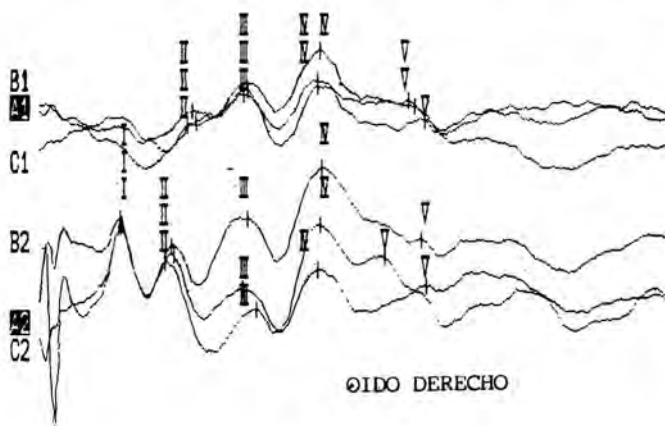
9 Aug '94 13:53



V-RANGE
(/div)
A:0.31 μ V
B:0.31 μ V
C:0.31 μ V
D:

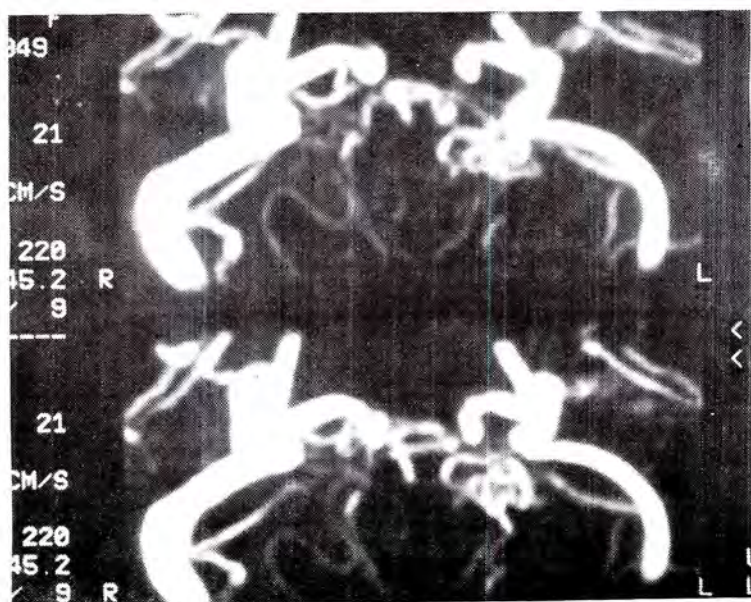
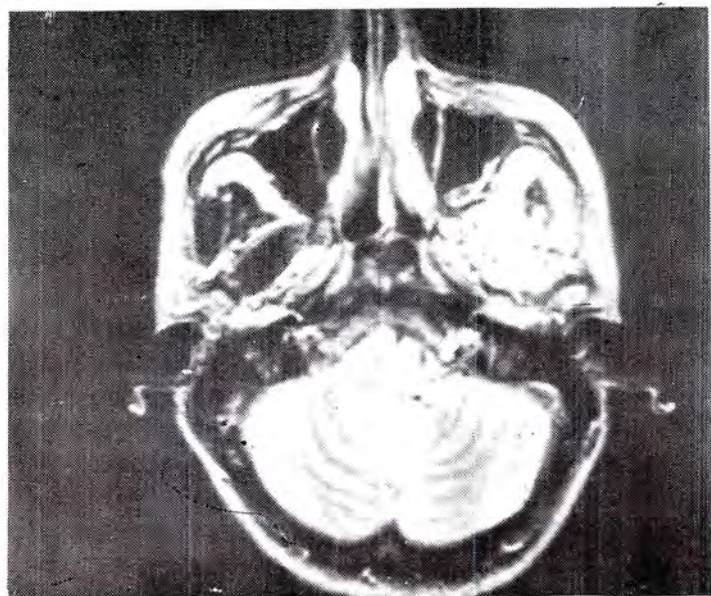
INST NAC C. NEUROL.
ABR

13 Jul '94 11:17



V-RANGE
(/div)
A:0.31 μ V
B:0.31 μ V
C:0.31 μ V
D:

Figura 1d. Anormalidad de los PEA de tronco cerebral que indican lesión protuberancial alta, leve en el derecho y severa en el izquierdo



Figuras 2d y 3d. RMN: que muestra malformación arterio-venosa en el ángulo ponto-cerebeloso izquierdo

INST. NAC. C. NEUROL.

ABR

13 Jul '94 11:01

V-RANGE

(/div)

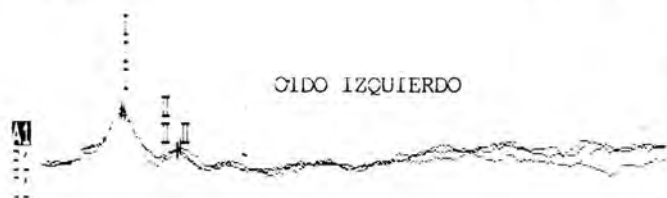
A:0.31 μ V

B:0.31 μ V

C:0.31 μ V

D:

OIDO IZQUIERDO



INST. NAC. C. NEUROL.

ABR

13 Jul '94 11:01

V-RANGE

(/div)

A:0.15 μ V

B:0.15 μ V

C:0.15 μ V

D:

OIDO DERECHO

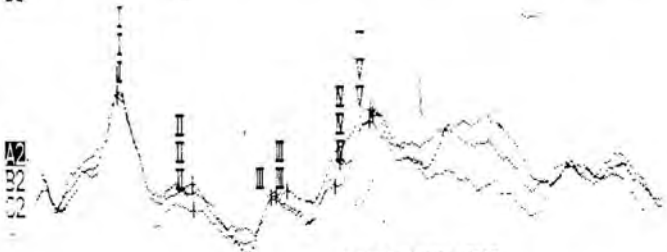


Figura 1c. PEA en relación con severa distorción de la conducción central en la región protuberancial alta y mesencefálica izquierdas

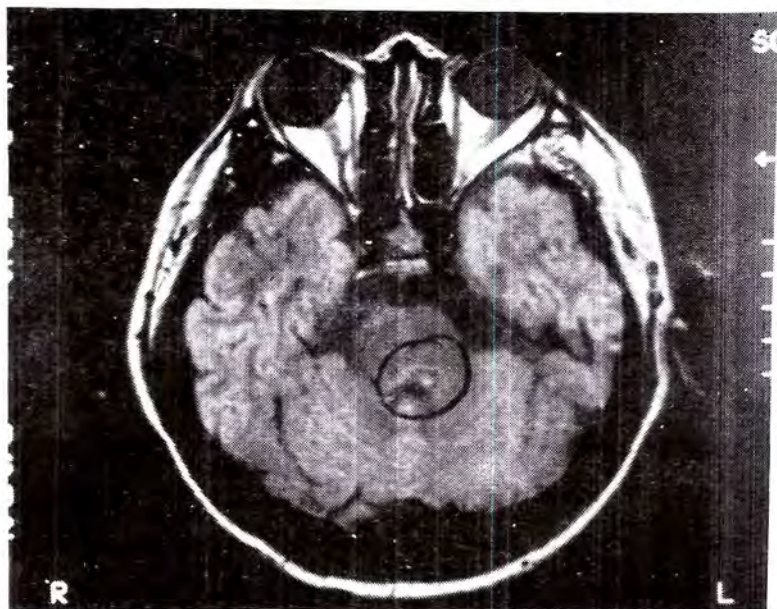


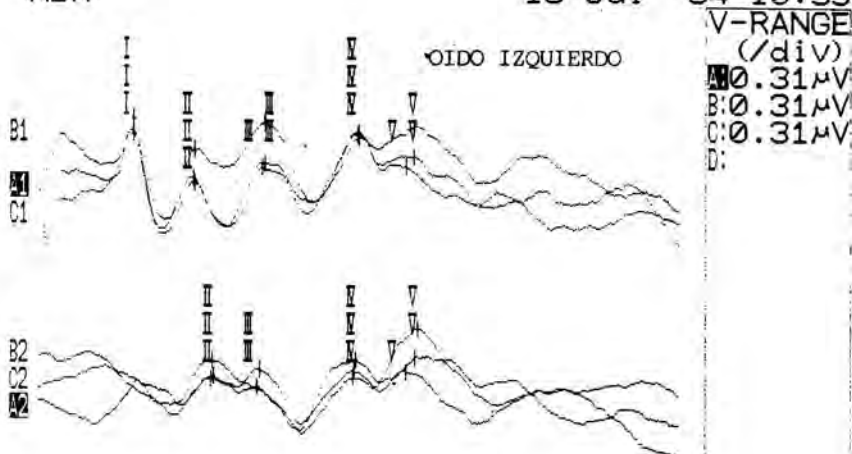
Figura 2e. TAC de hace 2 años que muestra hemorragia protuberancial izquierda

Figura 3e. RMN: hipertrofia de olivas bulbares a predominio izquierdo

INST NAC C. NEUROL.

ABR

13 Jul '94 10:55



INST NAC C. NEUROL.

ABR

13 Jul '94 10:55

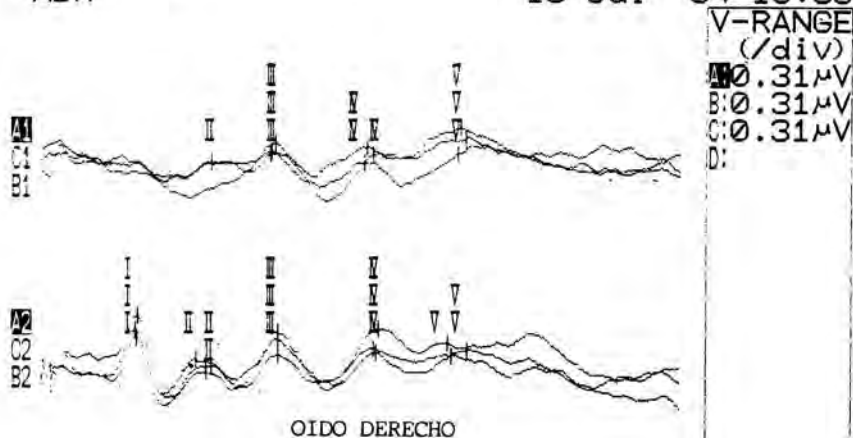


Figura 1f. PEA que muestran lentificación de la conducción en región protuberancial alta y mesencefálica derechas

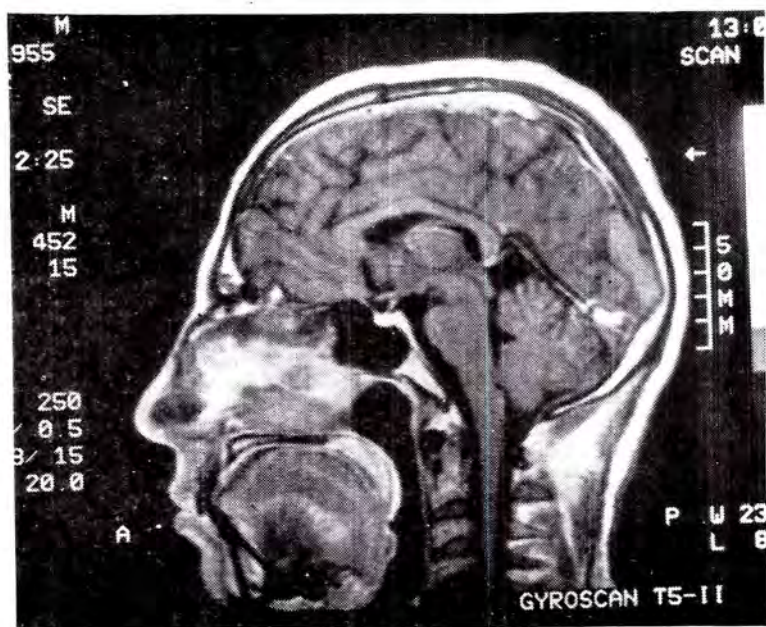
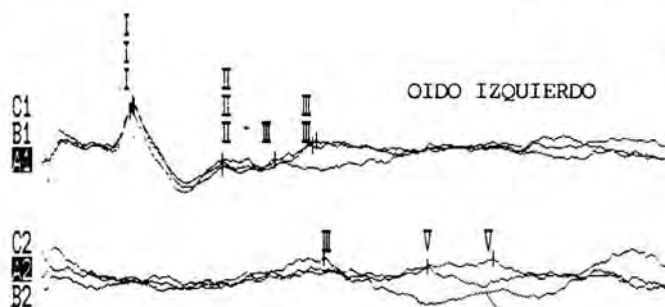


Figura 2f. RMN : normal

INST NAC C. NEUROL.
ABR

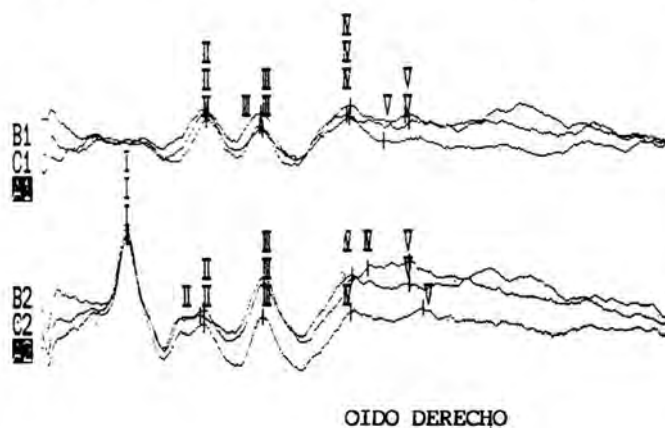
16 Jul '94 10:38



V-RANGE
(/div)
A:0.31 μ V
B:0.31 μ V
C:0.31 μ V
D:

INST NAC C. NEUROL.
ABR

16 Jul '94 10:38



V-RANGE
(/div)
A:0.31 μ V
B:0.31 μ V
C:0.31 μ V
D:

Figura 1g. PEA anormales que sugieren lesión protuberancial alta y mesencefálica a predominio izquierdo

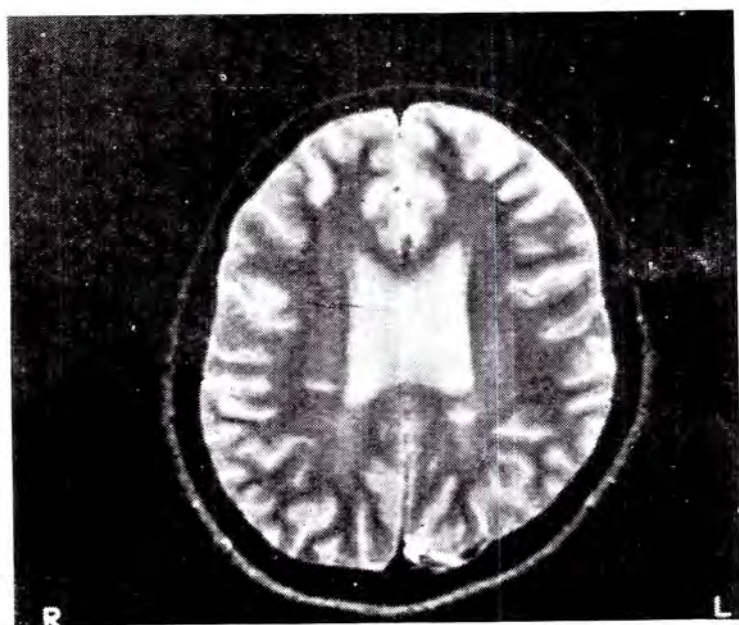
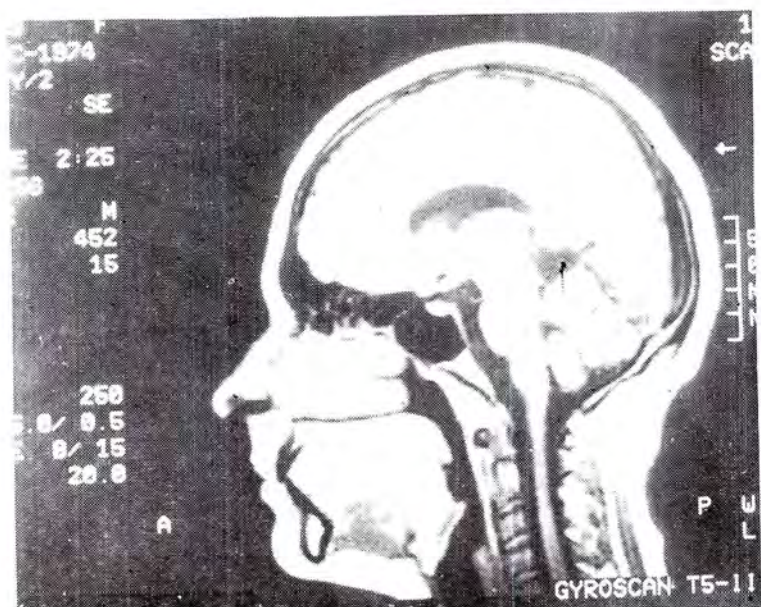
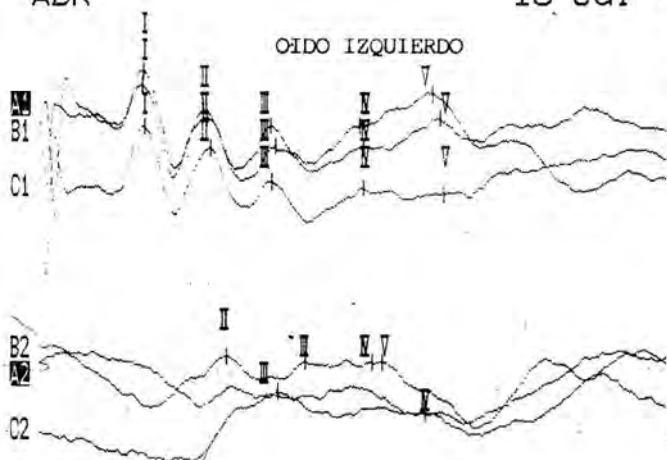


Figura 2g. RMN : hipersenaes periventriculares. Dx. Esclerosis mltiple

INST NAC C. NEUROL.
ABR

16 Jul '94 10:28

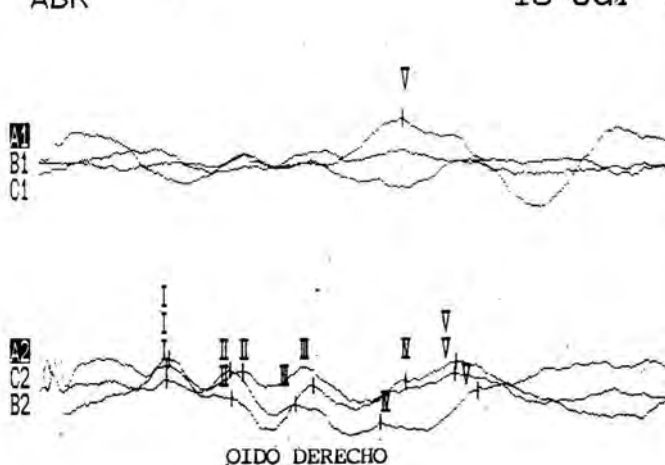
OIDO IZQUIERDO



V-RANGE
(/div)
A: 0.31 μ V
B: 0.31 μ V
C: 0.31 μ V
D:

INST NAC C. NEUROL.
ABR

16 Jul '94 10:29



V-RANGE
(/div)
A: 0.31 μ V
B: 0.31 μ V
C: 0.31 μ V
D:

OIDO DERECHO

Figura 1h. PEA anormales que muestran prolongación de los intervalos de las ondas que se originan en la protuberancia, bilateral a predominio izquierdo

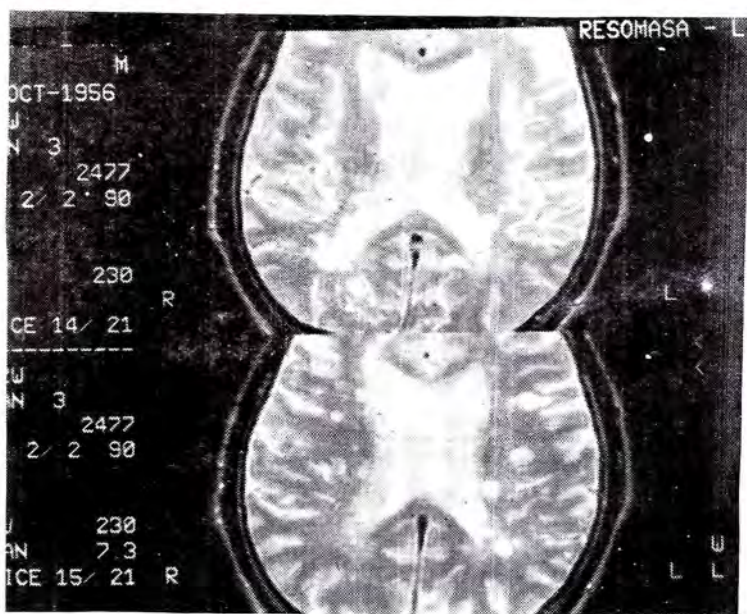
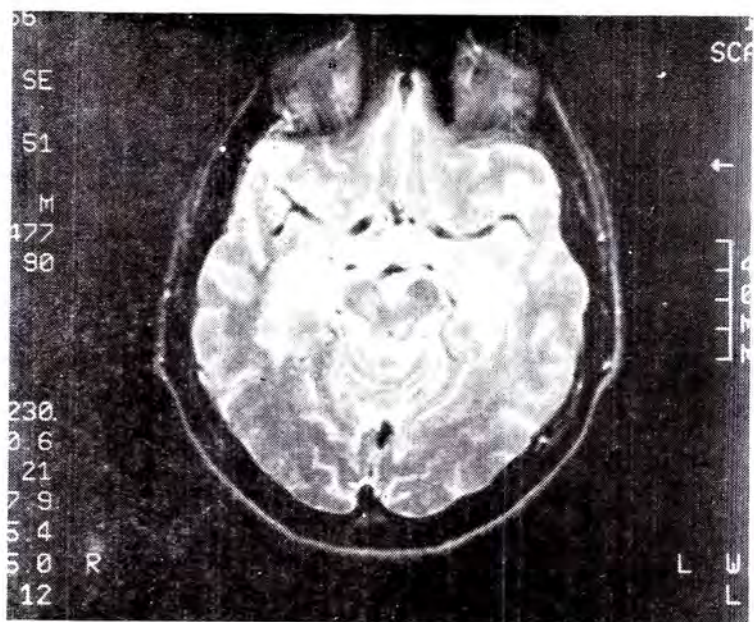
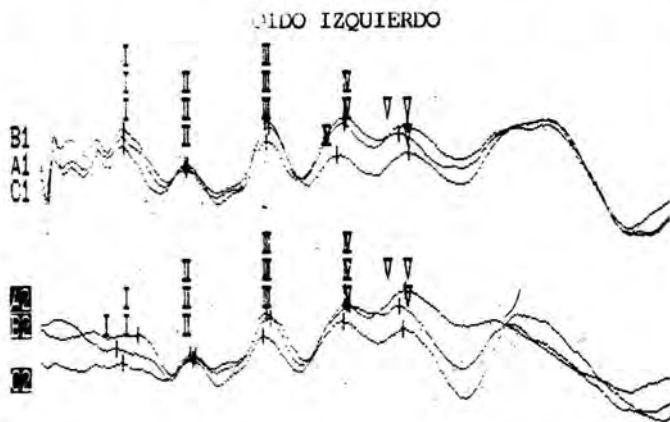


Figura 2h. RMN que muestra varias hiperseñales periventriculares, compatible con Esclerosis Múltiple

INST. NAC. C. NEUROL.
ABR

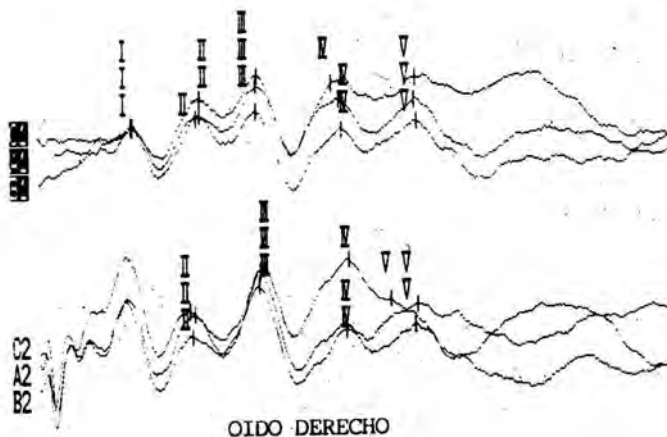
10 Aug '94 12:14



V-RANGE
(/div)
0.62 μ V
0.62 μ V
0.62 μ V
D:

INST. NAC. C. NEUROL.
ABR

10 Aug '94 12:11



V-RANGE
(/div)
0.31 μ V
0.31 μ V
0.31 μ V
D:

Figura 1i. PEA anormal que muestra lesión protuberancial-mesencefálica derecha por prolongación del intervalo III - V

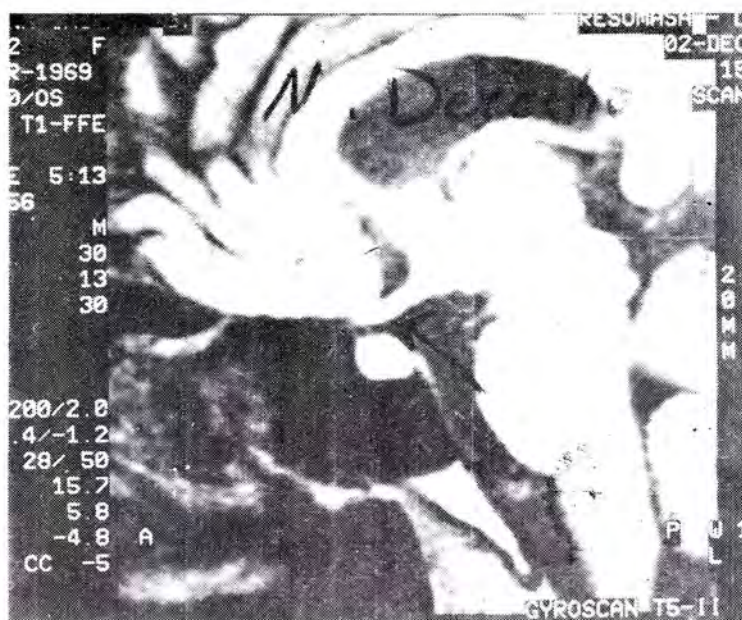
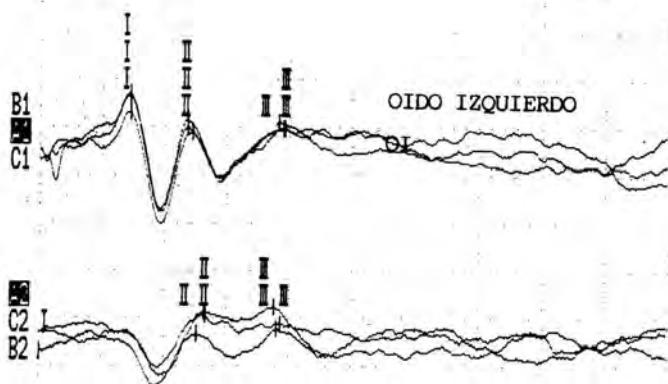


Figura 2i. RMN en la que se observa únicamente hiposeñal en el nervio óptico derecho

INST NAC C. NEUROL.

ABR

16 Jul '94 10:34

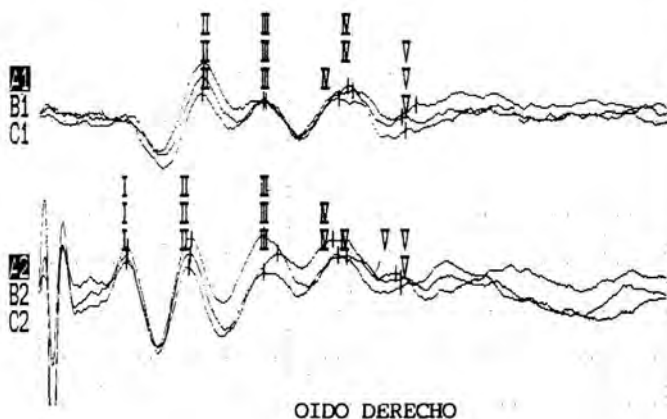


V-RANGE
(/div)
A:0.31 μ V
B:0.31 μ V
C:0.31 μ V
D:

INST NAC C. NEUROL.

ABR

16 Jul '94 10:35



V-RANGE
(/div)
A:0.31 μ V
B:0.31 μ V
C:0.31 μ V
D:

Figura 1j. Trastorno de la conducción auditiva en el territorio protuberancial-mesencefálica izquierda



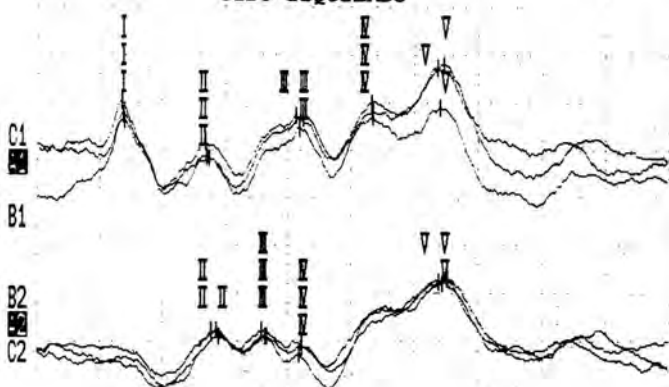
Figura 2j y 3j. TAC que muestran imágenes isodensas con captación de contraste perilesional, compatibles con abscesos, ubicadas en pedúnculo cerebeloso y protuberancia izquierda

INST NAC C. NEUROL.

ABR

14 Jul '94 11:37

OIDO IZQUIERDO

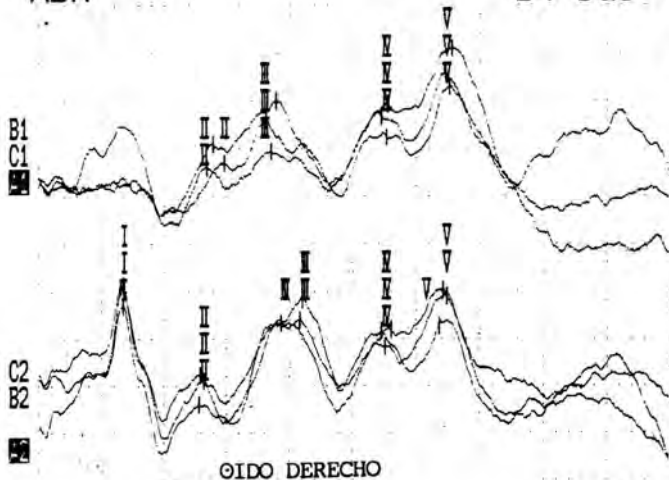


V-RANGE
(/div)
A:0.31 μ V
B:0.31 μ V
C:0.31 μ V
D:

INST NAC C. NEUROL.

ABR

14 Jul '94 11:38



V-RANGE
(/div)
A:0.15 μ V
B:0.15 μ V
C:0.15 μ V
D:

OIDO DERECHO

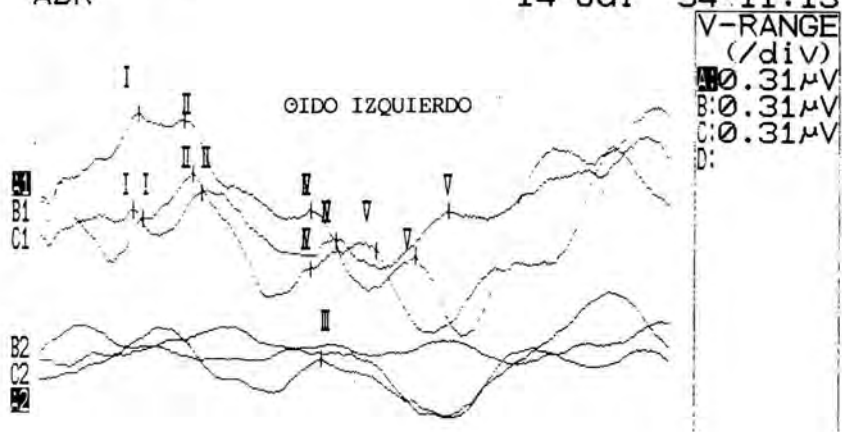
Figura 1k. PEA que muestran lentificación en la conducción a lo largo del tronco cerebral, sobre todo en el segmento protuberancial bajo.



Figura 2k. RMN : hiposeñales en T1 localizadas en mesencéfalo, pedúnculo cerebelosos y protuberancia. Panencefalitis?

INST NAC C. NEUROL.
ABR

14 Jul '94 11:13



INST NAC C. NEUROL.
ABR

14 Jul '94 11:14

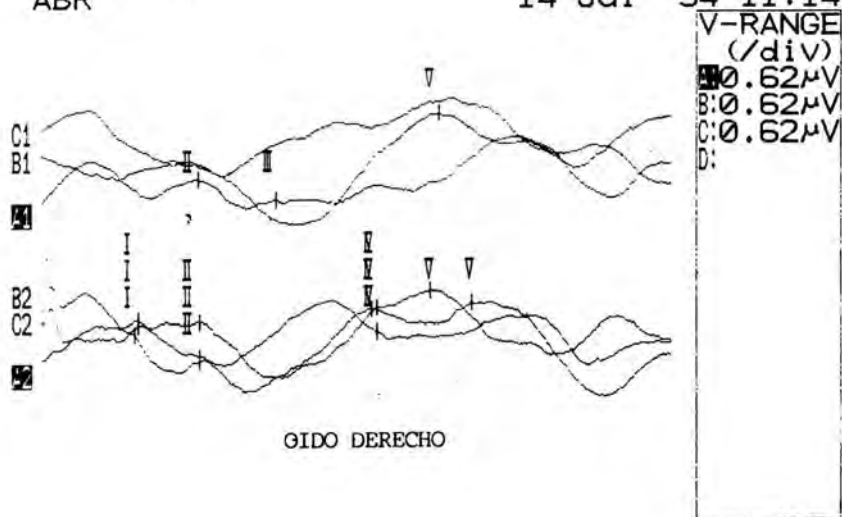


Figura 11. PEA que evidencian trastorno de la conducción central, bilateralmente (distorsión de las ondas III y V)



Figura 21. RMN que muestra hidrocefalia comunicante (dilatación de todas las cavidades ventriculares)

Bibliografía

1. Jewett DL, Romano MN, Williston JZ. Human auditory evoked potentials: possible stem components detected on the scalp. *Neurology* 1970; 167: 1517 - 1518
2. Jewett DL, Williston JZ. Auditory evoked potentials for fields averaged from the scalp of humans. *Brain* 1971; 94: 681 - 696
3. Storr A, Achon LJ. Auditory brain stem responses in neurological diseases. *Arch. Neurol* 1975; 32:761 - 768
4. Stockard JJ, Rossiter S, Wiederholt WC, et al. Brainstem auditory evoked responses in suspected central pontine myelinolysis. *Arch. Neurol* 1976; 33: 726 - 768
5. Robinson K, Rudge P. Auditory evoked responses in multiple sclerosis. *Lancet* 1975; 1164 - 1166
6. Stockard JJ, Rossiter S. Clinical and pathologic correlates of brain stem auditory response abnormalities. *Neurology* April 1977; 27: 316 - 325
7. Storr A, Hamilton AE. Correlation between confirmed sites of neurologic lesions and abnormalities of far-field auditory brainstem responses. *Arch. Neurol* 1976; 41: 595 - 608
8. Mokotoff B, Schulman - Galambos C. Brainstem auditory evoked response in children. *Journal Pediatrics* 1977; 103: 38 - 43
9. Kurt E, Hecox MD, Barbara Cone, Michael E. Blau M.D. Brainstem auditory evoked response in the diagnosis of pediatric neurologic diseases. *Neurology* 1981, July; 832 - 839
10. Aminoff MJ, Doris SL, Panieth HS. Serial evoked potential studies in patients with definite multiple sclerosis. *Neurology* 1980; 30: 110 - 123
11. Chiappa KH. Pattern shift visual, brainstem auditory and short latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology* 1980; 7: 135 -143
12. Chiappa KH, Harrison JL, Brooks EB. Brainstem auditory evoked responses in 200 patients with multiple sclerosis. *Annals Neurology* 1980; 7: 135 - 143
13. Cutler JR, Aminoff MJ. Evaluation of patients with multiple sclerosis by evoked

potentials and magnetic imaging: A comparative study. *Annals Neurology* 1986; 20: 645 - 648

14. Eggermont JJ, Don M. Mechanism of central conduction time prolongation in brain stem auditory evoked potentials. *Arch. Neurol* 1986; 43: 116 - 120

15. Factor SA, Deninguer MP. Early brain stem auditory evoked responses in vertebrobasilar transient ischemic attacks

16. Hecox KE, Cone B. Prognostic importance of brainstem evoked responses after asphyxia. *Neurology* 1981; 31: 1429 - 1433

17. Kamaze DS, Williston JJ. Localizing and prognostic value of auditory evoked responses in coma after closed head injury. *Neurology* 1982; 32: 299 - 3202

18. Markand ON, Lee BI. Effects of hypothermia on brainstem auditory evoked potentials in humans. *Annals Neurol* 1987; 22: 507 - 513

19. Terence W, Picton J. Auditory Evoked Potentials. *Current Practice Clinical Electroencephalography*. Second Edition. 1990.

PLEOMORFISMO CLINICO DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA B12

Dr. A. Díaz, Dr. M. Meza, Dra. P. Mazzetti

INTRODUCCION

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina B12 pueden observarse como resultado de su restricción dietética (dietas vegetarianas), deficiencias del factor intrínseco gástrico (genético, gastritis atrófica, gastrectomías, cáncer gástrico, anticuerpos anticélulas parietales o antifactor intrínseco) o por defectos en su absorción en el íleo terminal (resección ileal, enfermedad de Crohn, insuficiencia pancreática, medicamentoso).

Se conoce que la deficiencia de vitamina B12 en el hombre ocasiona una variedad de manifestaciones hematológicas, sobre todo anemia megaloblástica (1). además puede algunas veces causar trastornos neuropsiquiátricos, principalmente medulares, aún en ausencia de anemia (2). Dentro de las manifestaciones neuropsiquiátricas más frecuentes se observan parestesias de tipo hormigueo, pérdida de la sensibilidad postural y vibratoria, ataxia, incontinencia fecal y/o urinaria, atrofia óptica, alucinaciones, depresión, cambios de la personalidad, hasta demencia (2, 3, 4). Se consideraba que los síntomas neuropsiquiátricos eran una manifestación tardía de la deficiencia de la vitamina B12, o si estos se presentaban tempranamente, siempre eran posteriores a la aparición de la anemia. Estos conceptos han sido modificados por observaciones bien documentadas en donde el compromiso del sistema nervioso puede ser la primera manifestación de deficiencia de vitamina B12 (2).

Aunque es bien conocido el rol de la vitamina B12 en diferentes reacciones bioquímicas, sus funciones sobre el sistema nervioso central y periférico no son totalmente claras. En un primer momento se postuló solo la participación de una vía metabólica donde el ácido propiónico por intermedio del ácido metilmalónico y la enzima L - metilmalonil - CoA mutasa, pasa a ácido succínico, siendo la segunda reacción dependiente de la vitamina B12. Por ello, el bloqueo de esta vía metabólica lleva al acúmulo del ácido metilmalónico y aumento de su eliminación en orina y su dosaje es una prueba sensible y muy específica

para detectar los cuadros por deficiencia de vitamina B12 (5).

Luego, se demostró que pacientes con deficiencia de vitamina B12 y con signos neurológicos eliminaban ácido metilmalónico en mayor cantidad que aquellos con sólo manifestaciones hematológicas, sugiriendo una relación directa entre la eliminación del ácido metilmalónico y enfermedad neurológica. Además, esto se apoyaba con el hallazgo de mayor depósito de propionato, marcado con carbono - 14, sólo en biopsias de nervios de pacientes con degeneración combinada subaguda de la médula espinal (6).

En la actualidad se sabe que en el hombre ocurre solo dos reacciones enzimáticas donde la vitamina B12 sirve como coenzima. La metilación de homocisteína a metionina, que ocurre en el citoplasma, utiliza la enzima metionina sintetasa y el N⁵-metiltetrahidrofolato como fuente de radicales metilo. La ausencia de la vitamina B12 provoca el bloqueo de esta reacción y la acumulación del N⁵-metiltetrahidrofolato ("atrapamiento de tetrahidrofolato"). La segunda reacción enzimática es la isomerización de la L - metilmalonil - CoA a succinil - CoA, que se realiza en la mitocondria, por la enzima L - metilmalonil- CoA mutasa.

De esta forma las enzimas L - metilmalonil - CoA mutasa y metionina sintetasa importantes para la síntesis de mielina y el mantenimiento del DNA, son las únicas enzimas que para su actividad necesitan como coenzima a la vitamina B12. Aún continúa en controversia si las dos enzimas o sólo una de ellas están involucradas en los mecanismos responsables de los trastornos neuropsiquiátricos (7, 8). Recientes estudios han demostrado que los niveles séricos del ácido metilmalónico y la homocisteína están elevados en cerca del 95% de pacientes con deficiencia de vitamina B12 clínicamente confirmada. Los niveles de ambos metabolitos se correlacionan muy significativamente, y mucho mejor que el dosaje sérico del vitamina B12, con la presencia y grado de severidad de las manifestaciones neuropsiquiátricas (9). Se está evaluando el valor de los niveles del ácido metilmalónico y homocisteína en líquido cefalorraquídeo (LCR) como forma de diagnóstico basado en evidencias fisiológicas (9, 10).

Los exámenes neuropatológicos demuestran degeneración difusa, aunque heterogénea, de la sustancia blanca de la médula espinal y a veces del cerebro y de nervios ópticos. La primera manifestación es el balonamiento de la vaina de mielina, con separación de las láminas de mielina y formación de vacuolas intramielínicas; luego aparecen pequeños focos de ruptura de la mielina que posteriormente se unen. Tanto la vaina de mielina como los axones son afectados, sobre todo y precozmente la primera. La gliosis que se presenta en grado variable depende de la intensidad de la enfermedad. Los cambios se inician en los segmentos cervical inferior y dorsal superior de la médula espinal desde donde se difunden por toda la sustancia blanca (6).

El mayor problema es la concordancia entre los signos hematológicos y los neurológicos, sobre todo en pacientes que reciben ácido fólico, que puede evitar la presencia de anemia, y en quienes los signos hematológicos remiten por período indefinido, pero los neurológicos empeoran, haciéndose por lo general irreversibles, en estos casos el nivel sérico de vitamina B12 es menor de 100 ug /dl.

El presente trabajo intenta describir los diferentes cuadros clínicos que se pueden observar en nuestro medio, causados por la deficiencia de vitamina B12: buscar la relación entre las manifestaciones clínicas (neurológicas y hematológicas) y los hallazgos de los exámenes auxiliares (dosaje de vitamina B12, hemoglobina, hematocrito, estudios neurofisiológicos.) y la importancia de la coincidencia de este cuadro con otros trastornos neurológicos (paraparesia espástica tropical, polineuropatía desmielinizante crónica).

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron las Historias Clínicas de 9 pacientes con diagnóstico de deficiencia de vitamina B12, hospitalizados en una Sala de nuestro Instituto, desde 1990 hasta julio de 1994.

Cada paciente fué examinado por lo menos por uno de los autores. Se procedió a un examen clínico general completo y a un examen neurológico detallado, incluyendo particularmente maniobras para explorar sensibilidad vibratoria y posicional, tono muscular y reflejos osteotendinosos.

En todos los pacientes se solicitó un hemograma completo, dosaje de hemoglobina, hematocrito y cálculo de constantes corpusculares; dosaje de glucosa simple o glucosa postprandial y prueba de tolerancia si era necesario; dosaje de urea y creatinina; serología para lúes, HTLV - I y HIV en algunos casos; radiografías de tórax y columna torácica y lumbosacra; electromiografía y velocidad de conducción nerviosa tanto motora como sensitiva; proteinograma electroforético e inmunoelectroforesis; dosaje de vitamina B12 y ácido fólico. Se realizó una punción lumbar a todos los pacientes, efectuándose en el LCR recuento celular, dosaje de albumina y glucosa, prueba de ADA en algunos, serología para lúes, HTLV - I y en algunos HIV; proteinograma electroforético e inmunoelectroforesis y dosaje de vitamina B12 y ácido fólico. En dos casos se efectuó una endoscopia y biopsia gástrica.

Casos:

Caso 1 : Paciente mujer, de 30 años de edad, con 5 años de evolución, que presenta un cuadro

de paraparesia espástica pura y progresiva sin alteración de esfínteres ni problemas sensitivo.

Caso 2 : Paciente mujer, de 32 años, con 2 años de evolución, que presenta parestesias distales en miembro inferior izquierdo, que se bilateralizan rápidamente, se añade una marcha taloneante y dolores en las extremidades, apareciendo finalmente hipoestesia global, distal y ascendente en miembros inferiores.

Caso 3 : Paciente mujer, de 34 años, con 6 meses de evolución, que presenta paraparesia espástica asociada a parestesias añadiéndose luego compromiso esfinteriano vesical.

Caso 4 : Paciente varón, de 60 años, con 5 años de evolución, que presenta paresia de cuatro extremidades de inicio proximal y progresivo, asociado a fasciculaciones y atrofia discretos, muy lentamente progresivos.

Caso 5 : Paciente varón, de 56 años, diabético, con 4 meses de evolución, que presenta inestabilidad para la marcha asociadas a parestesias dolorosas en miembros inferiores.

Caso 6 : Paciente mujer, de 56 años, con 5 años de evolución que presenta paraparesia flácida asociada a parestesias en miembros inferiores.

Caso 7 : Paciente mujer, de 19 años, con 3.5 años de evolución, que presenta paraparesia espástica asociada a hipoestesia profunda en miembros inferiores, añadiéndose luego compromiso esfinteriano vesical.

Caso 8 : Paciente varón, de 41 años, con dos meses de evolución, que presenta hipoestesia distal en cuatro extremidades a predominio de miembros inferiores y parestesias dolorosas. Se añade paraparesia flácida y marcha taloneante.

Caso 9 : Paciente varón, de 46 años con 1,5 meses de evolución, que presentan parestesias e hipoestesia distales y ascendentes en miembro inferior izquierdo, que se bilateralizan rápidamente, instalándose un nivel sensitivo y paraparesia flácida con compromiso vesical. Para mayor claridad ver tabla I.

RESULTADOS

Se examinaron un total de 9 pacientes, de los cuales 5 fueron mujeres y 4 hombres. Las edades oscilaban entre 18 y 60 años, con un promedio de 41 años.

La edad de inicio oscilaba entre 15 y 55 años, con un promedio de 38,7 años. La forma

de inicio fue insidiosa en 8 casos y aguda en uno.

Las manifestaciones clínicas iniciales fueron paraparesia espástica en 3 pacientes (en 2 casos acompañadas de parestesias y en un caso con dificultad en la micción): parestesias en 4 (dos asociados a paraparesia flácida) y finalmente 2 con paraparesia flácida.

El tiempo de evolución fue de 2 a 60 meses al momento de la hospitalización, con un promedio de 28.8 meses.

Entre las pacientes que iniciaron con paraparesia espástica (casos 1, 3 y 7) la primera permaneció con trastorno motor puro, la segunda presentó retención urinaria y la tercera asoció trastornos sensitivos leves.

De los pacientes que debutaron con parestesias (casos 2, 5, 6 y 8) el primero y el segundo presentaron finalmente cuadro de síndrome de cordón posterior, la tercera evolucionó con déficit sensitivo en cuatro extremidades a predominio distal en miembros inferiores y el cuarto progresó a cuadriparesia e hipoestesia global a predominio de miembros inferiores: estos dos últimos cuadros compatibles con polineuropatía sensitivo motora.

De los pacientes que comenzaron con paraparesia flácida (casos 4 y 9) el primero evolucionó a discreta cuadriparesia a predominio proximal con hipotrofia muscular, cuadro compatible con síndrome de neurona motora inferior; el segundo progresó rápidamente a paraplejía flácida, retención urinaria, hipoestesia global con nivel sensitivo, todo compatible con síndrome de mielitis transversa.

El hematocrito fue normal en 5/7 pacientes, el volumen corpuscular medio fue normal en 2 de 8 pacientes y ambos fueron normales en 1 de 7. Los recuentos de leucocitos y fórmula fueron normales en todos los pacientes. Ver Tabla II.

En la exploración neurofisiológica efectuada a todos los pacientes encontramos 3 normales sin signos de polineuropatía y solamente con discreto componente central (piramidalismo). En un paciente los hallazgos fueron compatibles con enfermedad de motoneurona pura, no encontrándose otras causas para este cuadro y la evolución fue muy lentamente progresiva. En una paciente joven encontramos solo una lesión aislada del nervio sural sin compromiso de otros nervios periféricos y sin antecedente traumático. En 3 pacientes los hallazgos fueron los de una polineuropatía tanto sensitiva como motora, de tipo axonal y con signos evidentes de denervación. Finalmente, una paciente presentó polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). Ver tabla III.

Con respecto a los dosajes de vitamina B12 en sangre, sobre 8 pacientes 7 tenían

valores disminuídos. En el LCR solo se obtuvieron 5 muestras de las cuales 1 era normal, otra en el límite inferior normal y 3 eran patológicas. La celularidad y el dosaje de albúmina fueron normales en todos los pacientes excepto en el caso 6 con diagnóstico de PDIC. Ver tabla IV.

Sólo se efectuaron 2 gastroscopias con biopsia, en ambas el diagnóstico anatomopatológico fué de gastritis crónica atrófica.

En todos los pacientes la serología para lúes fué negativa, el test de ADA en LCR fue normal, los estudios radiográficos de tórax y columna vertebral fueron normales. en los que se efectuó serología para HIV esta fue negativa. En todos los casos se hizo una serología para HTLV - I tanto en sangre como en LCR siendo positiva en los casos 3 y 6.

DISCUSION

Con este trabajo queremos destacar la variabilidad del cuadro clínico neurológico en los pacientes con deficiencia de vitamina B12. Especialmente el inicio asimétrico de las manifestaciones, el síndrome de motoneurona pura, el evidente componente motor de las polineuropatías encontradas y la coincidencia con un cuadro de polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, todo lo cual no ha sido descrito anteriormente.

La mayor parte de autores describen compromiso predominantemente sensitivo simétrico y distal de los miembros inferiores que evolucionan a miembros superiores en menor grado (11, 12). A diferencia, nosotros hallamos inicio asimétrico en 2 pacientes (caso 2 y 9) con diferente tiempo de evolución que luego progresaron rápidamente a hipoestesia global simétrica.

La debilidad muscular se manifiesta generalmente luego de aparecido los trastornos sensitivos tomando la forma de paraparesia espástica, traducción del compromiso de los cordones laterales, y que ulteriormente, al comprometer los nervios periféricos pasa a ser flácida (2). Llama la atención que en dos de nuestros pacientes que iniciaron con paraparesia esta fué del tipo flácida, en un caso por shock medular en el contexto de una mielitis transversa y en el otro porque la paraparesia era debida a un problema periférico que comprometía predominantemente miembros inferiores en las primeras semanas de evolución.

Generalmente los trastornos descritos son sensitivomotores, pero con mayor predominio del componente sensitivo (11, 12). De nuestros pacientes destaca el componente motor más frecuente, encontrándose 2 paraparesias espásticas de inicio (casos 3 y 7) y una

tercera (caso 1) durante la evolución y un cuadro de neurona motora pura (caso 4). Los dos primeros casos tienen una serología positiva para HTLV - I tanto en sangre como en LCR. No se conoce la prevalencia de esta infección en nuestro medio, pero en nuestro Instituto se han registrado 127 casos (comunicación personal, Dr. J. Altamirano). La coincidencia de esta infección viral con intoxicaciones, malnutrición o deficiencia de vitaminas como la B12 han sido descritas en India, Bangladesh y Etiopía (13).

Los trastornos neuropsiquiátricos son frecuentes y van desde la irritabilidad, apatía, somnolencia, suspicacia, inestabilidad emocional y depresión (11, 12). En nuestros pacientes estos cambios no han sido muy evidentes y probablemente han sido atribuidos a las características de la personalidad del paciente o a un componente reactivo a la enfermedad. Esto nos obliga a realizar en lo sucesivo una evaluación neuropsicológica completa en todos los pacientes.

Las polineuropatías clásicamente descritas en esta entidad aunque mixtas, tienen un predominio sensitivo y el componente motor es discreto y secundario. En nuestros pacientes con polineuropatía queremos destacar el importante componente motor, aún con denervación y atrofia, no solo en los casos de evolución más prolongada, en los cuales podríamos pensar en una axonopatía secundaria a la desmielinización, si no inclusive en los casos de corta evolución. El caso 6 corresponde a una polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, con LCR y electromiografía compatibles. Desconocemos la relación que puede existir entre estas dos entidades, pero sugerimos que la presencia de la deficiencia vitamínica podría condicionar la aparición precoz de las manifestaciones clínicas de la polineuropatía, agravaría su curso o finalmente, ambas entidades podrían ser manifestaciones de un mismo trastorno autoinmunitario. Esta posibilidad nos ha motivado a administrar a la paciente una terapia combinada de corticoides por vía oral a dosis de 1 mg/Kg y vitamina B12 por vía parenteral.

En forma completa la deficiencia de vitamina B12 afecta a órganos hematopoyéticos (anemia megaloblástica), tubo digestivo (glositis, atrofia gástrica) y sistema nervioso sobretodo la médula espinal, a veces nervios ópticos, nervios periféricos y cerebro. En nuestro examen clínico general no fue evidente cambios de la mucosa oral.

La relativa alta frecuencia de pacientes sin anemia ha sido bien documentada entre los casos con deficiencia de vitamina B12 (1, 2, 14). En nuestra serie de 9 pacientes con síntomas neurológicos atribuibles a deficiencia de vitamina B12, 5 no presentaron anemia (55%) y 3 (33%) no tuvieron un elevado volumen corpuscular medio, una constante corpuscular de mayor confiabilidad que la cuantificación de hemoglobina para el despistaje rápido de deficiencia de vitamina B12 (14). Sin embargo, estos valores siguen siendo menores a sus verdaderas frecuencias de presentación, debido a que muchos médicos aún

no consideran o inclusive descartan el diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 ante ausencia de anemia, macrocitosis o ambos.

En este sentido de eficacia diagnóstica es importante la demostración que elevados niveles séricos de homocisteína y ácido metilmalónico, o ambos metabolitos, son muy útiles para confirmar la presencia de deficiencia de vitamina B12, como se ha demostrado en más del 90% de pacientes con anemia megaloblástica debida a deficiencia de vitamina B12 (15, 16).

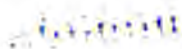
El LCR generalmente es normal, a veces se presenta ligero aumento de proteínas (9, 17). Esto se corrobora en todos nuestros pacientes con excepción de la paciente con PDIC en quién el valor de albúmina estuvo elevada (183 mg%).

Los estudios de niveles de vitamina B12 en suero y LCR no son concluyentes para la determinación del diagnóstico, como si lo son los niveles de homocisteína y ácido metilmalónico (6, 9). Esto se nota en nuestra serie donde en 5 pacientes se realizó dosaje de vitamina B12 en LCR, de dos que tuvieron niveles disminuidos uno de ellos lo presentó aún cuando en suero estaba normal. Como contraparte, un paciente (caso 7) clínicamente compatible con cuadro neurológico por deficiencia de vitamina B12, sin documentación de su dosaje en suero, presentó nivel en LCR limítrofe siendo incluido dentro del estudio por las consideraciones arriba mencionadas.

Se conoce que las fibras mielínicas gruesas de conducción rápida son las más severamente comprometidas tanto en médula espinal como en nervio periférico. Además, las manifestaciones neurológicas son pocas veces investigadas por técnicas electrofisiológicas previas al tratamiento.

La velocidad de conducción nerviosa distal ha sido documentada como significativamente disminuida tanto en pacientes que tuvieron o tienen deficiencia de vitamina B12 (18). Junto con otras referencias los hallazgos neurofisiológicos son consistentes en referir una polineuropatía axonal sensitiva. Con la ayuda de este tipo de evaluación se pudo confirmar y reconocer cuadros bajo la forma de polineuropatía axonal, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y enfermedad de motoneurona pura, de las cuales las dos últimas formas clínicas no han sido descritas anteriormente (2, 18). Nos llama la atención que la descripción del compromiso nervioso periférico está a nivel de la vaina de mielina; sin embargo, las manifestaciones neurofisiológicas y clínicas son de componente axonal.

Los potenciales evocados (visuales y somatosensoriales) están por lo general afectados, aún antes de la aparición del cuadro clínico. El grado de alteración registrado



concuera con la evolución de la enfermedad (19). Por ello, hemos creído importante el incluirlos dentro del estudio prospectivo que se ha iniciado a partir de estos primeros 9 pacientes.

Todavía no está claro porque en algunos pacientes con deficiencia de vitamina B12 predominan las manifestaciones neuropsiquiátricas sobre las anormalidades hematológicas, y viceversa. Se ha observado que cuando la deficiencia de vitamina B12 se induce experimentalmente en monos, severas alteraciones neurológicas ocurren en ausencia de anormalidades en médula ósea o sangre (20). Numerosos investigadores han propuesto defectos en la actividad de una o ambas enzimas dependientes de la vitamina B12, L - metilmalonil - CoA mutasa o metionina sintetasa, para explicar las manifestaciones neuropsiquiátricas vistas en la deficiencia de la vitamina B12 (7, 8).

La mayor parte de deficiencias de vitamina B12 son por problemas en su absorción. Generalmente ésta es condicionada por falta de factor intrínseco debido a atrofia de la mucosa gástrica, por este motivo es importante establecer este diagnóstico que obligaría a la administración parenteral de vitamina B12 de por vida. De dos pacientes en los que se logró realizar endoscopia y biopsia gástrica, los dos tuvieron el diagnóstico anatómopatológico de gastritis crónica atrófica. En nuestro protocolo está incluida esta exploración por las implicancias terapéuticas ya mencionadas para el paciente. Estamos a la espera de los resultados de dos pacientes más y en los otros el estudio se realizará a mediano plazo.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones neuropsiquiátricas debidas a deficiencia de vitamina B12 en ausencia de anemia no deberían ser consideradas como raras y deben ser buscadas exhaustivamente en patología medular y de nervio periférico.

Creemos que el cuadro clínico es mucho más pleomórfico de lo que se piensa.

Los estudios neurofisiológicos son valiosos para la detección precoz, la asociación de cuadros periféricos no sintomáticos y para el seguimiento del paciente.

Pensamos que la deficiencia de vitamina B12 y la coincidencia de otros cuadros neurológicos podrían ser un factor condicionante para desencadenar la aparición de uno de ellos, o exacerbar su evolución clínica. También cabe la posibilidad que los cuadros asociados tengan una causa común (inmunológico talvez).

Consideramos que se deben implementar nuevas técnicas de laboratorio (dosaje de

homocisteína y ácido metilmalónico en suero) para la detección de deficiencias de vitamina B12, debido a que la anemia, las constantes corpusculares y el dosaje de vitamina B12 sérico y en LCR no son sensibles ni específicas para el diagnóstico del trastorno neurológico.

Paraparesia espástica	Cordón posterior	Neurona motora inferior	Polineuropatía pura	Mielitis transversa
1	2			
3	5 + PNP	4	6	9 + PNP
7	8 + PNP			

PNP = Polineuropatía

Tabla I. Síndromes presentados en cada caso

Paciente	Hb	Hto	VCM	CHCM
1	10.4	28	76	33
2	12.9	-	-	-
3	10.85	35	90	31
4	13.64	44	95	31
5	12.40	45	120	27
6	13.33	43	94	31
7	-	-	94	31
8	12.4	40	90	31
9	13.03	43	93	31

Tabla II. Anemia y constantes corpúsculares

Pacientes	Hallazgos electromiográficos
1	Normal
2	Lesión aislada del nervio sural izquierdo
3	Normal - signos de piramidalismo
4	Lesión de motoneurona inferior difusa
5	Polineuropatía mixta axonal severa
6	Polineuropatía desmielinizante crónica
7	Normal - signos de piramidalismo
8	Polineuropatía mixta axonal moderada
9	Polineuropatía mixta axonal moderada

Tabla III. Hallazgos neurofisiológicos en nervios periféricos

Pacientes	Dosaje en Sangre		Dosaje en LCR	
	B12 N:200-1000 pg/ml	Folato N: 3-17 ng/ml	B12 N: 2-12 ug/ml	Folato N: 2-7 ng/ml
1	100	9	-	-
2	310	6.7	1.6	-
3	100	6.1	9	-
4	140	4.5	1.3	no dosable
5	100	-	no dosable	-
6	126	4	-	-
7	-	-	2.5	0.5
8	154	7.9	-	-
9	51	10.8	-	-

Tabla IV. Dosaje de vitamina B12 en sangre y LCR

Bibliografía

1. Stoabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990; 76 (5) : 871-881
2. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318 : 1720 - 1728.
3. Beck WS. Cobalamin and nervous system. *N Engl J Med* 1988; 318: 1752 -1754.
4. Berger JR, Quencer R. Reversible myelopathy with pernicious anemia : Clinical/MR correlation. *Neurology* 1991; 41 : 947 - 948.
5. Norman EJ, Martelo OJ, Denton MD. Cobalamin (vitamin B12) deficiency detection by urinary methylmalonic acid quantitation. *Blood* 1982; 59 : 1128 - 1131
6. Victor M. Neurologic manifestation of gastrointestinal diseases. En Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI. *Diseases of the Nervous System*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1986; 1470 - 1482.
7. Scott JM, Wilson P, Dinn JJ, Weir DG, Pathogenesis of subacute combined degeneration: A result of methyl group deficiency. *Lancet* 1981; 2: 334 - 337
8. Scott JM, Weir DG. The methyl folate trap : A physiological response in man to prevent methyl group deficiency in kwashiorkor (methionine deficiency) and an explanation for folic-acid-induced exacerbation of subacute combined degeneration in pernicious anemia. *Lancet* 1981; 2: 337-340
9. Stabler SP, Allen RH, Barret RE, Savage DG, Lindenbaum J. Cerebrospinal fluid methylmalonic acid levels in normal subjects and patients with cobalamin deficiency. *Neurology* 1991; 41 : 1627 - 1632.
10. Spector R. Vitamin homeostasis in the central nervous system. *N Engl J Med* 1977; 296: 1393 - 1398.
11. Adams R. Victor. *Principles of Neurology*. McGraw-Hill. New York, 1993 : 864- 867.
12. Merrit H. *Merrit's textbook of neurology*. Lea&Febbigger. Philadelphia, 1989: 692-693

13. Molgaard CA, Eisenman P, Ryden A, Goldbeck A. Neuroepidemiology of HTLV-I associated tropical spastic paraparesis. *Neuroepidemiology* 1989; 8: 109-123.
14. Heaton EB, Garret TJ, Brust JCM, Lindenbaum J. The neurologic complications of vitamin B12 deficiency in patients with and without anemia. *Neurology* 1983; 33 (suppl 2) : 199
15. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest* 1988; 81: 466-474.
16. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Assay of methylmalonic acid in the serum of patients with cobalamin deficiency using capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest* 1986; 77: 1606 - 1612
17. Uldry PA, Regli F, Berger JP. Affections de l' appareil digestif. En *Complications neurologiques en médecine interne*. Ed. Masson. Paris. 1991; 106-107
18. Mayer RF Peripheral nerve function in vitamin B12 deficiency. *Arch Neurol* 1965; 13: 355 - 362
19. Krumholz A, Weiss HD, Goldstein PJ, Harris KC. Evoked responses in vitamin B12 deficiency. *Ann Neurol* 1981; 9: 407 - 409
20. Agamanolis DP, Chester EM, Victor M, Kark JA, Harris JW. Neuropathology of experimental vitamin B12 deficiency in monkeys. *Neurology* 1976; 26: 905 - 914

TIEMPO DE BILATERALIZACION EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON : ¿ NUEVO CRITERIO DIAGNOSTICO ?

Dr. Carlos Cosentino

INTRODUCCION

La enfermedad de Parkinson (EP) corresponde al 75% de los síndromes parkinsonianos (1). El diagnóstico en vida es fundamentalmente clínico y se basa en la existencia de al menos dos de los tres signos del síndrome parkinsoniano (temblor, rigidez, hipoquinesia) y una clara mejoría de estos con levodopa. Sin embargo, otros síndromes parkinsonianos distintos a la EP pueden presentar, sobre todo al inicio, una ausencia de signos característicos de esas entidades y una respuesta favorable, aunque transitoria a la levodopa (2) lo cual hace difícil el diagnóstico preciso en los primeros años de enfermedad. Es por esto que se desarrollan criterios clínicos que permitan incrementar la precisión del diagnóstico de EP. Uno de estos lo constituye la asimetría del compromiso motor.

A pesar que el inicio asimétrico de los síntomas motores, así como la permanencia de esta asimetría a lo largo de la evolución fue señalada desde hace mucho, en los últimos años se ha considerado importante este hecho para el diagnóstico clínico de la EP (3).

Se acepta que al inicio de la enfermedad, esta asimetría corresponde a una unilateralidad del síndrome parkinsoniano, el que permanece así durante un tiempo antes que se comprometa el hemisferio contralateral, sin embargo no se ha precisado con claridad ese tiempo de bilateralización.

El presente estudio intenta establecer el tiempo mínimo así como el tiempo promedio en el cual la enfermedad de Parkinson deja de ser unilateral y se hace bilateral.

MATERIAL Y METODOS :

Se tomaron de manera consecutiva 30 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson de 2 salas de hospitalización del Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes" en los últimos 6 meses.

Mediante minuciosa recolección de datos de anamnesis dados por el paciente y por al menos un familiar cercano, se confeccionó una ficha estadística con datos clínicos en relación a la forma de inicio y evolución en la enfermedad.

El diagnóstico de enfermedad de Parkinson se estableció en base a los criterios de Ward y Gibb, 1990 (3):

- 1) Presencia de por lo menos dos de los siguientes signos : temblor, rigidez, hipoquinesia
- 2) Inicio asimétrico
- 3) Evolución progresiva
- 4) Mejoría evidente con levodopa
- 5) Ausencia de signos característicos de otras entidades (ataxia, síndrome frontal, parálisis de la oculomotilidad, etc)
- 6) Ausencia de otras etiologías que den un síndrome similar (tóxica, vascular, etc).

Los pacientes fueron examinados en 2 oportunidades : La primera luego de una suspensión del tratamiento con levodopa por un período no menor a 24 horas y la 2da. durante tratamiento con levodopa a dosis eficaces. Se consideró una mejoría definida con tratamiento con levodopa a una reducción de por lo menos 30% del puntaje de la escala motora del Unified Parkinson's Disease Rating Scale (4).

RESULTADOS :

Trece pacientes pertenecían al sexo femenino y 17 al sexo masculino. La edad promedio al inicio de la enfermedad fue de 55 años (rango 26 - 70) y la duración del promedio de la enfermedad fue de 4 años (rango 1 - 11).

Todos los pacientes presentaron un inicio asimétrico de los síntomas motores. Quince (50%) iniciaron en el lado izquierdo. El síntoma de inicio fue el temblor en 19 casos (63%) y la hipoquinesia en 11 (37%). El segmento corporal inicialmente afectado fue el miembro superior en 22 casos y el miembro inferior en 8 casos.

Veintidós pacientes (73%) reportaron una bilateralización de los síntomas la que fue objetivada al examen neurológico. El tiempo promedio fue de 30 meses (rango 12 a 84). De los 8 pacientes que reportaban aún una unilateralidad de los síntomas motores, no se encontró al examen compromiso motor en el hemicuerpo contralateral en ningún caso. El tiempo de evolución promedio de la enfermedad en estos 8 casos fue de 20 meses (rango 12 a 48).

DISCUSION

Se acepta que aproximadamente el 75% de síndromes parkinsonianos corresponden a la enfermedad de Parkinson (2,5). Puesto que existen alteraciones histopatológicas características, el diagnóstico definitivo es post mortem (6); sin embargo, el diagnóstico en vida deberá hacerse solo en base a criterios clínicos puesto que no existen aún marcadores biológicos o alteraciones neuroradiológicas características (7). Este tipo de diagnóstico no es infalible y su precisión dependerá de los criterios clínicos utilizados (3).

Estudios de correlación clinicopatológica han mostrado en la EP una tasa de falsos positivos de 20% aproximadamente y de falsos negativos entre 5 a 10% (8). Recientemente, Huhges y col. (9) demostraron en un estudio clinicopatológico de 100 casos que los mejores indicadores clínicos para un diagnóstico correcto de enfermedad de Parkinson, eran el inicio asimétrico de los síntomas y la ausencia de signos atípicos evocadores de otras entidades. Asimismo, otro indicador importante fue la presencia de temblor.

Ward y Gibb (3) postulan en 1990 los siguientes criterios clínicos para el diagnóstico de EP: **a)** Presencia de al menos dos de los siguientes signos: temblor, rigidez, hipoquinesia; **b)** Inicio asimétrico; **c)** Evolución progresiva; **d)** Clara mejoría con levodopa; **e)** Ausencia de signos característicos de otras entidades; **f)** Ausencia de otras etiologías. Este y otros trabajos posteriores consideran como criterio clínico importante el inicio asimétrico de los síntomas motores.

Esta observación clínica corresponde a la expresión de los cambios anatomopatológicos que ocurren en la EP. Los estudios histopatológicos muestran una pérdida de neuronas dopaminérgicas a nivel de la zona compacta de la sustancia negra (SNpc), de manera bilateral aunque asimétrica (10). Esta reducción cuantitativa de neuronas, y por ende de las vías dopaminérgicas nigroestriadas condiciona una disminución de los niveles de dopamina en el estriado de un 70 a 80% y con ello la consecuente aparición de los síntomas motores característicos (11). Puesto que esta pérdida neuronal, aunque bilateral, no es uniformemente simétrica la denervación dopaminérgica tampoco lo es y los síntomas motores aparecerán en el hemicuerpo contralateral al de mayor denervación. Los estudios de neuroimágenes permiten ahora poner en evidencia dichos hallazgos puesto que estudios de Resonancia Magnética Nuclear Cerebral han mostrado una asimetría en las dimensiones de la SNpc en pacientes con EP estrictamente unilateral (12).

Sin embargo, y aunque el inicio asimétrico de los síntomas motores y la posterior bilateralización fueron ya observados por el mismo James Parkinson (13), no existe a la fecha un estudio que señale el tiempo aproximado en que ocurre esta bilateralización del compromiso motor.

El presente trabajo muestra de un total de 30 pacientes con diagnóstico clínico de EP una bilateralización de los síntomas en 22 de ellos con un tiempo promedio de dos y medio años con un tiempo mínimo de 12 meses. De los 8 casos restantes ninguno presentaba aún un compromiso bilateral de los síntomas, siendo el tiempo de enfermedad mínimo en estos pacientes de 12 meses.

Estos resultados muestran que el inicio asimétrico o unilateral del compromiso motor estuvo presente en el 100% de nuestros pacientes, constituyendo entonces una característica constante de esta enfermedad. Además, el tiempo en el que la EP se convierte en bilateral nunca fué antes del año de evolución, tanto para los 22 pacientes que presentaron esta bilateralización como para los 8 pacientes con EP aun unilateral y cuyo tiempo de enfermedad era de un mínimo de un año.

De otro lado, aunque el presente estudio no mostró una predilección por algún hemisferio para el inicio de los síntomas, se obtuvo que el 63% de pacientes presentaron como síntoma inicial y predominante el temblor, coincidiendo con estudios previos (7, 9).

En las etapas iniciales de los síndromes parkinsonianos que no corresponden a una EP, llámese atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, etc. se presentan tres características que hacen difícil establecer un diagnóstico adecuado. La primera está constituida por la presencia de un síndrome parkinsoniano casi indistinguible de aquel de la EP. La segunda, el hecho de que pueda existir una respuesta favorable, aunque parcial y transitoria, al tratamiento de sustitución con levodopa. La tercera, la ausencia de signos y síntomas atípicos para la EP pero característicos de estas otras entidades, tales como una alteración en la oculomotilidad, un síndrome piramidal o cerebeloso, una inestabilidad postural mayor, entre otros (1, 5, 14 - 16).

Se acepta que una característica que permite diferenciar estas entidades de la EP, es la simetría del compromiso motor en el transcurso del proceso. Sin embargo, aún no se ha precisado si esta simetría está presente desde el inicio o si por el contrario habría un inicio unilateral de los síntomas motores y estos se bilateralizarían rápidamente. De ello la importancia de precisar el tiempo promedio y el tiempo mínimo en el que la EP deja de ser unilateral.

El presente trabajo demuestra entonces, que en esta serie de pacientes la bilateralización de los síntomas ocurre en un término promedio de 2.5 años y la misma nunca fue antes del año de evolución.

Así como existen criterios bien definidos para el diagnóstico clínico de la EP, siendo uno de ellos la asimetría de síntomas al inicio de la enfermedad, el presente trabajo intenta

señalar que dicha asimetría permanece así por un término no menor a un año y que de ocurrir antes probablemente no correspondería a una EP sino a otra entidad.

Sería importante pues, considerar como un nuevo criterio clínico diagnóstico el hecho que la bilateralización de los síntomas motores en la EP no ocurre antes del año de evolución.

Bibliografía

1. Fenelon G, Guillard A, Romatet S, Feve A, Mahieux F. Les signes parkinsoniens du syndrome de Steele-Richardson-Olszewski. *Rev Neurol* 1993; 149 : 30 - 36
2. Jankovic J. Parkinsonism-Plus Syndromes. *Movement Disorder* 1989; 4 (sup 1) : 95 - 119.
3. Ward CD, Gibb WR. Research Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. En: *Advances in Neurology*, vol 53 *Parkinson's Disease : anatomy, pathology and therapy*. edited by MB Streifler, AD Korczyn, E Melamed and MBH Youdim. Raven Press N York 1990, pags.245 - 249.
4. Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. En Fahn S, Marsden CD, Glodstein M, Calne D (eds) : *Recent Developments in Parkinson's disease vol II* Florham Park, N Jersey, MacMillan, 1987 : 153 - 163
5. Stacy M, Jankovic J. Differential diagnosis of Parkinson's disease and the parkinsonism - plus syndromes. *Neurologic Clinics* 1992; 10 (2) : 341 - 359
6. Gibb WRG, Lees AJ. The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1989; 15 : 27 - 44
7. Weiner W, Lang A. Parkinson's disease. En : *Movement Disorders, a comprehensive survey*, Mount Risco, NY, Futura publishing co, Inc. 1989 : 23 - 115
8. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. The accuracy of the clinical diagnosis of parkinson's disease : a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55 : 181 - 184

9. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease :a clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42: 1142 - 1146
10. Jellinger K. The pathology of parkinsonism. En : Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement Disorders* 2, 1987 : 124 -165
11. Agid Y, Javoy - Agid F, Ruberg M. Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease. En : Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement disorders* 2, 1987 : 166 - 230
12. Huber SJ, Chakeres DW, Paulson GW, Khanna R. Magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1990; 47 : 735 - 737
13. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London : Whittingham and Rowland for Sherwood. Neely & Jones, 1817.
14. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive Supranuclear Palsy. *Arch Neurol* 1964; 10 : 339 - 359
15. Fearnley JM, Lees AJ. Striatonigral Degeneration. *Brain* 1990; 113 : 1823 - 1842
16. Quinn N. Multiple system atrophy. *J Neurol Neurosug Psychiatry* 1989; (sup) :78 - 89

ASPECTOS NEUROOFTALMOLOGICOS DE LA CISTICERCOSIS CEREBRAL

Dr. Guido Albán, Dr. Carlos Castañeda

ABSTRACTO

Se realizó un estudio descriptivo para analizar las características clínicas neurooftalmológicas de la cisticercosis en 120 pacientes con diagnóstico confirmado, de los servicios de Neuropediatría y enfermedades transmisibles del Instituto de Ciencias Neurológicas entre 1985 y 1994.

Se diseñó un protocolo de investigación siguiendo los patrones de la evaluación neurológica y neurooftalmológica, los datos se recolectaron en forma retrospectiva de las historias clínicas a una base de datos, que se procesó con el software SPSS-3.

El cuadro clínico encontrado correspondió mayormente a Hipertensión endocraneana la que estuvo en relación a hidrocefalia, quistes gigantes o a una combinación de estos cuadros.

Se mencionan las frecuencias de los síndromes neurológicos, siendo los más frecuentes el convulsivo (70%), el psíquico (35%) y el motor (31.6%). La cefalea como síntoma aislado, o en asociación a náuseas, vómitos y otros fué referida por el 65.8% de nuestros pacientes.

La hipertensión endocraneana se encontró en el 53% de los casos, con asociación a papiledema en 33% y hasta en un 41.6% con alteraciones de los campos visuales. Destacando el compromiso neuro-oftalmológico en pacientes con hidrocefalia, quistes gigantes y formas mixtas de cisticercosis cerebral.

Las manifestaciones neuro-oftalmológicas son claves para un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de la cisticercosis del sistema nervioso central.

PALABRAS CLAVES : Cisticercosis, hidrocefalia, hipertensión endocraneana, papiledema, campos visuales, parálisis del VI nervio, amaurosis

INTRODUCCION

La infección por *Taenia Solium* ha existido desde tiempos inmemoriales. Recién el siglo pasado se realiza una descripción completa de esta infección en el hombre.

Es una infección muy frecuente en los países de América Latina (1, 2, 3) y de propagación en ascenso en los Estados Unidos (4, 5). Los primeros reportes en nuestro país datan de 1941 (6, 7) y el estudio epidemiológico más completo corresponde a Escalante (8).

La cisticercosis se enquistas preferentemente en el músculo estriado, el cerebro y en el tejido subcutáneo. Su ubicación en el ojo y la órbita es menos frecuente y la diseminación a otros órganos ocurre generalmente cuando la infestación es severa. La morbilidad y mortalidad dependen casi exclusivamente del compromiso del sistema nervioso central.

Las manifestaciones clínicas y sus características radiológicas y aún biológicas dependen de su localización, grado de infestación y de las alteraciones anatómicas del parénquima cerebral y las meninges.

Los primeros síntomas clínicos suelen ser las convulsiones, síndromes psíquicos, síntomas deficitarios focales y otros dependientes de hipertensión endocraneana, hidrocefalia, etc, que ocurren tardíamente. Luego de la ingesta de los huevos el quiste se forma en alrededor de 10 semanas de modo que el inicio de los síntomas es variable y puede tomar un período desde meses hasta varios años. El curso de la enfermedad es típico, no se tiene un tratamiento definitivo y el pronóstico es bueno con el uso apropiado de las armas terapéuticas actuales.

Nuestra intención es destacar los hallazgos neurooftalmológicos y relacionarlos con la localización y/o forma de infestación, así como también de valorar estos hallazgos como elementos de ayuda diagnóstica relacionados con las otras manifestaciones en esta casuística.

MATERIAL Y METODO

1. Fuentes de Información

Se revisaron las Historias Clínicas de 250 pacientes hospitalizados con el diagnóstico

presuntivo de neurocisticercosis en los servicios de Neuropediatría y Enfermedades Transmisibles en el periodo comprendido entre enero de 1985 y junio de 1994.

2. Procedimiento de Captación de Datos.

Se procedió a la elaboración de un protocolo de investigación tomando en cuenta la historia clínica neurológica y la ficha neurooftalmológica; donde se recogen los datos de aquellos casos que cumplan con los criterios de inclusión, que se detallan a continuación.

3. Criterios de Inclusión.

- a) Cuadro clínico y/o imágenes compatibles (TAC, RMN) con neurocisticercosis
- b) Estudio inmunobiológico positivo en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR), para las pruebas ELISA y/o WESTERN BLOT.
- c) Necropsia confirmatoria en aquellos fallecidos con tal presunción diagnóstica.

4. Procesamiento de Datos

Con la información recogida se construye una base de datos que es procesada en el software SPSS-3, para frecuencias y pruebas de chi cuadrado.

RESULTADOS

Cientoveinte pacientes reunieron los criterios de inclusión; así de estos 120 casos con diagnóstico confirmado de neurocisticercosis, 51 tuvieron una o más manifestaciones neurooftalmológicas y 69 pacientes no las presentaron (gráfico 1).

Con respecto al sexo, de los 120 pacientes, 102 (85%) correspondieron al sexo masculino y 18 al femenino. Esta distribución es segada, pues el servicio de neurología de adultos (enfermedades transmisibles) eran en los primeros años del estudio exclusivamente varones, convirtiéndose en mixta sólo después de 1992 (gráfico 2).

En relación a edad de los pacientes, observamos solo un paciente con menos de 10 años de edad, 11 entre 10 y 20 años (9.16%), 29 entre 20 y 39 años (24.16%), 26 entre 30 y 40 años (21.66%), 24 entre 40 y 50 años (20%), 15 entre 50 y 60 años (12.5%), y 14 con más de 60 años (11.66%) (gráfico 3). Así solo un 10% de nuestros pacientes eran menores de 20 años y el 78% tenía entre 20 y 50 años.

En cuanto a las formas de cisticercosis vemos que 86 casos (71.6%) correspondieron a la forma quística, 6 a la forma racemosa (5%), 26 (21.6%) a formas mixtas (gráfico 4) y hubo 2 casos de quiste único intraventricular.

Si evaluamos el grupo de pacientes sin manifestaciones neurooftalmológicas podemos comprobar que el 100% de ellos tuvieron cisticercosis de tipo quística (1/3 tuvieron quistes "viables" y 2/3 quistes calcificados).

Considerando la localización anatómica de la cisticercosis, se observa que 95 casos (79.1%) fueron parenquimales, 6 (5%) basales, 26 (21.6%) mixtas y 2 (1.6%) intraventriculares (gráfico 5).

Respecto a las manifestaciones neurológicas, el síntoma descrito con más frecuencia fue la cefalea, por 79 de los 120 pacientes (65.8%), bien como síntoma único en 16 casos (13.3%) o en combinación con náuseas y vómitos en 63 pacientes (52.5%).

Considerando síndromes neurológicos, el de presentación más frecuente fue el S. convulsivo en 84 casos de los 120 (70%), en la mayoría de los cuales fue de tipo gran mal

Los síndromes psíquicos estuvieron presentes en 42 pacientes (35%) en su mayoría con agitación, confusión, entre otros.

Los síndromes motores de tipo piramidal estuvieron presentes en 38 pacientes (31.6%), la casi totalidad de ellos de tipo hemiplejía. Debemos señalar que en 3 casos el inicio del cuadro fue de tipo vascular, en ictus; con imágenes tomográficas compatibles con isquemia cerebral, en los que se planteó un origen vasculítico por cisticercosis. En 11 casos (9.1%) fue evidente el S. cerebeloso.

Es importante resaltar que el tipo de cisticercosis que con más frecuencia se asoció a convulsiones fue la forma quística en 65 de los 84 casos (77%), con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) al ser comparada proporcionalmente a las otras formas.

Del mismo modo la localización que con más frecuencia se asoció a convulsiones fue la parenquimal, en 64 de los 84 pacientes (76%) con diferencia también significativa al compararse con las demás formas ($p < 0.05$).

En el grupo de pacientes con manifestaciones neurooftalmológicas, el síndrome motor se presentó en una proporción parecida a la que representa del total de los pacientes, 37.2% en el primer caso y 31.6% en el segundo.

Lo mismo sucede con el síndrome convulsivo, conservándose las proporciones observadas en nuestro universo muestral y en los que tuvieron afección neurooftalmológica. Sin embargo es importante mencionar que en el caso de los síndromes psíquicos y

cerebeloso, estos tienen un porcentaje más alto de presentación en aquellos pacientes con compromiso neurooftalmológico (56.8% y 17.6%) que en nuestro universo muestral (35% y 9.1%).

En relación con los exámenes del LCR, hubo en algunos pacientes evidencia de inflamación meníngea por datos de laboratorio, aunque en ningún caso tuvo traducción clínica. El recuento celular fue normal en 41 de 120 pacientes (34.2%) y se encontró pleocitosis a predominio linfocitario en 72 (65.8%). Se constató además una hiperproteíorraquia en 62 casos (51.7%), con glucorriquia normal en el 90% de los pacientes, y en caso de hipoglucoorraquia, ésta fue siempre discreta.

El diagnóstico inmunobiológico fue positivo en todos los casos. Sin embargo debemos recalcar que el 56% de la positividad corresponde a la prueba de ELISA, inicialmente usada en este período; en el resto de pacientes, la positividad fue para la prueba de WESTERN BLOT, tanto para suero como para LCR.

Para el diagnóstico radiológico se usó la tomografía axial computada en 115 pacientes (95.8%), en uno se realizó RMN y en otro paciente se realizó Neumoencefalografía que reveló un quiste intraventricular. Tres casos incluyen además pues tenían necropsia y estudio patológico confirmatorios, con causa de muerte por hidrocefalia obstructiva.

Con respecto al tratamiento, el 45% recibieron Praziquantel, el 25% Albendazol, el 7.5% fueron sometidos a cirugía, que habitualmente fue derivación ventriculoperitoneal, algunos pacientes decidieron no tratarse, por decisión propia.

En 21 casos hubo hidrocefalia (17.5%), en la mayoría de casos de tipo comunicante.

Entre las manifestaciones neurooftalmológicas, de los 51 pacientes que las tuvieron en diferentes asociaciones clínicas, 50, es decir el 98% de ellos, tuvo algún compromiso de los campos visuales (41.6% del total de los 120 pacientes o "universo muestral"), siendo la restricción periférica y el aumento de la mancha ciega los cambios más frecuentes. Hubo amaurosis bilateral en 9.1% de casos y encontramos hemianopsia homónima en dos casos, ambos con la presentación vasculítica de cisticercosis.

Al igual que lo que vemos en los otros signos de compromiso neurooftalmológico, los cambios en los campos visuales fueron consistentemente más frecuentes en los pacientes con cisticercosis mixta (en 23 de 26 : 88%), mientras que sólo se presentaron en 21 de 86 con formas quísticas de cisticercosis (22.4%).

Después de la alteración de los campos visuales, el signo más frecuente fue

papiledema, presente en 40 casos (33.3%), de la siguiente manera : inicial en 10 casos desarrollado en 10, crónico en 12 y atrófico en 8. Es importante mencionar que la frecuencia más alta de papiledema se encontró en los casos con hidrocefalia o en presencia de quistes gigantes; frecuencia que es estadísticamente significativa si se compara con otras formas de cisticercosis ($p < 0.05$); así hubo papiledema en 16 de 21 pacientes con hidrocefalia y en 4 de los 5 casos con quiste gigante.

Vemos también en forma consistente, que el papiledema fue crónico o atrófico en los casos de hidrocefalia y mas bien inicial en los casos de quiste gigante.

En relación al tipo de cisticercosis, de 86 formas quísticas solo 16 (18.6%) tenían algún grado de papiledema, de 2 intraventriculares uno lo tenía, de 6 racemosas 4 (66%) y de 26 mixtas 19 (73%) tenían también papiledema, siendo en estas últimas de más severidad que en las otras.

La agudeza visual estuvo comprometida en 34 pacientes (28.3%), de los cuales 13 (10.8%) tuvieron disminución leve, 7 (5.8%) disminución moderada 12 (10%) disminución severa; en 2 pacientes la agudeza visual fué fluctuante.

Aquí destacamos nuevamente que la disminución de la agudeza visual estuvo asociada fuertemente ($p < 0.05$) a las formas mixtas de cisticercosis hallandose en 20 de 26 pacientes con cisticercosis mixta (77%), mientras que solo en 10 de 86 (12%) casos de cisticercosis quística.

Hubo diplopia de tipo horizontal en 11 casos (9.2%). Los signos pretectales se observaron en 5 casos (4.2%), incluyendo parálisis de supraversion y nistagmus de acomodación.

Con respecto a los oculomotores, hubo parálisis del VI par en 15 casos (12.5%) y en el III y IV nervios craneales en dos casos cada uno.

DISCUSION

La cisticercosis es una enfermedad que afecta con relativa frecuencia a nuestra población y como vemos también en nuestra serie, toma preferentemente a la edad media y adultos jóvenes (8, 9).

La forma clínica de presentación más frecuente en nuestro estudio, como en la

mayoría de series (8, 9), fue la convulsiva.

Frente a una enfermedad de características pleomórficas como vemos en la mayoría de los estudios nacionales e internacionales y en un área endémica como la nuestra, confirmamos que la cisticercosis es pues el "gran imitador" en la patología neurológica y que debe estar siempre presente en nuestro juicio clínico; el cual es fundamental y bien complementado en la actualidad con estudios neurorradiológicos e inmunobiológicos de máxima sensibilidad y especificidad (11). Es pues que este ejercicio clínico debe ser reforzado y a lo largo de nuestros resultados hemos ido comprobando la rica información que nos brinda un adecuado examen neurooftalmológico, datos que analizados coherentemente, nos llevan de la mano a un diagnóstico temprano, para una manejo oportuno; siempre deseables en nuestra especialidad y en general en el trabajo médico.

Cualquier tipo de meningitis crónica puede generar papiledema, aunque sin manifestaciones clínicas, puede contribuir con la hidrocefalia a la producción del mismo. Así mismo, el hidrocéfalo obstructivo es una seria amenaza para la vida de los pacientes con cisticercosis; y en ambas circunstancias los signos oculares proveen las mejores claves para un diagnóstico temprano.

La alteración de los campos visuales vemos que se constituyen a la par del papiledema, en un signo de gran valor frente a este serio cuadro intracraneano, los encontramos en un 41.6 y 33.3% respectivamente de todos nuestros pacientes, pero fundamentalmente en el 76 a 80% de aquellos con hidrocefalia y/o quistes gigantes.

El hallazgo de estos signos nos debe inducir a encarar con mayor preocupación el enfoque de una virtual hipertensión endocraneana, y evitar así su desarrollo hacia una ulterior y penosa pérdida visual o irremediamente a la muerte.

Cuando los signos oftalmológicos están ausentes, no podemos descartar esta posibilidad diagnóstica, dadas las formas variadas en que se presenta esta enfermedad.

Es vital en el diagnóstico y tratamiento, el conocer en nuestros pacientes, de la presencia o no de hidrocefalia o hipertensión endocraneana en general; hacia la que, como vemos, nos conduce en forma consistente, una concienzuda exploración neurooftalmológica. Así, la identificación de alteraciones en los campos visuales, papiledema, u otras evidencias de compromiso visual, nos brinda la posibilidad de actuar oportunamente, oportunidad que muchas veces es la clave para no solo evitar la muerte, sino también el daño irreversible.

Mostramos así nuestra experiencia, que esperamos ha de contribuir para el mejor conocimiento de un mal tan frecuente entre nosotros, en beneficio de los que lo sufren.

ASPECTOS NEURO-OFTALMOLOGICOS EN NEUROCISTICERCOSIS

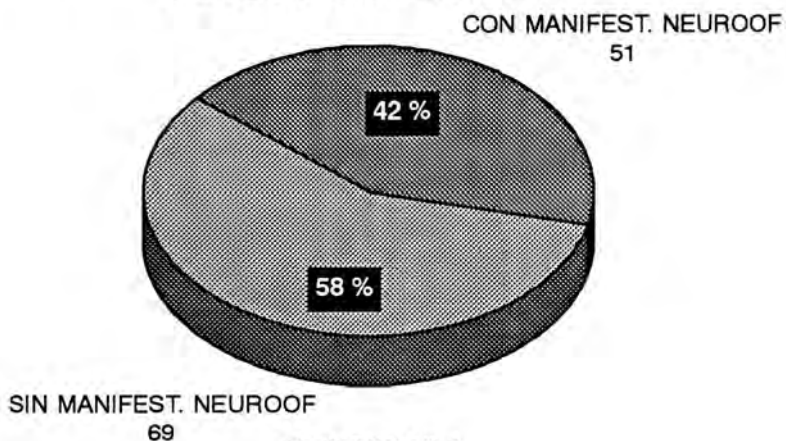


GRAFICO N° 1

ASPECTOS NEURO-OFTALMOLOGICOS SEXO EN NEUROCISTICERCOSIS

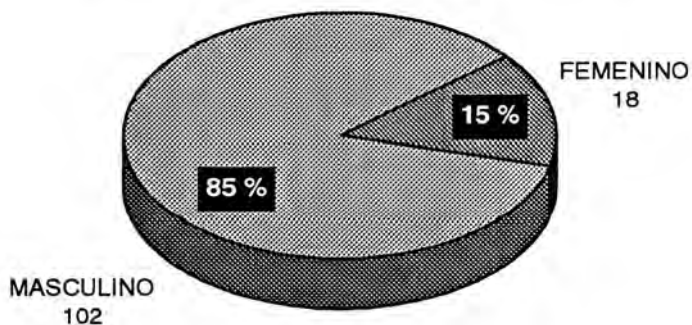


GRAFICO N° 2

GRUPOS DE EDAD EN NEUROCISTICERCOSIS

NUMERO DE CASOS

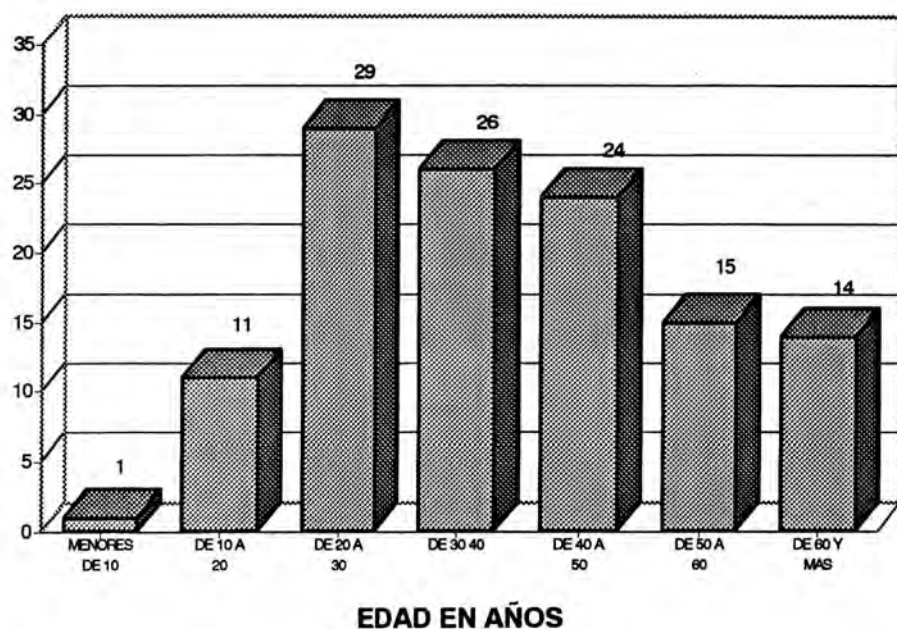


GRAFICO N° 3

ASPECTOS NEURO-OFTALMOLOGICOS FORMAS ANATOMICAS EN NEUROCISTICERCOSIS

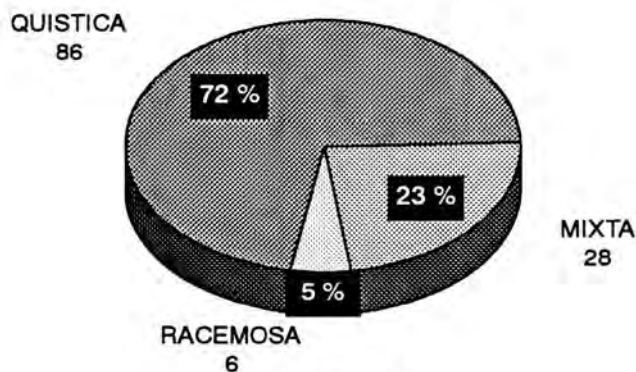


GRAFICO N°4

ASPECTOS NEURO-OFTALMOLOGICOS LOCALIZACION EN NEUROCISTICERCOSIS

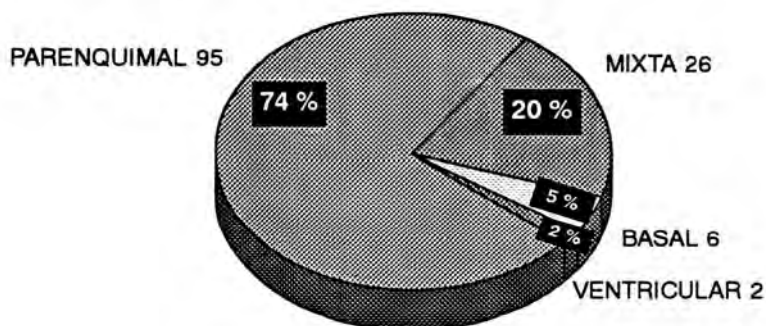


GRAFICO N°5

GRAFICO Nº 6 CLINICA EN NEUROCISTICERCOSIS

MANIFESTACION CLINICA

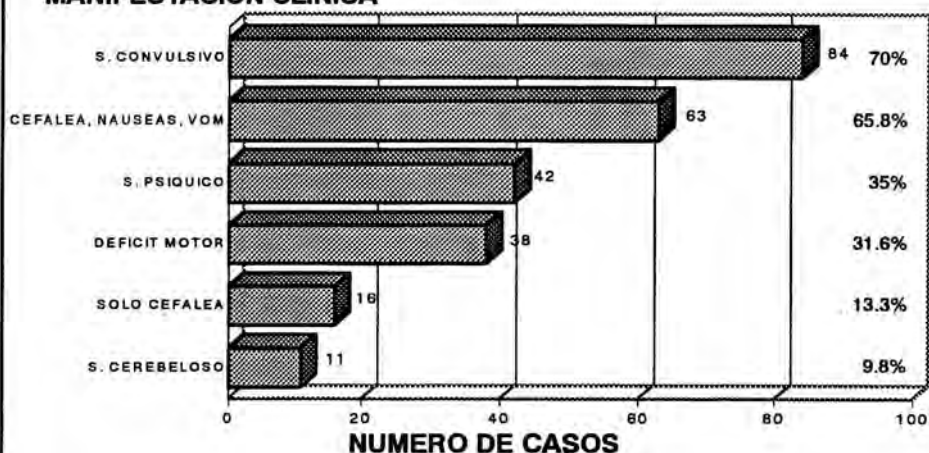
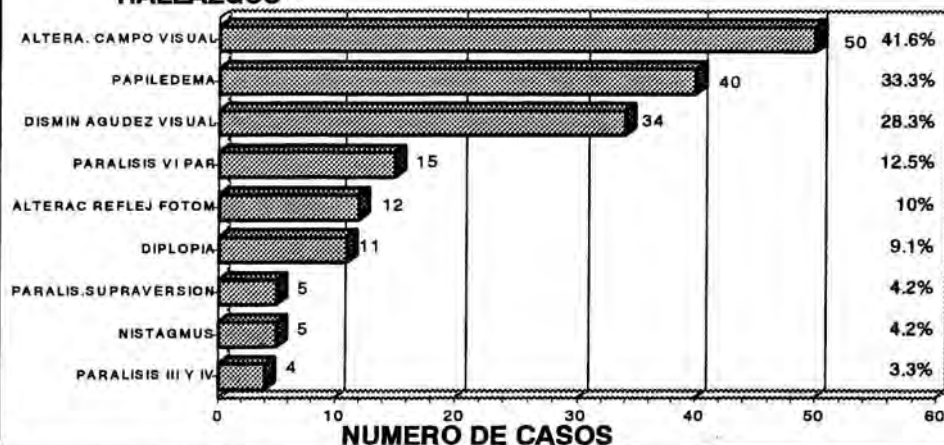


GRAFICO Nº 7 MANIFESTACIONES NEURO-OFTALMOLOGICAS HALLAZGOS



Bibliografía

1. Cruz M, Davis A, Dixon H. Operational studies on the control of taenia solium, taeniasis, cysticercosis in Ecuador. Bulletin of the World Health Organization, 1989 67 (4) : 401 - 407.
2. Schenone H et al. Epidemiology of Human Cysticercosis in Latin America. New York Academy Press 1982 pp 25-38
3. Jimenez SB. Zoonotic Cysticercosis caused by C. Cellulosae. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana 80 (5) : 403-411.
4. Cuetter A et al. Neurocysticercosis: a special problem of the southwestern United States. Journal of Tropical and Geographical Neurology 1992; 2: 172 - 176.
5. Schultz TS, Ascherl GF. Cerebral cysticercosis occurrence in the immigrant population. Neurosurgery 1978; 3 : 164 - 168.
6. Bernales S., Encinas E. Un caso anatomoclínico de cisticercosis cerebral. Revista de Neuropsiquiatría 4 : 594 - 1941
7. Cabieses F, Ravens JR, Cysticercosis of Cerebral Nervous System. Tr. Am. Neurol A 77 : 76 - 79 1952.
8. Escalante S. Neurocisticercosis. Tesis doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia 1973.
9. McCormick GF et al. Cysticercosis cerebri : Reviw of 127 cases. Arch. Neurol 1982; 39 : 534 - 539.
10. Del Bruto OH et al. Epilepsy due to Neurocysticercosis. Analysis of 203 patients. Neurology 1992; 42 : 389 -392.
11. García HH et al. Diagnosis of Cysticercosis in endemic regions. The Lancet 1991 Vol 38 August 31 : 549 - 551.

TRATAMIENTO DE LA NEUROCISTICERCOSIS CON ALBENDAZOLE:

PRIMER ESTUDIO PROSPECTIVO RANDOMIZADO COMPARANDO 7 Y 14 DIAS DE TRATAMIENTO

Dr. Manuel Martinez, Dr. Hugo García

INTRODUCCION

La neurocisticercosis humana es una causa común de morbimortalidad en los países en desarrollo (1 - 4), originando hasta el 10 a 12% de admisiones en salas de neurología en áreas endémicas (5, 6). El ciclo biológico del sésodo *T.solium* incluye al cerdo como hospedero intermediario normal, albergando las vesículas larvales o cisticercos, y al hombre como hospedero definitivo, albergando la forma adulta intestinal. El hombre puede también servir como hospedero intermediario definitivo y desarrollar la forma larvaria por ingesta accidental de huevos de *Taenia* (7, 8). La cisticercosis puede causar gran variedad de síntomas neurológicos, principalmente epilepsia debida a quistes en el parénquima cerebral (1, 2). Quistes subaracnoideos o intraventriculares llevan con cierta frecuencia al desarrollo de hipertensión endocraneana (HEC) (2).

Durante mucho tiempo, las alternativas terapéuticas en neurocisticercosis (NCC) estuvieron limitadas al uso de esteroides y/o cirugía para aliviar los cuadros de hipertensión endocraneana (9 - 11). En 1978 se introdujo el Praziquantel (PZQ) como el primer antiparasitario efectivo para el tratamiento de la cisticercosis (12 - 18). El uso efectivo de Albendazole (ABZ) fue reportado en 1989 (19), en los siguientes años alcanzó gran difusión debido a su eficacia y bajo costo (19 - 20). Inicialmente la duración sugerida de la terapia con ABZ fue de 30 días, pero esquemas acortados de 15 y 8 días han sido reportados con éxito.

Los estudios de tratamiento en NCC presentan serias limitaciones de interpretación debido al uso de diseños abiertos para la selección de pacientes. En este estudio prospectivo y randomizado, pacientes con NCC fueron seguidos por un período de 3 meses luego del tratamiento con 7 ó 14 días de ABZ. La eficacia de cada esquema fue evaluada utilizando

MATERIALES Y METODOS

Cincuenta y cinco pacientes procedentes de diferentes servicios de hospitalización, diagnosticados de NCC en base a exámenes de Tomografía Axial Computarizada (TAC) con lesiones activas y resultados positivos a la prueba de EITB (Enzyme - linked immunoelectrotransfer Blot, Western Blot) para cisticercosis fueron incluidos consecutivamente en el estudio. Se consideraron lesiones "activas" los quistes viables (con o sin captación de contraste) y las imágenes granulomatosas (14). Pacientes con lesiones "inactivas" (solamente calcificaciones o hidrocefalia) no fueron incluidos.

Todos los pacientes del estudio otorgaron su consentimiento para el mismo. Los pacientes se asignaron a uno de dos grupos de tratamiento utilizando una lista randomizada previamente establecida. Los pacientes del grupo A recibieron 400 mg de Albendazole por día, por vía oral, durante 14 días, divididos en 2 dosis, mientras los pacientes del grupo B recibieron el mismo esquema durante la primera semana, seguido por una semana de placebo de similar apariencia. Ambos grupos recibieron Dexametasona, 4.5 mg /día por vía oral divididos en 3 dosis durante los primeros 5 días, disminuyendo a 1.5 mg los días 6º y 7º para luego retirarse. Aquellos pacientes que ingresaron al estudio recibiendo medicación antiepiléptica fueron mantenidos en su mismo régimen.

Todos los pacientes fueron hospitalizados durante el tratamiento. Un médico del estudio realizó evaluaciones diarias durante este período. Los exámenes tomográficos se repitieron a los quince días y a los 3 meses luego del inicio del tratamiento.

Criterios de Exclusión:

Los pacientes fueron excluidos del estudio en caso de rehusar seguir el protocolo de estudio o si abandonaron el seguimiento antes de los 3 meses. Un caso tuvo que ser excluido debido a que la medicación no fue dada apropiadamente.

Los exámenes tomográficos fueron interpretados por un mismo lector, sin conocimiento del esquema terapéutico utilizado. Las lesiones fueron registradas como sigue : 1) Quistes, lesiones hipodensas, redondeadas, visibles en la serie sin contrastes; 2) Granulomas, zonas isodensas que aparecieron hiperdensas luego de la inyección de contraste; y 3) calcificaciones, imágenes hiperdensas que no variaron con el contraste. Las tomografías de cada paciente fueron leídas en orden secuencial. En algunos casos, la tomografía del día 15 mostró imágenes que no eran visibles en la tomografía basal. Estas imágenes pudieron

haber devenido aparentes con el tratamiento, o no haber sido captadas por el examen inicial. Estas lesiones fueron consideradas en la cuenta basal. El número basal de lesiones activas (quistes, granulomas) fue comparado con el número presente en la tomografía de control a los 90 días post - tratamiento. Si una misma lesión se visualizó en cortes consecutivos, fue contada solamente una vez.

Para efectos del análisis de los resultados, los pacientes se clasificaron en 3 grupos, de acuerdo a su patrón tomográfico: 1) Pacientes con menos de 20 quistes viables (con o sin granulomas), 2) Pacientes con infecciones masivas (mas de 20 quistes viables), y 3) pacientes con solo lesiones granulomatosas.

El código no fue abierto hasta después de finalizado el seguimiento de los pacientes. El estudio fue aprobado por el comité ético de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Análisis estadístico:

La prueba de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher se utilizaron para evaluar diferencias en variables categóricas y el test de Student y la prueba de Mannwhitney para variables continuas.

RESULTADOS

De los 55 pacientes iniciales, 50 completaron los tres meses de seguimiento. Un paciente rehusó seguir en el estudio, dos pacientes no retornaron luego de la visita del día 30, en un caso la medicación se dió incorrectamente, y en un caso las placas tomográficas fueron extraviadas.

Síntomas : Los síntomas más frecuentes fueron cefalea (45 pacientes, 90%), seguida por epilepsia (82%). Cefalea o epilepsia fueron también la manifestación inicial en 21 y 20 pacientes respectivamente. Alteraciones en la memoria se reportaron en 14 pacientes, pero fué el síntoma inicial solamente en tres de ellos. Ocho pacientes tuvieron síntomas relacionados a hipertensión endocraneana, y dos reportaron nódulos subcutáneos. En estos dos casos, el diagnóstico histológico fué cisticercosis (Tabla 1). La duración de los síntomas varió entre 8 días y 30 años, con una media de 51.3 meses.

Examen Físico : Dieciocho pacientes tuvieron alteraciones al examen físico. Estos 18 incluyeron los ocho con hipertensión endocraneana 8/8, (100%) y 10/42 (24%) de los restantes pacientes.

En los pacientes con HEC (n=8) se halló: Ataxia (5), desorientación (4), papiledema (4), parálisis de nervios craneales (2), y déficit motor (2).

En los restantes (n=10) se halló: Déficit motor (3), parálisis de pares craneales (2), nódulos subcutáneos (2), signos de extrapiramidismo (1), desorientación (1), y papiledema (1).

Efectos Colaterales : Se presentaron efectos colaterales aparentemente relacionados a ABZ en 19/50 pacientes (38%). Catorce de ellos tuvieron náuseas, tres tuvieron dolor abdominal y cuatro tuvieron diarrea. En cuatro casos apareció una erupción dérmica pasajera, en los días 3, 4 de tratamiento (2 pacientes) y 7 (2 pacientes). Otro paciente tuvo hipo persistente en los días 4 a 8 de tratamiento. En ningún caso hubo necesidad de interrumpir el tratamiento.

Síntomas Neurológicos durante el Tratamiento : La mayoría de pacientes (46/50, 92%), refirieron cefalea durante el tratamiento. Doce pacientes tuvieron crisis convulsivas durante el tratamiento, todos ellos tuvieron historia previa de epilepsia.

Ningún paciente falleció durante el tratamiento. Dos pacientes, ambos con HEC, fallecieron luego de los tres meses de seguimiento. La causa de muerte en ambos casos se asoció a infección bacteriana secundaria a la puesta de derivaciones ventrículo-peritoneales.

Distribución por Grupos : El número de pacientes que resultaron asignados al grupo A (14 días) fué 25, y 25 al grupo B (7 días). Las características de ambos grupos se comparan en la tabla 2.

Eficacia del Tratamiento.-

Pacientes con menos de 20 quistes : Hubieron 37 pacientes con menos de 20 quistes viables, 20 del grupo A (14 días), y 17 del grupo B (7 días). Luego de los tres meses de seguimiento, la eficacia del tratamiento (disminución en el número de quistes) fué similar para ambos grupos (51/66, 77%, vs. 52/66, 78%). El número de granulomas varió de 19 a 16. En 8 pacientes del grupo A (40%) y 6 del grupo B (35%) hubo total desaparición de lesiones "activas".

Infecciones masivas : Hubieron cuatro pacientes con más de 20 quistes en la TAC, uno del grupo A y tres del grupo B. Ninguno de ellos mostró total aclaración de lesiones, y la eficacia del tratamiento en este subgrupo fué de solamente 27%.

Pacientes con solamente lesiones granulomatosas : Hubieron nueve pacientes (4 del grupo A, 5 del grupo B) con solamente granulomas en la TAC. Siete de ellos (78%)

todavía presentaban lesiones activas en la TAC del día 90 (Tabla 3). No hubo diferencia en resultados entre los pacientes del grupo A y del grupo B.

DISCUSION

Este estudio demuestra que una semana de terapia con Albendazole provee resultados similares a esquemas de mayor duración, evaluado tres meses después del tratamiento. De forma similar a lo reportado en otras series, la mayoría de quistes (78%) desaparecen luego del tratamiento (19 - 20). Sin embargo, la real tasa de curación es claramente menor, ya que solamente 35 a 40% de los pacientes muestran TACs sin lesiones activas a los tres meses. La eficacia del tratamiento con ABZ varía de acuerdo a cada serie. La mayoría de estudios de tratamiento fueron descriptivos, y otros se hicieron en un diseño comparativo abierto. Este estudio es, en nuestro conocimiento, el primer estudio prospectivo en doble ciego comparando dos esquemas terapéuticos en NCC parenquimal. La población en estudio fué incluida consecutivamente y se le siguió sistemáticamente, y todos los exámenes y evaluaciones clínicas se hicieron sin conocimiento del esquema utilizado.

Un hallazgo interesante fue la "aparición" de lesiones en la TAC del 15º día en 8 pacientes. Podría tratarse de lesiones "silentes", de tamaño muy pequeño, que devienen visibles gracias a la inflamación, o podrían simplemente no haber sido captadas por la TAC basal. La sensibilidad de la Tomografía puede realmente no ser tan alta como se ha considerado hasta la actualidad. En algunos casos, la Resonancia Magnética muestra lesiones en pacientes con TAC "normal" (M. Martínez, comunicación personal), y en otros casos con quistes subcutáneos, quistes no notados antes por el paciente aparecen luego del inicio del tratamiento.

Se ha descrito que el tratamiento con ABZ o PZQ lleva a una exacerbación de la sintomatología entre el segundo y el quinto día, reflejando inflamación local debida a la muerte del parásito con subsecuente liberación de antígenos. En esta serie, dicho efecto fué presente en un significativo porcentaje de casos, aún cuando no se presentaron reacciones de peligro. El uso de esteroides podría haber disminuido la severidad del efecto. El uso de esteroides fué cuestionado en algún momento al demostrarse que las concentraciones de Praziquantel disminuían a la mitad (21). Sin embargo, las concentraciones séricas de ABZ no caen, por el contrario se mantienen igual o aumentan con el uso de esteroides. Desde este punto de vista, no habría indicación alguna para eliminar la indicación de esteroides con el tratamiento con ABZ.

La eficacia del tratamiento fué menor en el subgrupo de pacientes con infecciones masivas, y poco demostrable en los pacientes con solamente lesiones granulomatosas, luego

de este período de seguimiento. Estos subgrupos de pacientes requieren de estudios controlados, con mayor tiempo de seguimiento, para demostrar la real utilidad del tratamiento antiparasitario en ellos, o el uso de nuevas drogas.

Pacientes con solamente calcificaciones en la TAC se señalan como no susceptibles de responder a tratamiento. Hemos observado quistes viables en la MRI de pacientes con TACs "normales" o con solamente calcificaciones. Pacientes con solamente calcificaciones en la TAC, pobre respuesta al tratamiento con anticonvulsivantes y pruebas serológicas persistentemente positivas podrían tener lesiones no aparentes y por lo tanto beneficiarse con un curso de tratamiento con ABZ.

La evolución clínica de la mayoría de pacientes de la serie fué favorable, con buen control de la sintomatología. La revisión de series de tratamiento con pacientes "controles" deja en claro que una reducción espontánea del número de lesiones no es esperable. Si bien se ha demostrado la efectividad de la terapia con ABZ o PZQ para la desaparición de los parásitos en el SNC, la repercusión de esta desaparición en desaparición de síntomas no ha sido demostrada concluyentemente. Sin embargo, dos recientes estudios retrospectivos parecen mostrar mejor evolución clínica a largo plazo en los pacientes con epilepsia secundaria a NCC tratados con ABZ o PZQ (22 - 23). De otro lado, los pacientes con hidrocefalia, especialmente aquellos que requieren colocación de derivaciones siguen un curso tórpido.

TABLA 1.- Principales síntomas en pacientes con neurocisticercosis (n = 50)

<u>Síntoma</u>	<u>n(%)</u>	<u>Initial symptom</u>
Cefalea	45 (90)	21
Epilepsia	41 (82)	20
Déficit de N. craneal	20 (40)	6
Déficit motor	13 (26)	2
Hipertensión endocraneana	8 (16)	1
Nódulos subcutáneos	2 (4)	1

TABLA 2 .- Comparación de las características de los dos grupos de tratamiento

	GRUPO A (14 días)	GRUPO B (7 días)
Varones / mujeres	14/11	13/12
Edad promedio	39	40
Crianza de cerdos	17	16
Número promedio de quistes	3.3	3.8 (Excl/massive)
Número promedio de granulomas	1	1
Número promedio de calcificantes	2	7
Casos de epilepsia	19	22
Hipertensión endocraneana	4	3
Infecciones masivas (más de 20 quistes)	1	3
Solamente granulomas	4	5

Tabla 3.- Evolución de las lesiones en 37 pacientes con menos de 20 quistes (tres meses de seguimiento)

	TAC	
	BASAL	DIA 90
QUISTES	132	29 (22%)
GRANULOMAS	19	16 (84%)
CALCIFICACIONES	150	142(95%)
GRUPO A (n=20):		
QUISTES	66	15 (23%)
GRANULOMAS	7	5 (71%)
CALCIFICACIONES	42	32 (76%)
GRUPO B (N=17):		
QUISTES	66	14 (21%)
GRANULOMAS	12	11 (92%)
CALCIFICACIONES	108	110 (102%)

Tabla 4.- Evolución de los granulomas en 9 pacientes con neurocisticercosis.

	TAC	
	BASAL	DIA 90
GRANULOMA	76	48 (Curados 2 pacientes)
CALCIFICACIONES	51	45

Bibliografía

1. BRYAN RT. Current issues in cysticercosis: Proteins, proglottides, pigs, and privies. In: Walker DH (ed). Global infectious diseases: Prevention, control and eradication. Vienna: Springer-Verlag, 1992: 181-203
2. DEL BRUTO OH, SOTELO J. Neurocysticercosis: an update. Rev Infect Dis 1988; 10 (6): 1075-87
3. TRELLES, J.O., LAZARTE, J. Cisticercosis cerebral. Estudio Clínico, Histopatológico y Parasitológico. Rev. Neuropsiquiatr. 3: 393-511, 1940
4. ESCALANTE, S. Epidemiología de la Cisticercosis en el Perú. Rev. Neuropsiquiatr. 40: 29-39, 1977
5. GARCIA HH, MARTINEZ M, GILMAN RH ET AL. Diagnosis of Cysticercosis in Endemic Regions. Lancet 1991; ii: 549-51
6. FLISSER A. Neurocysticercosis in Mexico, Parasitol Today 1988; 4: 131-6
7. NASH TE, NEVA FA. Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Cerebral Cysticercosis. N Engl J. Med 1984; 311: 1492-6
8. LOO L, BRAUDE A. Cerebral Cysticercosis in San Diego: A Report of 23 Cases and a Revision of the Literature. Medicine 61: 341-359, 1982.
9. TRUJILLO V., GONZALES, D., SANDOVAL, M., VILLANUEVA, G., OROZCO, R. Chemotherapy of Human Cysticercosis Using Metrifonate. En: FLISSER, A., WILLMS, K., LACLETTE, J.P., LARRALDE, C., RIDAURA, C., BELTRAN, F. Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives.. Academic Press, New York, 1982
10. TELLEZ-GIRON, E., RAMOS, M., DUFOUR, L., MONTANTE, M., RODRIGUEZ, J., GOMEZ, F. Treatment of Neurocysticercosis with Flubendazole. Am. J. Trop. Med. Hyg. 33(4): 622-631, 1984
11. PEARSON, R.D., GUERRANT, R. Praziquantel: A Major Advance in Anthelmintic Therapy. Ann. Intern. Med. 99: 195-198, 1983.
12. ROBLES-CASTILLO C. Tratamiento Médico de la Cisticercosis Cerebral. Salud Publ Mex 23 (5): 433-450, 1981

13. SPINA-FRANCA A, NOBREGA J. Neurocisticercose e Praziquantel. II. Avaliacao de Resultados em 20 Pacientes. *Arq. Neuropsiquiatr* 39 (3): 279-285, 1981
14. DE GHETALDI LD, NORMAN RM, DOUVILLE AW, Cerebral Cysticercosis Treated Biphasically with Dexametasone and Praziquantel. *Ann Intern Med* 99: 179-181, 1983
15. SOTELO J, ESCOBEDO F, RODRIGUEZ-CARBAJAL J, TORRES B, RUBIO-DONNADIEU F. Therapy of Parenchymal Brain Cysticercosis with Praziquantel. *N Engl J. Med* 310 (16): 1001-1007, 1984
16. GROLL, E. Cisticercosis Humana y Praziquantel: Una Apreciación Panorámica de las Primeras Experiencias Clínicas. *BOL. Chile. Parasitol.* 36: 29-36, 1981
17. BRINCK, G., SCHENONE, H., DIAZ, W., PARRA, H., CORRALES, M. Neurocisticercosis. Tratamiento con Praziquantel. Estudio Preliminar. *Bol. Chile. Parasit.* 35: 66-71, 1980
18. CRUZ, G., ALDAVE, R., VILLALOBOS, A., RODRIGUEZ, P. Cisticercosis Cerebral. Tratamiento Dual con Praziquantel y Corticoides. *Acta Med. Perú* 13 (4) 13-18, 1986
19. ESCOBEDO F, PENAGOS P, RODRIGUEZ J, SOTELO J. Albendazole Therapy for Cysticercosis, *Arch Intern Med* 147: 738-741, 1987
20. SOTELO J, ESCOBEDO F, PENAGOS P. Albendazole vs. Praziquantel for Therapy for Neurocysticercosis. A Controlled Trial. *Arch Neurol* 45: 532-534, 1988
21. VASQUEZ ML, HELGI J, SOTELO J, Plasma levels of Praziquantel decrease when dexamethasone is given simultaneously. *Neurology* 37: 1561-2, 1987
22. DEL-BRUTO-OH. The use of albendazole in patients with single lesions enhanced on contrast CT (letter) *N-Engl-J-Med.* 1993 Feb. 4; 328 (5): 356-7
23. WHITE-AC JR; SHANDERA-WX. Seizures and treatment for cerebral cysticercosis (letter) *N-Engl-J-Med.* 1992 Dec 31; 327 (27): 1955-6.

Capítulo II

Revisión

Fisiopatológica

MUERTE CELULAR

Dr. Carlos Cosentino

Los fenómenos tóxicos, exógenos o endógenos, son una causa frecuente de muerte celular; sin embargo, existe un tipo de muerte fisiológica e independiente de fenómenos tóxicos que es necesaria para el mantenimiento de las especies, tanto durante la etapa de desarrollo como para el mantenimiento de la homeostasis. De esta manera se "eliminan" células que ya no son útiles al organismo (células dañadas, viejas, cancerosas, etc).

Este tipo de muerte fisiológica, no ocurre al azar sino de manera predeterminada, en un lugar y tiempo dado y bajo circunstancias establecidas. A este tipo de muerte celular se le denomina MUERTE CELULAR PROGRAMADA O APOPTOSIS (1), palabra que deriva del griego y que señala aquel fenómeno que ocurre con las hojas de los árboles al llegar el otoño. La Apoptosis es un evento presente en todas las líneas celulares y es filogenéticamente muy antiguo.

MECANISMOS DE LA APOPTOSIS.-

El mecanismo por el cual se desencadena la apoptosis es variado y depende de la línea celular. Así, se han identificado sustancias como el factor de necrosis tumoral (TNF), ciertas interleukinas (IL-1 y 4), hormonas esteroideas, etc. que actuarían como inductoras (2). Estas sustancias interactúan con un receptor de membrana específico para dicha sustancia desencadenando mecanismos intracelulares en donde el calcio jugaría un papel importante en la síntesis de macromoléculas y en la activación de enzimas del tipo endonucleasas (Figura 1). Estas enzimas serían, en parte, responsable de los cambios morfológicos observados en este proceso.

Poco se conoce aún sobre dichos cambios morfológicos, sin embargo se ha identificado algunas características. Así, inicialmente, y luego que la "orden" de apoptosis ha sido dada, ocurre una fragmentación del material nuclear. Esta fragmentación del ADN genera segmentos de aproximadamente 80 a 200 pares de bases, los que al someterse a una electroforesis en gel adoptan un aspecto característico en "escalera". Estos fragmentos son el resultado de la digestión del ADN genómico por endonucleasas que actúan sobre sitios libres entre nucleosomas.

Ocurre además, un fenómeno de condensación del citoplasma con importante preservación de las organelas (mitocondrias y ribosomas). La cromatina posteriormente se condensa y se localiza marginalmente hacia la membrana nuclear. Esta membrana se invagina y posteriormente se fragmenta.

La membrana citoplasmática pasa también por estas etapas de invaginación y fragmentación. Es así como resultan los llamados "cuerpos apoptóticos" que vienen a ser material citoplasmático y nuclear englobados por porciones de la membrana celular (3).

Finalmente, ocurre un fenómeno de fagocitosis promovido por las células fagocíticas presentes en la vecindad de dicha célula apoptótica. Este ciclo dura aproximadamente tres horas (Figura 2).

Es importante mencionar que la apoptosis o muerte celular programada es un evento distinto a la necrosis celular. Las características de cada una de ellas y que permiten su diferenciación se muestran en la Tabla 1.

APOPTOSIS Y SISTEMA NERVIOSO :

Así como es necesaria la interacción de determinada molécula con un receptor celular para desencadenar el fenómeno apoptótico, la ausencia de dicha interacción puede también desencadenar la muerte celular. Este hecho, conocido como Teoría Neurotrófica, pretende explicar la muerte celular programada en el sistema nervioso (4).

Esta teoría se basa en dos principios: 1) la sobrevivencia de las neuronas en desarrollo depende de factores neurotróficos específicos secretados por aquellas células inervadas por dichas neuronas (células blanco), y 2) normalmente existe una sobreproducción de neuronas, por lo que sólo una proporción de ellas reciban el aporte "neurotrófico" de las células blanco, que les permitiera sobrevivir.

Este mecanismo neurotrófico tendría entonces, ventajas para el sistema nervioso pues facilita tanto su evolución, como su desarrollo; asegura además que aquellas neuronas que se proyectan a células inadecuadas no subsistan y permite así incrementar la posibilidad que todas las células reciban una adecuada inervación.

Aunque poco se sabe sobre las neuronas motoras, las neuronas sensitivas y simpáticas si comparten este mecanismo "neurotrófico" de desarrollo y sobrevivencia.

Se desprende entonces, que aquellas neuronas que no interactuen adecuadamente

con las moléculas neurotróficas sufriran un proceso de muerte celular o apoptosis. Existen numerosas moléculas neurotróficas ya identificadas, a las que se denominan Neurotrofinas, donde destacan el Factor de Crecimiento Neuronal (NGF), Factor de Crecimiento derivado del cerebro (BDNF), Neurotrofinas 3 y 4 , etc.

Ahora se sabe que las neuronas en desarrollo no dependen solamente de señales provenientes de las células que inervan (células blanco), sino también requieren señales de otras neuronas que la inervan, y posiblemente de las células gliales vecinas. Por esto, el control de la sobrevivencia neuronal es mucho más complejo de lo que originalmente se esbozó con la teoría neurotrófica.

Así como se acepta ahora que la presencia de ciertos factores y la interacción con sus receptores, o la ausencia de los mismos promueven la sobrevivencia y el desarrollo neuronal, existen otros mecanismos aún no definidos. Un caso interesante es el de las células de la oligodendroglía.

Estudios *in vitro* han evidenciado que los oligodendrocitos privados de todo contacto intercelular o de sustancias tróficas mueren mediante un proceso de apoptosis. Sin embargo, cuando a estas mismas células gliales se las pone en contacto con otras células neuronales el proceso de muerte se inhibe. Es así como se piensa que el solo contacto de los oligodendrocitos con otras células sería suficiente para el mantenimiento y desarrollo (5).

APOPTOSIS Y GENETICA :

La apoptosis es un fenómeno universal, que ocurre prácticamente en todas las especies. Así, en el nemátodo *Caenorhabditis elegans* este mecanismo ha sido bien estudiado. De las casi 1000 células somáticas formadas durante el desarrollo de este nemátodo, aproximadamente un 10% (100 a 150 células) sufrirán apoptosis.

Estudiando el material genómico se han identificado hasta 14 genes que estarían implicados en este proceso, destacando tres: el *ced-3*, *ced-4* y *ced-9* (6). Los dos primeros serían genes que inducen una muerte celular programada mientras que el último inhibe la expresión de los dos anteriores. De otro lado y en mamíferos (7), se ha visto que el gen *bcl-2* inhibiría la muerte de células privadas de factores neurotróficos (NGF).

Estudios recientes indican que el gen *ced-9* y el *bcl-2* tienen la misma función (8), con lo que queda en claro que la apoptosis es un fenómeno determinado genéticamente y presente en las especies.

CONSIDERACIONES FINALES :

La Apoptosis o Muerte Celular Programada es un evento fisiológico y necesario para el desarrollo y el mantenimiento de los seres vivos. Una disfunción de este proceso, en más o en menos, generaría enfermedad. Así, un exceso de apoptosis podría ser la explicación de ciertas enfermedades neurodegenerativas como las Enfermedades de Parkinson o Alzheimer, mientras que una inhibición explicaría la aparición de tumores o cánceres.

Los avances en Genética y Biología Molecular permitiran no solamente precisar en su totalidad los mecanismos fisiopatogénicos de la apoptosis, sino que podrá contribuir, mediante terapia génica o neosíntesis de factores neurotróficos, a la curación y/o prevención de los procesos en donde la Apoptosis deje de ser un proceso fisiológico y pase a ser patológico.

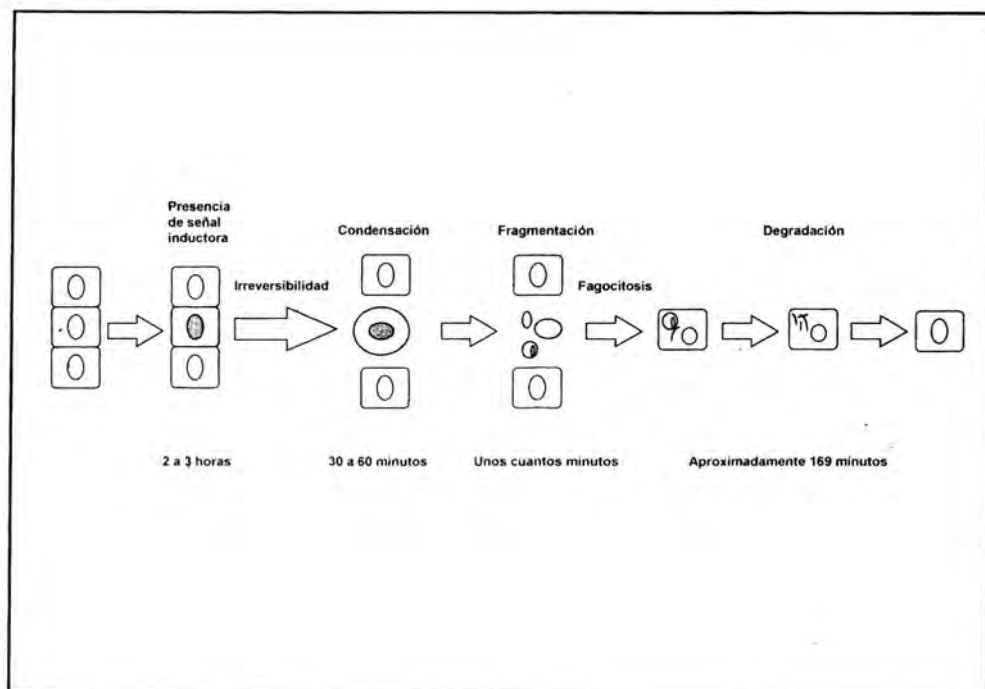
MUERTE CELULAR PROGRAMADA Y NECROSIS

TABLA I

CARACTERISTICAS	APOPTOSIS	NECROSIS
Factor Desencadenante	Fisiológico	Noxa
Distribución Celular	Aislada	En áreas
Infiltrado inflamatorio	Ausente	Presente
Núcleo	Condensación	Edema
Compromiso de organelas	Tardío	Precoz ('+++)
Integridad membrana celular	Conservada	Pérdida
Fagocitosis	Presente	Ausente
A.D:N.	Fragmentado.	Intacto
Tamaño celular	Sin cambios	Incrementado

MUERTE CELULAR PROGRAMADA APOPTOSIS

CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS DE LA MUERTE CELULAR PROGRAMADA



Modificado de: TIPS - Junio 1992

Bibliografía

- 1.- Goldstein P. Mort programmée et terrain cellulaire. *Medecine/Sciences* 1991; 7 : 681 - 8
- 2.- Altman J. Programmed cell death: the paths to suicide. *TINS* 1992; 15(8): 278- 80
- 3.- Bursch W, Oberhammer F and Schulte-Hermann R. Cell death by apoptosis and its protective role against disease. *TIPS* 1992; 13: 245 - 51
- 4.- Tuszynski M and Gage F. Neurotrophic factors and diseases of the nervous system. *Ann Neurol* 1994; 35: S9 - S12
- 5.- Raff M, Barres B, Burne J, Coles H, Ishizaki and Jacobson M. Programmed cell death and the control of cell survival: Lessons from the nervous system. *Science* 1993; 262: 695 - 700
- 6.- Vaux D. Toward an understanding of the molecular mechanisms of physiological cell death. *Proc Natl Acad Sci.* 1993; 90: 786 - 789
- 7.- Hockenbery D, Zutter M, Hickey W, Nahm M and Korsmeyer S. BCL - 2 protein is topographically restricted in tissues characterized by apoptotic cell death. *Proc Natl Acad Sci.* 1991; 88: 6961 - 6965
- 8.- Vaux D, Weissman I and Kim S. Prevention of programmed cell death in *Caenorhabditis elegans* by human bcl-2. *Science* 1992; 258: 1955 - 579

ONTOGENESIS DEL NEOCORTEX

Dr. Danilo Sánchez Coronel

Conocer la organización y funcionamiento de la corteza cerebral, así como las bases neurobiológicas de las funciones superiores ha sido siempre apasionante y a través de la historia de la Neurología se han venido dando variados aportes orientados hacia la comprensión de estos procesos. Actualmente con los aportes de la ingeniería genética, marcadores radioactivos, imágenes de alta resolución microscópica con resonancia magnética, reconstrucción computarizada tridimensional; han permitido observaciones tanto in vivo como in vitro de la formación del neocortex, que nos permiten conocer dicha organización y sistematización estructural como base de un sistema altamente especializado. cuyas bases neurobiológicas constituyen los fundamentos de la Neurología del Desarrollo, el conocimiento de este proceso nos brinda elementos importantes para el cuidado, estimulación, intervención o tratamiento de las alteraciones del desarrollo, posibilidades terapéuticas en enfermedades degenerativas, plasticidad neuronal, así como comprender mejor la organización y fisiología de las funciones superiores e intelectuales.

La corteza cerebral, estructura más evolucionada del SNC tiene aproximadamente cien mil millones de neuronas, y cada una de ellas puede establecer entre mil a diez mil sinapsis, estas interconexiones son específicas y altamente estructuradas (R y Cajal 1,899) dispuestas en seis capas ordenadas sistemática y funcionalmente para recibir información, relación con otras áreas corticales y emitir información. Para lograr esta organización existen factores intrínsecos: el destino de cada célula en el cerebro esta dictada genéticamente, además dicha célula sólo será sensible a una señal dada si fabrica en aquel momento las proteínas necesarias para la recepción de dicha señal(1)(2)(3). Pero su futuro además va a depender de factores extrínsecos: desde las interacciones locales entre células que al liberar factores de crecimiento, pueden modificar el desarrollo de células cercanas, hasta el medio en que vive el organismo y, en particular, las señales sensoriales (auditivas, visuales, etc.) que empieza a recibir el cerebro en formación(3). La configuración definitiva del SNC comprende una serie de eventos citogenéticos y morfológicos denominado por Cowan, 1,978 proceso primario de neurogénesis que ocurre progresivamente: *proliferación celular, migración neuronal, agregaciones específicas celulares, diferenciación celular, crecimiento axonal y formación de sinapsis*; Además tiene un componente regresivo que ocurre inicialmente al iniciar la formación de sus respectivas conexiones, esta muerte es selectiva generalmente alrededor del 50% de la población celular inicial, muchas conexiones que

fueron inicialmente formadas son eliminados (4) (5).

La fusión del tubo neural se realiza al final de la cuarta semana siguiendo al cierre del neuroporo anterior y posterior se forma la cresta neural que dará lugar al SNP, además la inducción para la formación de las placas ectodermales que darán lugar a ciertos ganglios de los pares craneales; la característica fenotípica de cada clase esta determinada en parte por la migración celular y en parte por la parte final que llegan a ocupar(5). Durante el segundo mes de vida embrionaria se configuran las vescículas primarias entre ellas el prosencéfalo el cuál dará lugar al telencéfalo y diencéfalo. Es en esta etapa que en la pared del tubo neural formado inicialmente por epitelio columnar pseudoestratificado que contiene células germinales de las futuras neuronas y los espongiblastos que darán lugar a los elementos gliales del SNC. Estudios de medición del contenido nuclear individual de DNA y autoradiografía con H - timidina han establecido que el núcleo en reposo o interfase están localizados profundamente en el neuroepitelio iniciándose la síntesis de DNA, cuando las células ingresan a la profase hasta la telofase se ubican en las superficie luminal del epitelio. En este tubo neural, hay una proliferación intensa, cada célula da origen a dos hijas idénticas que conservan la capacidad para proliferar, continúa la proliferación hasta el origen de los neuroblastos que pierden la capacidad de multiplicarse, este proceso de migración celular es dependiente de la integridad de microfilamentos en la parte luminal de la célula; esta primera fase de crecimiento es exponencial y en el paso de la zona ventricular a la zona intermedia (zona del manto) se observa la diferenciación neuronal y glial; la existencia de una población de células gliales con prolongaciones dirigidos radialmente juegan un rol importante en la temprana migración de las neuronas jóvenes; además el tiempo de nacimiento de una población neuronal es una señal importante en su desarrollo, ya que el fenotipo celular esta determinado por el tiempo para orientar al lugar definido(4).

El proceso de *migración neuronal* en las neuronas jóvenes aparece cuando se alejan de la reproducción celular, aunque no se conoce que es lo que determina el inicio de esta etapa. las células que migran extienden un proceso conductor que se adhiere a un sustrato adecuado, siendo la tasa de migración promedio de una décima de milímetro por día. En unos pocos casos la célula no migra, empieza a formar algunos de sus procesos precozmente y después inicia su traslación. Durante estadios tempranos las neuronas migran libremente, después generalmente son guiados por células gliales cuyos procesos se extienden radialmente hacia la superficie (4)(5). Actualmente las investigaciones tratan de explicar como se realiza dicha migración, hay grandes evidencias que el contacto entre células pueden iniciar señales en la migración celular. Curtis et al. (1992) demostró que la fibronectina que cubre a los fibroblastos inducen al acercamiento celular. Las integrinas las cuales son activadas por proteínas de matriz extracelular, pueden dar lugar a señales citoplasmáticos que afecten la adhesión por alteración de los niveles intracelulares del calcio y pH, organización citoesquelética, y otros sistemas de segundos mensajeros (Schwartz,

1992). Estos resultados son consistentes con la posibilidad de que las superficies aminadas (cargas positivas) inducen una señal citoplasmática en los neuroblastos para facilitar la migración y el avance del cono de crecimiento en éstas superficies(6). Además se han investigado la migración neuronal a través de los procesos gliales in vitro en tejido del cerebelo y del hipocampo donde la migración fue similar de 10 a 60 micras por hora, las neuronas migran por periodos alrededor de 1 hora después de las cuáles presentan pausas por cortos periodos y luego aceleran rápidamente a la velocidad máxima(7). Si una célula está para dirigir el crecimiento de otra, la adhesión a nivel molecular puede ser solamente el primer paso y posibilitar el proceso de comunicación intercelular(8). Rakie y Sigman del Hospital Infantil, Centro Médico de Boston han notado que en una de las más sorprendentes mutaciones genéticas que afectan el cerebelo del ratón, los procesos gliales radiales degeneran en una fase relativamente precoz; parece que, como resultado de ésta degeneración, la migración de la mayoría de granos resultan profundamente alterados, además durante el desarrollo normal, cierto número de células migratorias pueden responder inadecuadamente a las indicaciones direccionales usuales y acabar en localizaciones aberrantes (3% de las células migran hacia alguna localización anormal) casi todas ellas degeneran durante la fase de muerte celular(4).

La agregación específica es una característica especial del Sistema Nervioso en desarrollo; ya que en la mayoría de regiones del cerebro las células no sólo se adhieren unas a otras sino que adoptan alguna orientación preferencial, parece probable que jueguen un papel importante las moléculas de superficie celular para la redistribución y orientación celular. La mayoría de neuronas del cerebro son multipolares con varias dentritas que se adelgazan progresivamente y que generalmente funcionan como procesos receptores y un único axón que sirve como proceso efector. Aunque se sabe que algunas células forman procesos antes de que empiecen a migrar la mayoría empiezan a generarlos sólo después de alcanzar su posición final. Este proceso sólo es posible bajo ciertas condiciones como la adhesión al sustrato apropiado además de factores químicos con sus respectivos receptores. La mayoría de procesos presentan estructuras distintivas en sus extremos en crecimiento, llamados conos de crecimiento(9)(10). Cuando un proceso se ramifica, casi siempre lo hace con la formación de un nuevo cono de crecimiento. Hay 2 características importantes a mencionar: La primera es que la mayoría de neuronas generan más procesos de los necesarios, del mismo modo la mayoría de axones en desarrollo establecen más conexiones de las necesarias, y comúnmente hay una fase de eliminación de éstos procesos. La segunda característica es una fuerte tendencia de los axones a crecer en estrecha asociación con sus vecinos, fenómeno conocido como fasciculación.

La otra fase importante es cómo las neuronas establecen *configuraciones específicas* a través de conexiones. La mayoría de las neuronas se diferencian químicamente en una fase precoz de su desarrollo según las posiciones que ocupan, su etapa en el ciclo celular,

y éste aspecto de su diferenciación se expresa en forma de marcadores distintivos que permiten a los axones reconocer o bien un marcador que hace juego o bien uno complementario en la superficie de sus neuronas diana. Por ejemplo en la composición de las 6 capas corticales, las neuronas de las capas profundas se extienden a niveles subcorticales mientras que las capas superficiales tienden a proyectarse a estructuras corticales. Neuronas de la capa 6 en la corteza visual se proyectan al grupo geniculado lateral mientras que las neuronas de la capa 6 en la corteza auditiva se extienden al núcleo geniculado medial. Estudios del desarrollo de la corteza cerebral han proveído evidencias sobre una progresiva determinación del destino neuronal sobre el tiempo. Inicialmente diferentes regiones del neocortex son más o menos equipotenciales, han sido demostrados mediante trasplantes la identidad laminar de las neuronas neocorticales parece estar determinado por el tiempo de nacimiento celular y son especificados mediante interacciones entre las células progenitoras y los factores medioambientales (4) (11) (12) (13).

La organización del desarrollo cortical cerebral es principalmente radial, los axones principales de las células piramidales están en un sentido radial y después desarrollan los brazos dendríticos. La maduración de las neuronas corticales también ocurren de adentro hacia afuera iniciando en la capa 5. La organización tangencial en el desarrollo dendrítico ocurre durante el periodo postnatal, por ejemplo: durante las primeras 3 semanas postnatales en el ratón, durante el primer mes en el perro y durante los primeros 24 meses después del nacimiento en humanos.

En el proceso de adhesión participan moléculas y receptores una de ellas es la Molécula de Adhesión Celular (CAMs) que es una glicoproteína de 140,000-170,000 Daltons de PM, que se encuentra en la superficie de todas las neuronas. Se han estudiado otras moléculas involucradas en el reconocimiento de las vías durante el movimiento del cono de crecimiento, usándose anticuerpos para localizar a estas moléculas, uno de estos antígenos es una glicoproteína llamada Fascilin III que participa en la fasciculación axonal en el embrión de la *Drosophila*. Se han reconocido también otras moléculas semejantes en los vertebrados. Para examinar la contribución de estas moléculas en la migración neuronal se han hecho estudios identificando células granulares a lo largo de las fibras gliales. Con éste sistema se han identificado glicoproteínas en la superficie neuronal de aprx. 100 kd denominándolas astrotactinas, cuando se usan antisueros contra la astrotactina se bloquea la migración neuronal y su posterior organización. Estudios in vivo indican que la astrotactina es expresado transitoriamente durante el desarrollo cerebeloso y es abundante en el periodo postnatal temprano (5)(14)(15)(16)(17).

Una centuria después que Ramón y Cajal propusieron que la motilidad neuronal puede orientarse por quimiotaxis, donde algunos *axones pueden ser guiados a su destino* por gradientes de factores solubles de difusión. La primera clara demostración que los

axones pueden detectar gradientes de atracción química fue con el factor de crecimiento neuronal en pruebas recientes de método de aplicación capilar. En trabajos experimentales en el pez medaka la inervación de la aleta corporal converge en el quinto segmento de la base de la aleta; si ésta es retirada, el nervio falla en la convergencia; si la aleta es injertada en localización ectópica, el nervio de la aleta se dirige hacia el injerto. La existencia de atrayentes químicos derivados de las células blanco pueden realizar conexiones selectivas. La identificación molecular de estas sustancias atrayentes es un prerequisite para la manipulación de sus funciones in vivo y también para determinar su contribución en la guía del axón (14). En estudios de la expresión celular del gen NGF indican que el crecimiento activo está asociado con altos niveles de expresión. Estas observaciones sugieren que la elaboración local glial del NGF puede jugar un rol en la supervivencia neuronal y en la guía del axón. La glía del Sistema Nervioso puede preferencialmente sintetizar NGF durante el desarrollo temprano. la secreción del NGF está asociado con el crecimiento glial y con la síntesis de proteínas tróficas las cuales pueden formar la base para incrementar la secreción (18). Las sustancias de atracción química han sido implicadas en el establecimiento de conexiones corticales: entre la capa 5 y su destino en el tronco cerebral. Muchos axones cruzan hacia el tejido del puente pero no se dirigen hacia un blanco distinto se sugiere que hay sustancias que realizan esta atracción química en el puente: este proceso sucedería con otras zonas por ejemplo la capa 6 donde las neuronas piramidales que se proyectan al tálamo son guiados a este blanco por una distinta sustancia de atracción química (19).

Dos proteínas principales han sido identificadas en el cono de crecimiento GAP43. Proteínas Asociadas al Crecimiento (van Lookeen Campagne et al 1989) y pp60 (Maness et al 1988). Ambas proteínas tienen la propiedad de regular las proteínas de membrana. En la asociación con el Citoesqueleto regula el crecimiento del cono lamellipodium. Los mecanismos asociados con la extensión neuronal parece ser de localización específica. blanco microtubular, pero puede incluir retención selectiva. via interacción con el citoesqueleto de base actina del cono de crecimiento. El desarrollo de las dendritas requiere la síntesis proteica y la presencia de factores de crecimiento o soporte celular. Las dendritas tiene la maquinaria de síntesis proteica y son enriquecidas en síntesis de proteínas citoesqueléticas. tal como MAP2. Proteínas de Asociación Microtubula (Matus 1990). Las proteínas del cono de crecimiento están también presentes en la sinapsis y pueden funcionar durante la liberación del neurotransmisor. Se sabe que el GAP43 el mayor sustrato de la proteinkinasa C puede ser fosforilada en el cono de crecimiento. Es un evento tardío que ocurre aproximadamente en el tiempo, que el axón alcanza su destino y solamente cerca al cono de crecimiento, una posibilidad es que la fosforilación este asociada con la adhesión de un cono de crecimiento a este blanco postsináptico. Dos de los factores que influyen en el cono de crecimiento, carbachol, NGF, pueden estimular la fosforilación del GAP43 (20). Así como ocurre la muerte celular como parte de la organización cortical las dendritas

sufren gran cantidad de cercenamientos o podas en la realización de la sinapsis. éste es un proceso esencial para el establecimiento de las proyecciones axonales específicas(21).

El proceso de formación de la corteza cerebral se realiza a través de una organización altamente especializada que logra una excelente especificidad en la interacción neuronal. de sus fibras, de las capas corticales en relación con otras áreas cerebrales así como con la relación de los órganos efectores. Cualquier evento que interfiera con este proceso y que el Sistema Nervioso no logre mantener su equilibrio dará lugar a alteraciones del desarrollo, resultando ectopias, que muchas de ellas tendrán una expresión clínica.

Bibliografía :

1. Hubel D: El Cerebro. El Cerebro. 1988: 11-21.
2. Nauta V, Feirtag M: Organización del Cerebro. El Cerebro 1988: 53-66.
3. Kennedy H, Dehay C: El Desarrollo del Córtex Cerebral. El Mundo Científico. 1993; 13:316-325.
4. Cowan M: Desarrollo del Cerebro. El Cerebro. 1988: 69-81.
5. Cowan M: Development of neurons. Diseases of the nervous system, clinical neurobiology. Edited by Asbury A, London 1986; 1: 4-21.
6. Soekarno A, Lom B, Hockberger P: Pathfinding by Neuroblastoma Cells in Culture is Directed by Preferential Adhesion to Positively Charged Surfaces. Neuroimagine 1993; 1: 129-144.
7. Hatten M: Rinding the glial monorail: a common mechanism for glial-guided neuronal migration in different regions of the developing mammalian brain. TINS. 1990; 13(5): 179-184.
8. Palka J, Whitlock K, Murray M: Guided cells. Current Opinion in Neurobiology. 1992; 2: 48-54.
9. Eisen J: Growth cono guidance and pathway formation. TINS. 1988; 11(8): 333-335.
10. Walter Jochen, Allsopp T, Bonhoeffer F. TINS 1990; 13(11): 447-452.
11. Mc Connell S: The control of neuronal identity in the developing cerebral cortex. Current Opinion in Neurobiology. 1992; 2: 23-27.
12. Shatz C: How are specific connections formed between thalamus and cortex?. Current Opinion in Neurobiology. 1992; 2: 78-82.
13. Shatz C: Impulse activity and the patterning of connections durig CNS development. Neuron. 1990; 5: 745-756.
14. Tessier-Lavigne M: Axon guidance by molecular gradients. Curr Opin in Neurobiology. 1992; 2: 60-65.

15. Grenningloh G, Goodman C: Pathway recognition by neuronal growth cones: genetics analysis of neural cell adhesion molecules in *Drosophila*. *Current Opinon in Neurobiology* 1992; 2: 42-47.
16. Bixby J: Diversity of axonal growth-promoting receptors and regulation of their function. *Curr Opin Neurobiology*. 1992; 2: 66-69.
17. Stitt T, Halten M: Antibodies that recognize Astrotactin block granule neuron binding to astroglia. *Neuron*. 1990; 5: 639-649.
18. Lu Bai, Yokoyama M, Dreyfus C, Black I: NGF Gene expression in actively growing Brain Glia. *J Neuroscience*. 1991; 11(2): 318-320.
19. Tessier-Lavigne M, Placzek M: Target attraction: are developing axons guided by chemotropism?. *TINS*. 1991; 14(7): 303-310.
20. Kelly R, Grote E: Protein in targetin in the neuron. *Annuals Review Neuroscience*. 1993; 16: 95-127.
21. O'Leary D: Development of connectional diversity and spcificity in the mammalian brain by the pruning of collateral projections. *Curr Opin Neurobiology*. 1992; 2: 70-77

NEUROTRASMISION EXCITATORIA Y ENFERMEDADES NEUROLOGICAS

Dr. Alberto Diaz

Durante las últimas dos décadas considerable información acerca de los mecanismos de muerte neuronal dentro de numerosas enfermedades neurológicas han demostrado que el daño neuronal puede ser debido, al menos en parte, a la sobrestimulación de receptores para aminoácidos excitatorios, incluyendo glutamato (glu) y aspartato (asp). Dentro de este amplio espectro de enfermedades neurológicas aparecen diferentes entidades desde AGUDAS como la isquemia cerebral, hipoglicemia, traumatismo cerebral y epilepsia (Tabla 1) hasta CRONICAS como la corea de Huntington, complejo demencia relacionado a SIDA y esclerosis lateral amiotrófica (Tabla 2).

Se reconoce al glu como el principal neurotransmisor excitatorio dentro del SNC, encontrándose almacenado en altas concentraciones dentro de las vesículas sinápticas. Además, sus receptores (R-glu) se encuentran ampliamente distribuidos a través del cerebro y médula espinal, teniendo importante participación sobre diferentes funciones neurológicas como en el aprendizaje, memoria, movimiento y sensibilidad. Además, participa en los mecanismos de plasticidad neuronal consolidando las conexiones sinápticas en el sistema nervioso (1). Cuando una excesiva cantidad de glu es liberado o la recaptación está comprometida, su concentración extracelular se eleva en forma significativa, favoreciendo los mecanismos de muerte neuronal.

Hace 35 años D.R. Lucas y J.P. Newhouse observaron que la administración sistémica de glu o asp en ratones recién nacidos ocasionaba degeneración de la retina. Posteriormente, las investigaciones de John W. Olney y colaboradores demostraron similar efecto en el núcleo arqueado del hipotálamo. El término "excitotoxicidad", acuñado por Olney, describe un mecanismo de daño neuronal que puede ser la vía final común de numerosas enfermedades neurológicas con diferente fisiopatología, teniendo como característica el causar de manera selectiva la muerte de neuronas, cuyo soma se encuentra en regiones con alta concentración de glu, pero respetando las células gliales vecinas (2). El mecanismo molecular de este tipo de daño neuronal parece estar mediada por el aumento del flujo de calcio hacia el interior de la neurona a través de canales iónicos dependientes de la activación de los R-glu (3). Desde este punto de vista, es importante conocer los

diferentes tipos de R-glu y los canales iónicos que estos últimos son capaces de activar tanto en forma directa como indirecta.

RECEPTORES PARA AMINOACIDOS EXCITATORIOS:

Dentro del SNC se reconocen dos principales subtipos de R-glu (4):

1. **IONOTROPICOS**, son receptores acoplados en forma directa a canales iónicos presentes en la membrana neuronal.
2. **METABOTROPICOS**, son receptores acoplados a una proteína G que modula segundos mensajeros, como fosfolipasa, que condicionan la aparición de trifosfato de inositol y nucleótidos cíclicos permitiendo la movilización de calcio desde reservorios intracelulares. Aunque estos receptores no tienen un papel directo en los efectos neurotóxicos del glu la activación de subtipos de estos receptores pueden potenciar o atenuar la neurotoxicidad.

Estudios sobre la fisiología y neurotoxicidad del glu han facilitado el descubrimiento de análogos del glu con distintas propiedades fisiológicas y neurotóxicas. La existencia de estos compuestos ha permitido dividir, específicamente, los receptores ionotrópicos en tres principales subtipos basados en sus agonistas específicos (figura 1):

- * N-metil-D-aspartato (NMDA).
- * o-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato (AMPA).
- * Acido kaínico (KA).

Aunque las evidencias experimentales sugieren que los tres subtipos de R-glu pueden desencadenar mecanismos de excitotoxicidad, el más implicado de los tres es el complejo del receptor NMDA (5). El potencial postsináptico producido por su activación es de inicio más lento y de duración más corta que los potenciales postsinápticos producidos por la activación de los otros receptores ionotrópicos. Además, se observan otras características, primero, los potenciales que genera son voltage dependientes; segundo, los canales iónicos que activan son aquellos que en condiciones normales se encuentran bloqueados por concentraciones normales de magnesio extracelular, este bloqueo es retirado cuando las neuronas se despolarizan, es decir cuando el potencial de membrana se hace relativamente positiva (6); y tercero, sobre este receptor se reconocen zonas de enlace para una amplia variedad de moduladores que incluyen el zinc, glicina y poliaminas. La estimulación del receptor NMDA activa canales que permiten el ingreso de calcio, sodio y potasio hacia el interior de la neurona; y su sobreestimulación es uno de los principales mecanismos de sobrecarga de calcio, que corresponde al inicio de una serie de eventos que llevan a la muerte

neuronal mediada por excitotoxinas (7).

Los receptores AMPA y KA están acoplados a canales iónicos permeables al sodio, pero poseen relativa permeabilidad para el calcio, por ello pueden contribuir al excesivo ingreso de calcio hacia el interior de la neurona. Además, la estimulación de estos R-glu también despolarizan la membrana neuronal activando canales de calcio voltage-dependientes permitiendo mayor ingreso de calcio. Una característica común de estos dos R-glu es que sus antagonistas no son selectivos entre ellos (8).

De esta forma, a la actualidad, se conoce que el aumento del calcio en el interior de la neurona es, primero, a través de dos tipos de canales (9), permitiendo la integración de diferentes informaciones hacia las neuronas postsinápticas, uno voltage-dependiente y otro, operado por agonistas como el glu; y segundo, por su liberación desde los reservorios intracelulares, sobre todo, a partir del retículo endoplásmico.

Se ha reportado que las neuronas poseen al menos cuatro tipos de canales de calcio voltage-dependiente (9,10), cada uno con propiedades y antagonistas específicos, designados como T (corriente Transitoria), L (corriente de Larga duración), N (No es L ni T) y P (presente en cel. de Purkinge y otras células). De estos el tipo de canal N puede ser uno que media el flujo de calcio presináptico, causando liberación del neurotransmisor glu. Aunque el receptor L no es el más frecuentemente encontrado en el cerebro su activación, en membranas postsinápticas, favorece el ingreso prolongado de calcio pudiendo contribuir al daño neuronal mediado por este.

La propiedad estos canales iónicos, sean activados por voltaje o por agonistas, es la protección porque de esta forma se necesitan dos "llaves" para abrir la "cerradura" del canal NMDA permeable al calcio. Esta seguridad permanece solo mientras el potencial de membrana se mantiene. Si la membrana neuronal se despolariza, p.e. cuando se altera la actividad de la Na-K-ATPasa, concentraciones normales de glu abrirían los canales dependientes del NMDA. Esto puede ser suficiente para iniciar la excitotoxicidad (11).

Estos conceptos nos explican la diferente vulnerabilidad de las neuronas al glu según los tipos de receptores y canales iónicos que posea p.e. neuronas con mayor número de receptores NMDA pueden ser más sensibles a los efectos dependientes del ingreso de calcio, incluyendo su movilización adicional a partir de depósitos intracelulares.

CALCIO INTRACELULAR Y NEUROTOXICIDAD

En tejidos excitables, el calcio participa como primer y segundo mensajero, además como regulador de diferentes reacciones metabólicas, sirviendo como transductor de

mensajes externos a respuestas celulares metabólicas apropiadas (9).

Aunque la excesiva concentración de calcio libre dentro de la neurona puede activar reacciones que alteran de forma irreversible el metabolismo celular y la función de estructuras celulares como la membrana, citoplasma y núcleo que en conjunto producen la muerte neuronal, el calcio solo no es suficiente para provocar estos eventos. Esto se ha demostrado al comparar el grado de daño neuronal causado por un mismo nivel elevado de calcio intracelular producido por diferentes mecanismos, siendo mayor cuando dicho aumento responde al estímulo de R-glu. Al parecer el modo de ingreso del calcio o su distribución intracelular son críticos.

Desde otro punto de vista, los mecanismos homeostáticos en respuesta a la sobrecarga de calcio, como la movilización hacia fuera de la célula o la disposición en reservas intracelulares, pueden también estar comprometidos, permitiendo una prolongada alta concentración del calcio dentro de la célula. Sin embargo, otro mensajero, aún por descubrir pudiera ser activado a consecuencia de la alta concentración de calcio y provocar la neurotoxicidad.

Como se mencionó en líneas anteriores, el calcio libre intracelular es importante para diferentes procesos metabólicos, pero en cantidades excesivas puede ocasionar la hiperactividad de estas reacciones normales, y así dañar neuronas. Cuando el calcio dentro de las neuronas alcanza un nivel patológicamente elevado, sobretodo por estimulación del receptor NMDA, ocasiona la pérdida del control de numerosas reacciones donde participan una serie de enzimas activadas por el calcio (figura 2) como proteincinasa C, fosfolipasas, proteasas, fosfatasa y óxido nítrico sintetasa, lo que condiciona alteraciones en la estructura de la membrana y del citoesqueleto neuronal, así como en la función de los receptores y canales iónicos (12).

Luego de activada la fosfolipasa A2 (figura 3), se generan el ácido araquidónico con sus metabolitos y el PAF. Este último aumenta el flujo de calcio, al parecer estimulando la liberación de glu. El ácido araquidónico al potenciar los cambios de voltaje a través de la membrana producidos por el estímulo del receptor NMDA e inhibir la recaptación del glu por astrocitos y neuronas, favorece el desarrollo de un círculo vicioso. Además, durante el metabolismo del ácido araquidónico se liberan radicales libres de oxígeno que tienen un efecto feedback positivo sobre la activación de la fosfolipasa A2. Esta demostrado también que la activación de la fosfolipasa A2 puede ocasionar cambios en la membrana neuronal, que no solo afectan la función de los propios R-glu, sino también la función de otros canales iónicos o transportadores. Además, existen evidencias que la repercusión de los tejidos aumenta el daño por aporte adicional de radicales libres en forma de aniones superóxidos (11,12,13). En casos de ELA familiar hay mutaciones del gen de la superóxido dismutasa.

enzima que degrada el ion superóxido, el que se acumula en estos pacientes en respuesta a la estimulación por glu.

La activación de proteasas, como las calpainas I y II, pueden ocasionar el desensamblaje del citoesqueleto neuronal. Además, la activación de las calpainas también cataliza la conversión enzimática de la xantina deshidrogenasa a xantina oxidasa, el catabolismo de las bases purínicas por la xantina oxidasa liberan también iones superóxidos (14). Esta reacción puede verse favorecida porque los agonistas del NMDA ocasionan depleción del ATP. Asimismo, al aumentar en forma simultánea el ácido láctico, el medio ácido que se condiciona favorece la liberación de las reservas celulares de Fe^{2+} , que promueve reacciones para producir mayor cantidad de radicales libres.

Aún a bajas concentraciones, el ion superóxido participa en reacciones que forman productos tóxicos para las neuronas. Una de estas reacciones implica la participación del óxido nítrico (NO), formado en las neuronas por la enzima NO sintetasa. Esta enzima es activada por el ingreso de calcio a la neurona (figura 2). Cuando el receptor NMDA es excesivamente estimulado, el ion superóxido y NO se producen en altas cantidades. Bajo estas condiciones ambas moléculas pueden reaccionar y formar el anión peroxinitrito, sustancia muy tóxica que provoca la muerte neuronal (15).

En cambio, NO^* (* significa un electrón libre) puede ser cambiado a un estado químico, con acción contraria, que protege a la neurona de la sobrestimulación del receptor NMDA. Este estado es dependiente del retiro o adición de un electrón al NO^* , la cual depende de la ausencia o presencia de un donador de electrones, como el ascorbato o el aminoácido cisteína (11,15). Por ejemplo, con un electrón menos, el NO pasa a ser el ión nitrosonium (NO^+) que se acopla a un sitio de enlace regulador sobre el receptor NMDA (figura 1). Este acoplamiento produce disminución en la actividad del receptor NMDA. Por lo tanto, según su estado químico el NO puede favorecer la destrucción o protección de las neuronas. Este hallazgo ha permitido alcances terapéuticos a partir de análogos del nitrosonium, como la nitroglicerina.

Finalmente, el calcio elevado también puede activar endonucleasas que al inicio causan condensación de la cromatina nuclear y luego fragmentación del DNA, un proceso patológico conocido como apoptosis, que altera no solo las funciones del núcleo celular sino también a la mitocondria, bloqueando la fosforilación oxidativa y, por lo tanto, la producción de ATP (figura 2) (3). Los radicales libres, formados por otras vías, también pueden contribuir a la fragmentación del DNA.

Así, luego de la excesiva estimulación de los R-glu, principalmente ionotrópicos, son dos los mayores procesos que interactúan para causar el daño neuronal, primero, el excesivo

flujo de calcio hacia el interior de la célula y segundo, la acumulación de radicales libres que producen la peroxidación lipídica de la membrana (2.13).

PATOGENESIS DE EXCITOTOXICIDAD

Mecanismos de acumulación anormal de glutamato

El primer signo de toxicidad por exposición al glu. que se desarrolla después de algunos minutos, es el balonamiento neuronal. Esta respuesta dependiente del excesivo ingreso de iones sodio y cloro, junto con agua, no necesariamente produce la muerte neuronal. La demostración es que esta toxicidad aguda puede prevenirse con la remoción de sodio o cloro del extracelular, pero esto no protege a las neuronas de los efectos tardíos de la toxicidad al glu. Las neuronas mueren luego de muchas horas de exposición, y el daño irreversible depende, al menos parcialmente, del excesivo calcio intracelular al parecer como respuesta a su incrementado flujo hacia la neurona por alguno de los mecanismos ya referidos.

La mayor concentración de glu en el cerebro se encuentra a nivel intracelular, debido a la actividad de sus transportadores, que aproximadamente llega a ser 10 mM/L. A diferencia, la concentración extracelular de glu en cerebro es aproximadamente 0.6 μ M/L. Se describe notable daño excitotóxico sobre las neuronas corticales o hipocámpales cuando la concentración extracelular de glu alcanza 2 a 5 μ M/L (4).

Considerando las altas concentraciones de glu y de sus receptores en el SNC, no es de extrañar que exista un elevado potencial excitotóxico dentro de nuestro cerebro. Sin embargo, la concentración del glu en el espacio sináptico no sobrepasa niveles tóxicos por su rápida recaptación e inactivación por las neuronas y glía. Pero, es evidente que cambios en el metabolismo o fisiología del glu tienen el potencial de alterar este equilibrio y ocasionar el daño neuronal excitotóxico.

Los posibles mecanismos que condicionan un acúmulo de glu que pueda provocar excitotoxicidad se resumen en la figura 4.

Transporte de Glutamato

El glu y asp son recaptados desde el extracelular por los astrocitos y neuronas a través de transportadores de alta afinidad, sodio-dependientes, recientemente clonados (16, 17). Este sistema de recaptación de glu usa energía derivada del gradiente de sodio presente en la membrana celular movilizándolo el glu de una zona de concentración micromolar, en el extracelular, hacia una zona de concentración milimolar, dentro de la célula. Así, cualquier alteración en la célula que impida mantener un gradiente de sodio podría afectar estos

sistemas de recaptación de glu (figura 4).

Los transportadores de glu pueden potencialmente ser un mecanismo de acúmulo extracelular de glu, debido a que existen estudios donde demuestran que el sentido de su transporte puede invertirse bajo ciertas condiciones, como ante la presencia de altas concentraciones de potasio (18). Este mecanismo puede contribuir a incrementar los niveles de glu extracelular en casos de isquemia y anoxia, y potenciar la neurotoxicidad.

El glu así como otros aminoácidos pueden también ser liberados hacia el extracelular como consecuencia del balonamiento de astrocitos. Aunque el tipo de transportador no ha sido bien identificado, este puede ser bloqueado por furosemida u otros agentes similares. Cuando el metabolismo energético celular se compromete debido a depleción de ATP, menor actividad de la Na-K-ATPasa puede producir el balonamiento suficiente como para provocar la liberación de glu por este transportador. De manera similar, la hiponatremia puede producir balonamiento neuronal y liberación de glu.

Liberación de Glutamato de las Vesículas

Otra posible fuente del exceso de glu extracelular es su anormal liberación a partir de las vesículas neuronales (figura 5). El sistema normal de neurotransmisión excitatoria parece tener como una característica el poseer un mecanismo de feedback positivo para la liberación de glu desde las vesículas sinápticas (5,7,13). Esto se ha demostrado en el fenómeno de potenciación de largo tiempo, donde la cantidad de glu liberado desde las sinapsis excitatorias aumenta luego de una intensa estimulación de estas sinapsis. Esta particularidad es la base para el entendimiento del uso de antagonistas del receptor NMDA luego de la ECV. De esta forma, se ha demostrado que tanto la hipotermia (entre 31°C a 34°C) como la toxina del tétanos previenen la excitotoxicidad causada por hipoxia o hipoglicemia, esto apoya la hipótesis que la liberación de glu desde las vesículas juega un rol importante en la isquemia, considerando que esta toxina inhibe la liberación de vesículas presinápticas (19).

Además, la excitotoxicidad posee la propiedad de autopropagación, demostrado en base a que la sobrevivencia neuronal pueden aumentarse por antagonistas de receptores NMDA luego de una breve exposición de las neuronas al glu. Esta observación ha originado la esperanza que en pacientes con ECV, la intervención terapéutica podría limitar el daño, por interferencia de la propiedad de autopropagación de excitotoxicidad.

Daño y Liberación de Glutamato

La consecuencia directa del exceso de glu extracelular es la muerte neuronal. Si cada

celula contiene 10 mM/L, entonces la muerte de solo una de ellas pone en alto riesgo a sus vecinas, esto podría explicar la propiedad de autopropagación de excitotoxicidad.

Muchos mecanismos explican el exceso de glu extracelular, aún en un simple desorden como la isquemia (figura 6). El déficit de energía podría ocasionar acumulación de glu ya sea por compromiso de su recaptación, mediado por transportadores del glu, o por inversión de la dirección de estos transportadores. Con la liberación de glu desde las neuronas dañadas, y el exceso de su liberación desde las neuronas vecinas intactas, el proceso podría entonces propagarse por si mismo, extendiéndose el área de daño neuronal (12,17,20).

Rol de Falla de Energía en el Daño Neuronal

La privación de oxígeno y glucosa, p.e. en isquemia, disminuye la producción de fosfatos de alta energía ocasionando déficit energético. Sin embargo, la escasez de energía por si misma no es particularmente tóxica para las neuronas. Lo que lo hace neurotóxico es la activación de mecanismos dependientes del R-glu. Si estos mecanismos son bloqueados por antagonistas del R-glu, las neuronas pueden tolerar un periodo de privación tanto de oxígeno como de sustrato metabólico.

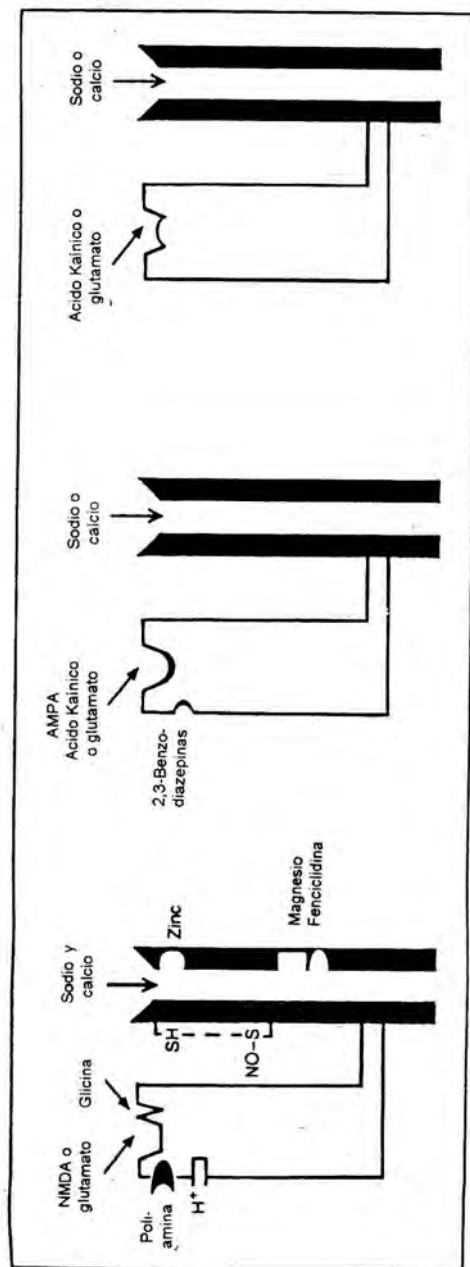
La falta de energía produce acumulación de glu a nivel extracelular debido a una falla o inversión del flujo de los transportadores de glu ocasionado por déficit en la actividad de la Na-K-ATPasa y por lo tanto aumento del sodio en el intracelular. Además el mismo cambio en la actividad de la Na-K-ATPasa ocasionaría despolarización de la membrana y en consecuencia liberación sináptica del glu (2).

Un destino del glu extracelular es su ingreso al ciclo glutamato-glutamina (figura 4), por el que los astrocitos toman el glu, convirtiendolo a glutamina por acción de la glutamina sintetasa, una enzima ATP-dependiente, que lo libera para ser luego captada por las neuronas. Las neuronas reconvierten la glutamina a glu por acción de la glutaminasa. Aunque la glutamina no sería la fuente principal del glu, la interrupción de este ciclo por inhibidores de glutamina sintetasa reducen la cantidad del glu liberado. Así, la conversión de glu a glutamina en los astrocitos puede ser impedido por déficit energético y por depleción intracelular de ATP, acumulando glu en el interior de la neurona. A alguna concentración del glu intracelular la capacidad del transportador de glu hacia el interior se saturaría, y el glu extracelular aumentaría (17).

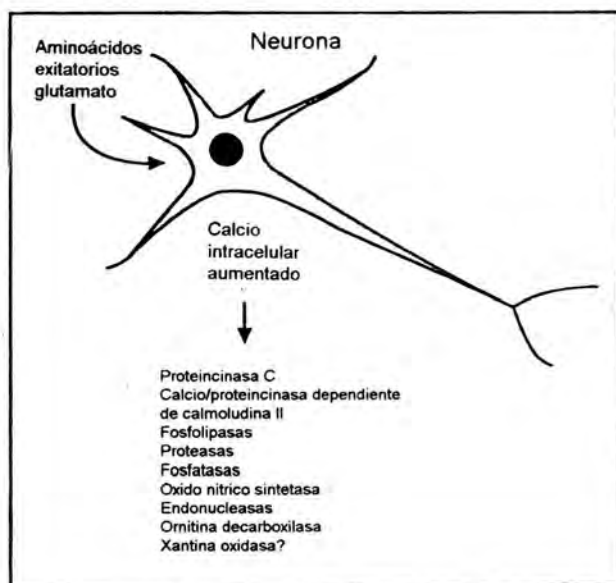
En resumen debido a que la neurotoxicidad por aminoácidos excitatorios ha sido implicada en diferentes enfermedades neurológicas tanto agudas como crónicas, es interesante especular que podría jugar un rol importante en el inicio del daño neuronal agudo, así como mediar un componente tardío de daño neuronal.

EXCITOTOXICIDAD Y ENFERMEDAD NEUROLÓGICA

TIPO DE RECEPTORES IONOTÓPICOS PARA AMINOÁCIDOS EXCITADORES



CONSECUENCIAS FISIOPATOLOGICAS DE LA ACTIVACION DE SISTEMAS ENZIMATICOS CELULARES POR INCREMENTO DEL CALCIO INTRACELULAR



Tomado de: Curr Opin Neurobiol 1991; 4 : 548 - 554

GRAFICO 2

PROCESOS MEDIADOS POR RECEPTORES DE GLUTAMATO

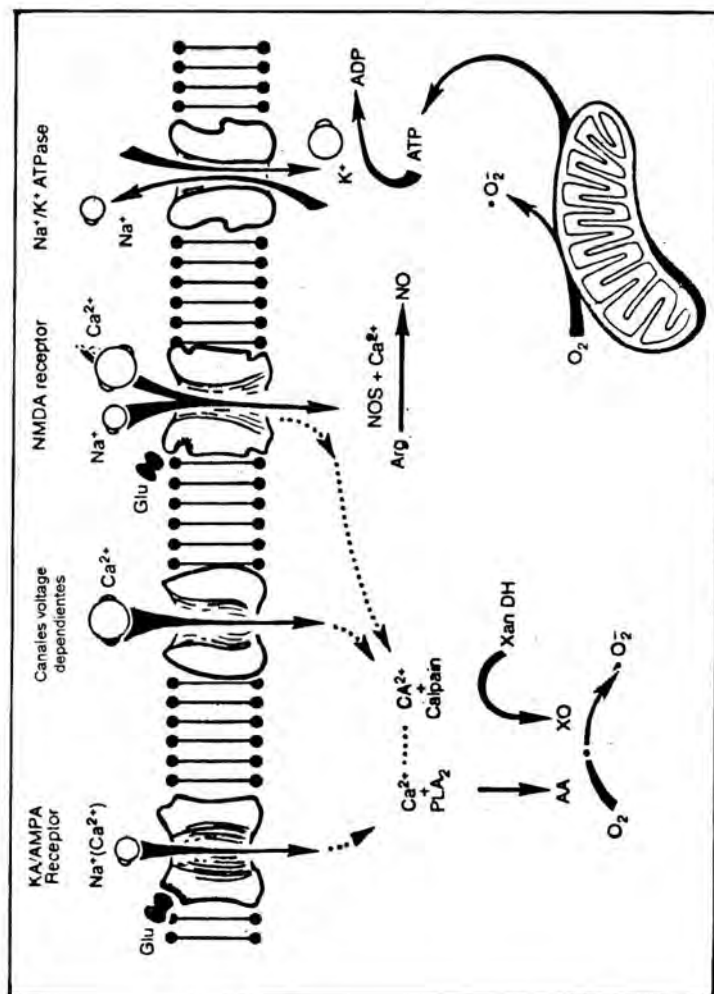
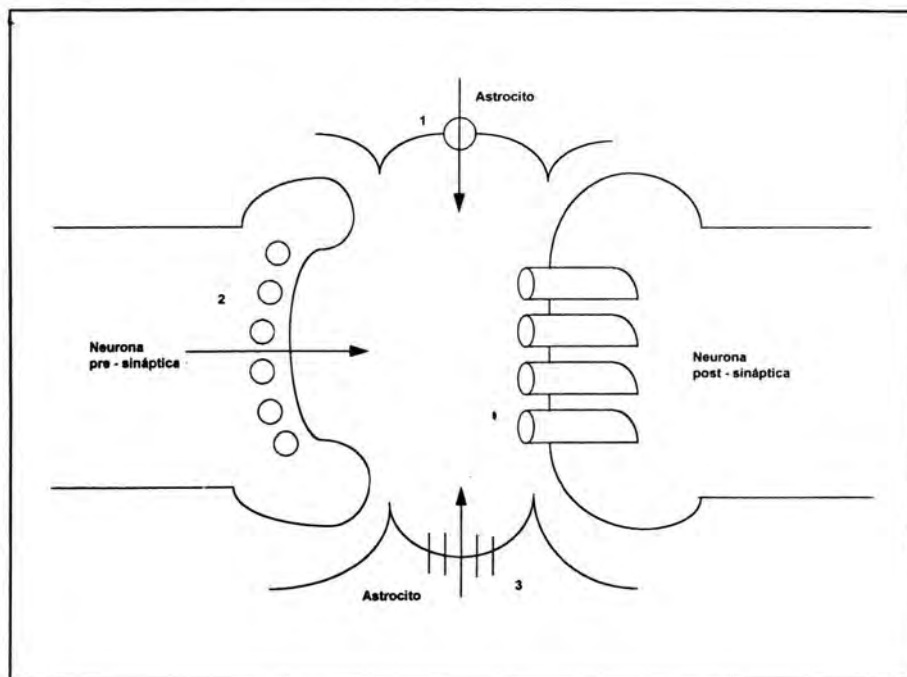


GRAFICO 3

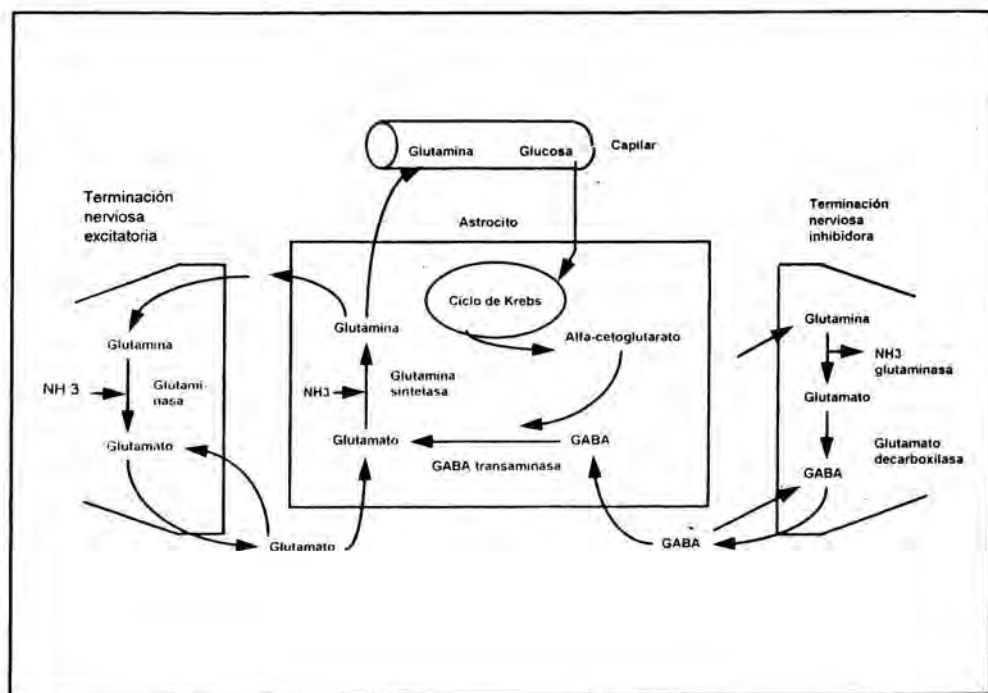
MECANISMO DE ACUMULACION PATOLOGICA DE GLUTAMATO



Modif. Curr Opin Neurobio 1992; 2: 270-274

GRAFICO 4

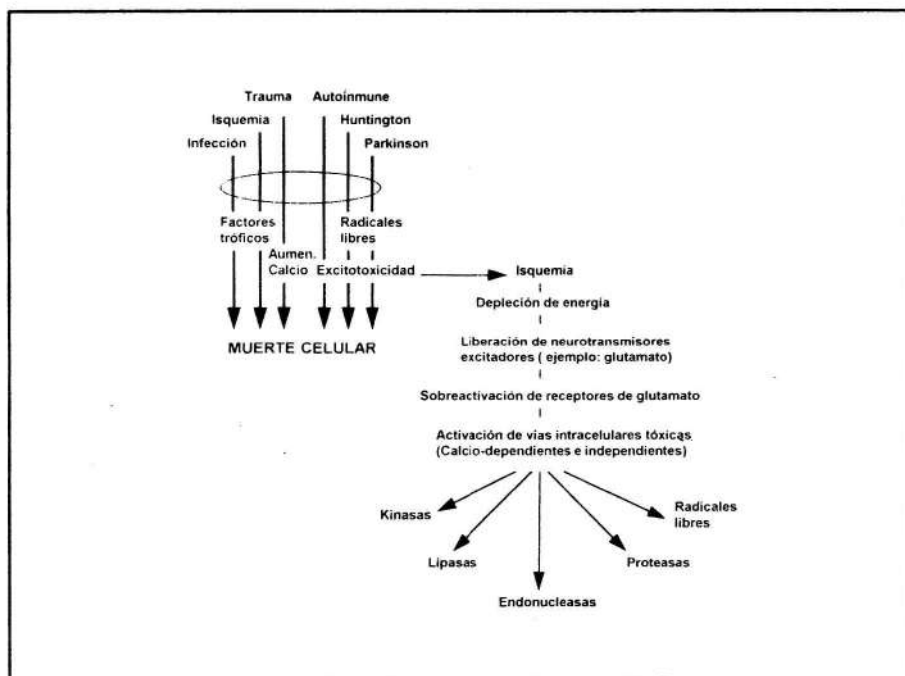
PARTICIPACION DEL ASTROCITO Y NEURONAS EN EL CICLO GLUTAMATO - GLUTAMINA



Tomado de: Medecine/Sciences 1991; 7: 799-804

GRAFICO 5

MECANISMOS DE LESION DEL SISTEMA NERVIOSO



Tomado de: Ann Neurol 1994; 35: S17-S21

GRAFICO 6

Bibliografia

1. Albin RL, Greenamyre JT. Alternative excitotoxic hypotheses. *Neurology* 1992; 42: 733-738.
2. Jahr CE, Lester RAJ. Synaptic excitation mediated by glutamate-gated ion channels. *Curr Opin Neurobiol* 1992; 2: 270-274.
3. Siesjö BK. Calcium in the Brain under Physiological and Pathological Conditions. *Eur Neurol* 1990; 30(suppl 2): 3-9.
4. Nakanishi S. Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science* 1992; 258: 597-603.
5. Shaw PJ. Excitatory amino acid neurotransmissions, excitotoxicity and excitotoxins. *Curr Opin Neurobiol* 1992; 5: 383-390.
6. Goldman RS, Finkbeiner SM. Therapeutic use of magnesium sulfate in selected cases of cerebral ischemia and seizure. *N Engl J Med* 1988; 319: 1224-1225.
7. Mc Geer EG. Excitatory amino acid neurotransmission and its disorders. *Curr Opin Neurobiol* 1991; 4: 548-554.
8. Miller RJ. The revenge of the kainate receptor. *TINS* 1991; 14: 477-479.
9. Rasmussen H. The calcium messenger system. *N Engl J Med* 1986; 314: 1094-1101.
10. Snutch TP, Reiner PB. Ca^{2+} channels: diversity of form and function. *Curr Opin Neurobiol* 1992; 2: 247-253.
11. Lafon-Cazal M, Pietri S, Culcasi M, Bockaert J. NMDA-dependent superoxide production and neurotoxicity. *Nature* 1993; 364: 535-537.
12. Dugan LL, Choi DW. Excitotoxicity, free radicals, and cell membrane changes. *Ann Neurol* 1994; 35: S17-S21.
13. Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative Stress, Glutamate, and Neurodegenerative Disorders. *Science* 1993; 262: 689-695.

14. Lipton SA, Choi YB, Pan ZH et al. A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature* 1993; 364: 626-632.
15. Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *TINS* 1991; 14: 60-67.
16. Kanai Y, Hediger MA. Primary structure and functional characterization of a high-affinity glutamate transporter. *Nature* 1992; 360: 467-471.
17. Tardy M. Astrocyte et homéostasie. *Médecine/Sciences* 1991; 7: 799-804.
18. Szatkowski M, Barbour B, Attwell D. Non-vesicular release of glutamate from glial cells by reversed electrogenic glutamate uptake. *Nature* 1990; 348: 443-446.
19. Monyer H, Giffard RG, Hartley DM, Dugan LL, Goldberg MP, Choi DW. Oxygen or glucose deprivation-induced neuronal injury in cortical cell cultures is reduced by tetanus toxin. *Neuron* 1992; 8: 967-973.
20. Dusart I, Marty S, Peschanski M. Réponses gliales et vasculaires à la mort neuronale d'origine excitotoxique. *Médecine/Sciences* 1991; 7: 790-798.

USOS CLINICOS DE LA ULTRASONOGRAFIA

DOPPLER TRANSCRANEAL

Dra. Ana María Valencia

En 1965 Miyazaki y Kato fueron los primeros que reportaron el uso del ultrasonido Doppler para evaluación de vasos cerebrales extracraneales, esta técnica tuvo un gran desarrollo pero no fué aplicada para los vasos intracraneales hasta antes de 1982. En este tiempo Aaslid desarrolló el Doppler Transcraneal con una emisión de pulso de sonido correspondiente a 2MHz que puede cuidadosamente penetrar el cráneo y medir las velocidades del flujo sanguíneo cerebral en los vasos de la base que corresponde al Polígono de Willis.

Con la introducción del Doppler Transcraneal, viene la posibilidad de tener un récord para las mediciones de la velocidad sanguínea cerebral directamente, también el Doppler Transcraneal es un importante método no invasivo para evaluar la hemodinámica cerebral y para la evaluación de enfermedad cerebro vascular. Lamentablemente aún no es clara la relación que existe actualmente entre flujo sanguíneo cerebral y velocidad de flujo con Doppler Transcraneal, pero esta limitación no es importante porque los cambios de velocidad de flujo sanguíneo cerebral, refleja cambios relativos dentro del flujo sanguíneo regional.

En suma este método es de carácter no invasivo, de bajo costo y ofrece ventajas decisivas, como cambios del flujo cerebral pueden ser medidos objetivamente e inmediatamente. Estos factores hacen muy atractiva la monitorización particularmente en pacientes neuroquirúrgicos, cirugía vascular, cardíaca y procedimientos cerebrovasculares. Durante la cirugía de este tipo la información acerca del estado del flujo sanguíneo cerebral permite el ajuste que puede ayudar a reducir la incidencia de complicaciones post-operatorias cerebrales. También permite la evaluación de la fisiopatología de la circulación cerebral en casos de ataques agudos.

La Ultrasonografía Doppler Transcraneal es un nuevo método de evaluación en pacientes con enfermedad cerebrovascular, que nos va a permitir el examen de los vasos intracraneales previa evaluación por angiografía. Los datos obtenidos por Doppler transcraneal reflejan la fisiología de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral, la dirección

del flujo sanguíneo cerebral y la pulsatibilidad. Asumiendo que el diámetro del vaso permanece constante, el incremento de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral, indica disminución del lumen arterial o incremento del flujo por efecto de circulación colateral. Los resultados basados en los valores obtenidos de Doppler Transcraneal deben estar relacionados con el estado clínico del paciente, con la evolución de la enfermedad, con los resultados del flujo sanguíneo, con estudios de Doppler extracraneal o angiografía.

Doppler Transcraneal es una guía en la decisión y en la selección de la terapia apropiada para prevenir o minimizar los efectos del ataque en algunos casos.

VALORACION DEL DOPPLER TRANSCRANEAL

Para determinar la acusiodad del Doppler Transcraneal se tuvo que hacer estudios comparativos con otras modalidades que evaluaban la vasculatura intracraneal, se utilizo la angiografía digital por sustracción que es hoy en día la modalidad de examen que mas fidedignamente nos mostrara la imagen de la vasculatura intracraneal.

Asi Rigelstein el al. reporto que Doppler Transcraneal tenía una sensibilidad y una especificidad del 87,5%, en lo que correspondía a la Circulación Carotidea.

Recientemente se han hecho estudios en el Sistema Vertebro- Basilar obteniéndose los siguientes resultados, se halló una especificidad del 86% y una sensibilidad del 75% al 79%. La mayor dificultad concerniente al sistema vertebro basilar fue la isonación de la arteria Basilar en su parte media y distal, problema técnico que no es de importancia con una buena instrumentación.

EL EFECTO DOPPLER

El efecto doppler es un cambio dentro de las frecuencias de las eco señales que ocurren siempre y cuando existe un relativo movimiento entre la fuente del sonido y el reflector.

Consideraremos una fuente de sonido estacionario que va ha producir una onda ultrasónica cuya frecuencia será F_o . Esta onda hace incidencia sobre un reflector que se encuentra en movimiento hacia la fuente del sonido con una determinada velocidad v . La frecuencia de reflexión de la eco señal F_r , es mucho mayor que F_o . La frecuencia del cambio del Doppler esta definida en este caso como la diferencia entre la frecuencia recibida y la frecuencia transmitida y esta relacionada con la velocidad del reflector v y se representa

con la siguiente ecuación:

$$FD = Fr - Fo = \frac{2Fo \cdot v}{c}$$

donde c es la velocidad del sonido en el medio.

Esta ecuación expresa la importancia del factor que es el cambio de la frecuencia Doppler FD, la cual es proporcional a la velocidad del reflector. Si la dirección del movimiento es hacia donde la fuente de sonido entonces Fr es mucho mayor que Fo, pero si el movimiento es fuera de la fuente del sonido entonces Fr es mucho menor que Fo y el cambio de frecuencia doppler es entonces negativa.

OBTENCION DE LA SEÑAL DOPPLER EN LA SANGRE

El equipo de ultrasonido Doppler puede ser empleado para detectar el movimiento de estructuras relativamente largas, como son las válvulas cardiacas y las paredes del corazon de un feto. Este equipo es también comunmente usado para detectar y evaluar las características del flujo sanguíneo en las arterias y las venas.

La fuente del sonido o el transductor ultrasónico se pone en contacto con la superficie externa de la piel y la onda ultrasónica es emitida directamente al vaso que se desee estudiar. La fuente de las eco señales son las células rojas de la sangre que se encuentran fluyendo en el vaso. El efecto Doppler en esta situación esta dada por la siguiente ecuación:

$$FD = \frac{(2Fo \cdot v) \cos \theta}{c}$$

La diferencia de esta ecuación en comparación con la ecuación anterior es la presencia del $\cos \theta$, en donde θ es llamado ángulo doppler. Si el ángulo es hacia el transductor, podría ser 0, si lo remplazamos en la ecuación anterior entonces el $\cos \theta$ seria 1 y se podria simplificar como la expresion de la primera ecuación. Para la onda de sonido que incide en el otro ángulo que no sea $\theta = 0$, entonces la frecuencia de cambio del Doppler se reduce de acuerdo al termino $\cos \theta$. Si la onda incide perpendicularmente, $\theta = 90^\circ$ y su $\cos = 0$, entonces no será detectado el cambio Doppler. En la práctica la onda del transductor tiene que estar usualmente orientada para hacer una angulación de 30 a 60 grados con el lumen arterial.

TECNICAS DEL EXAMEN DE DOPPLER TRANSCRANEAL

Dos prerequisites antes de desarrollar el examen de Doppler Transcraneal, conocer el estado de las arterias extracraneales completamente y dar al paciente la mayor comodidad y reposo para evitar una mayor fluctuación de PCO₂ y artefactos de movimiento.

La transmisión de la onda ultrasónica a través del cráneo es significativamente un problema que ha sido extensamente estudiado. La transmisión depende de la estructura del cráneo el cual tiene tres capas óseas. Cada capa influye en la transmisión del ultrasonido en los diferentes caminos que sigue. La capa media (diploe) tiene mas efecto significativo en términos de atenuación y de esparcir la onda de sonido. La capa externa e interna es generalmente causa de refracción del sonido.

VENTANAS ACUSTICAS

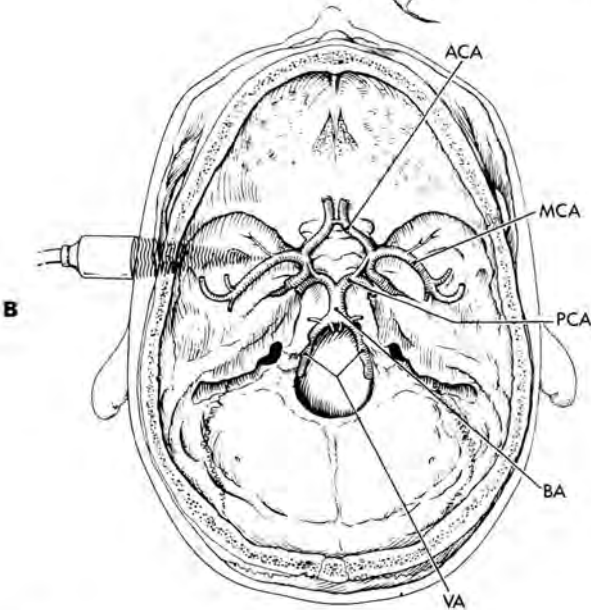
Se utilizan cuatro diferentes ventanas para la isonación de las arterias intracraneales:

- 1.- Transtemporal
- 2.- Transorbitaria
- 3.- Suboccipital
- 4.- Submandibular

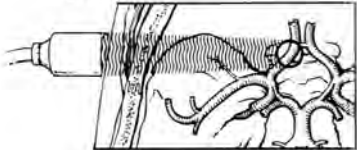
Ventana Transtemporal:

Se encuentra sobre el arco zigomático y anterior al oído. Esta región corresponde a la porción escamosa del hueso temporal. Permite la isonación de las siguientes arterias:

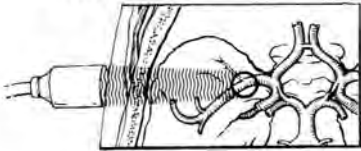
Arteria	Profundidad	Velocidad	SD
C.Media	50 mm	65cm/seg +/-15	
C.Anterior	70 mm	40cm/seg +/-10	
C.Posterior	65 mm	40cm/seg +/-10	



a. ACA at a depth of insonation of 70 mm



b. MCA at a depth of insonation of 50 mm



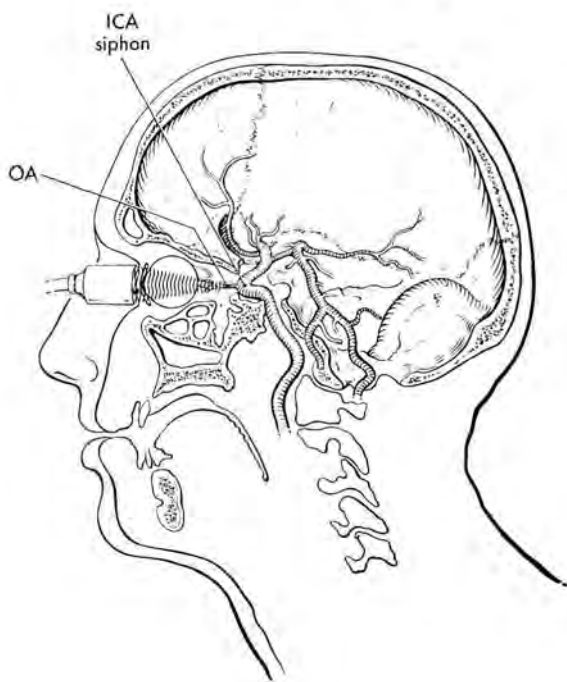
c. PCA at a depth of insonation of 65 mm



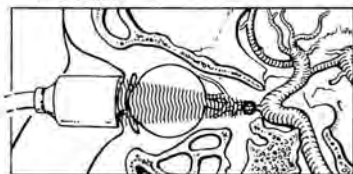
Ventana Transorbital : :

Nos permite la isonación de las siguientes arterias:

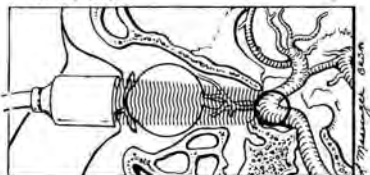
Arteria	Profundidad	Velocidad
Oftálmica	50 mm	20cm/secg +/- 10
C.Interna	65 mm	55cm/secg +/- 15



a. OA at a depth of insonation of 50 mm



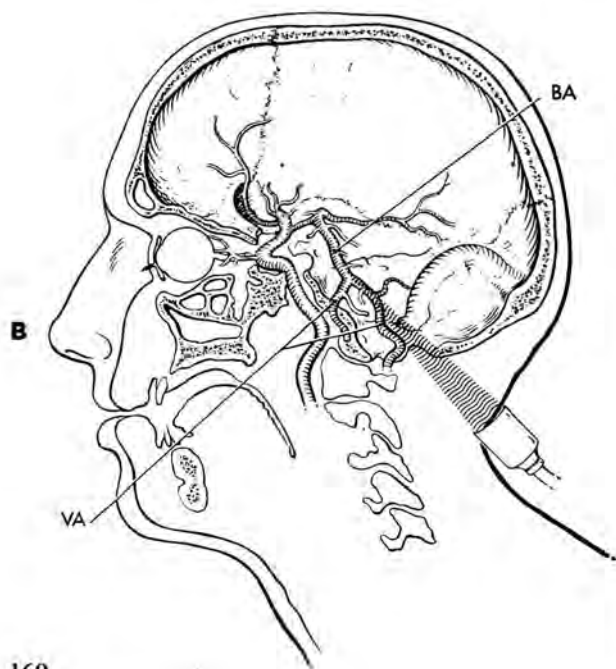
b. ICA siphon at a depth of insonation of 65 mm



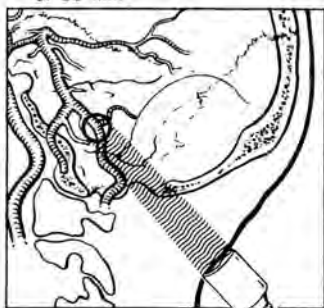
Ventana Suboccipital :

La onda de ultrasonido ingresa a través del atlas y de la base del cerebro, aquí se produce la isonación intracraneal de las arterias vertebrales y basilar

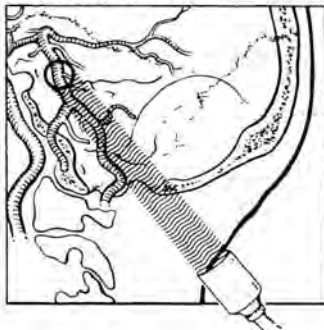
Arteria	Profundidad	Velocidad
Vertebral	65 mm	40cm/seg +/- 10
Basilar	100mm	40cm/seg +/- 10



a. VA at a depth of insonation of 65 mm

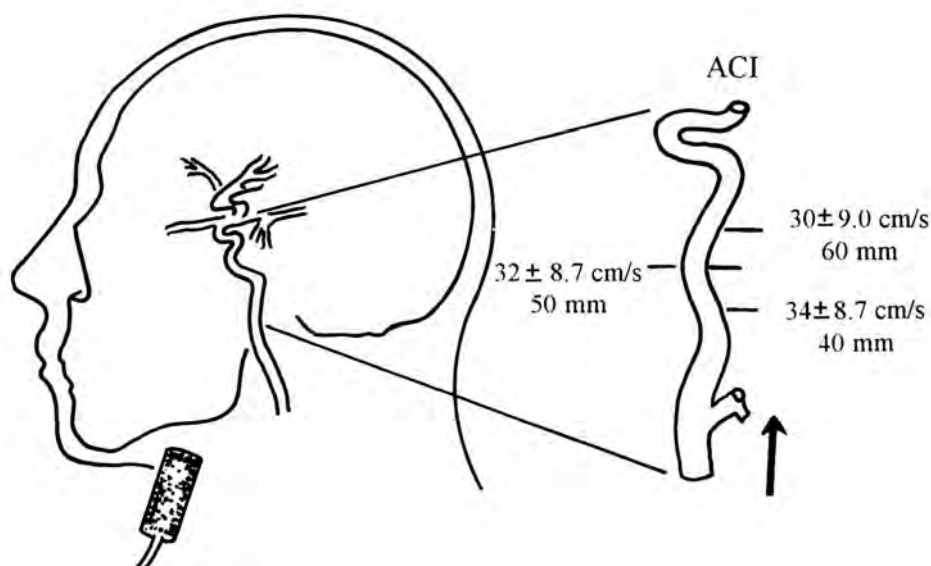


b. BA at a depth of insonation of 100 mm



Ventana Submandibular :

Se encuentra en la región retromandibular y mas distal de las partes extradurales de la arteria carótida interna la cual así puede ser evaluada. Este examen particular se utiliza para complementar el estudio extracraneal, sobre todo en la detección de la disección de carótida y de la oclusión crónica de arteria carótida interna con abundante circulación colateral através de la arteria carótida externa.



USOS DEL DOPPLER TRANSCRANEAL

Hemorragia Subaracnoidea :

La ultrasonografía doppler tiene una alta especificidad para el vasoespasmo cerebral pero poca sensibilidad. El promedio de las velocidades oscila entre 120 a 155 cm/seg o picos sistólicos mayores de 230 cm/seg, correlacionados con la angiografía y la clínica, en donde se apreciaba el vasoespasmo de la arteria cerebral media. En la arteria cerebral anterior también puede ocurrir vasoespasmo pero el diagnóstico es menos acucioso en caso de esta entidad. En cambio es altamente específico en el vasoespasmo de ambas arterias vertebrales y la arteria basilar, pero mucho mas sensible en la arteria basilar.

El incremento de las velocidades hallados en los estudios de doppler transcraneal después de la hemorragia subaracnoidea indica vasoespasmo, hay que tener en cuenta que no todos los pacientes con vasoespasmo desarrollan sintomatología. El incremento de las velocidades preceden las anormalidades de la perfusión y al desarrollo de síntomas clínicos.

Monitorización.-

El vasoespasmo típico ocurre entre 4 y el día 14 después de la hemorragia subaracnoidea, el incremento rápido de las velocidades presagian el déficit neurológico severo, pero en algunos pacientes se incrementan en forma gradual. Pacientes con pequeñas o moderada elevación de la velocidad probablemente no desarrollarán síntomas de déficit por isquemia. Si persiste el deterioro del paciente entonces se deberá a otra causa.

	velocidad cm/seg	ratio mm
Moderado	> 120 <240	3-5.9
Severo	>240	> 6

Estenosis y Oclusión Intracraneal :

La ultrasonografía doppler nos va ha permitir la identificación de las vías colaterales en pacientes con eventos de isquemia y de enfermedad oclusiva extracraneal de la arteria carótida. Estenosis del tronco de la arteria cerebral media cerebral anterior , cerebral posterior y de la arteria carótida interna en su porción intracraneal, muestra incremento

de las velocidades en el segmento focal correspondiente con disminución de las velocidades alrededor del área de estenosis.

Ausencia de señales de la cerebral media o de la carótida interna sugiere oclusión, pero teniendo la certeza que la ventana a utilizar sea realmente adecuada.

Estenosis u oclusión de arteria cerebral anterior y cerebral posterior es menos detectable. Existe una alta sensibilidad y especificidad para cerebral media y carótida interna ya sea en estenosis u oclusión.

También se utiliza como evaluación inicial no invasiva en pacientes con TIA o con ataque en menor grado.

Doppler Transcraneal nos permitirá conocer la circulación colateral del Polígono de Willis lo que será de mucha importancia para cuando se tome la decisión del tratamiento dependiendo de la adecuada perfusión hemisférica y el potencial del flujo colateral.

Otras Aplicaciones :

Posterior a endarterectomía, si al monitoreo del paciente observamos que existe una baja de velocidad en forma brusca entonces nos sugiere que estamos frente a una reoclusión temprana lo que nos va a permitir la reintervención. Si por el contrario nos encontramos frente a un aumento de la velocidad, entonces estaremos frente a un síndrome de hiperperfusión que ocasionalmente ocurre en los primeros días después de realizada la endarterectomía y se caracteriza por cefalea intensa, náusea y raramente hemorragia intracerebral.

Pequeñas y breves señales de alta intensidad en el espectro del Doppler nos indica microembolia en la arteria cerebral media, sobre todo con pacientes portadores de infartos recientes o cirugía cardíaca.

Se utiliza para la monitorización intraoperatoria en cirugía cardíaca.

Para la evaluación de síncope y poder diferenciar si se trata de la forma central, vasodepresora o vasovagal.

CONCLUSIONES

Ultrasonografía Doppler es una nueva técnica que nos permite medir los parámetros fisiológicos del flujo sanguíneo cerebral.

Es un método no invasivo y libre de todo riesgo

Según la Academia Americana de Neurología ha declarado a esta técnica como un método para hallar:

- 1.- Detección de Estenosis en los vasos intracraneales de la base del cerebro.
- 2.- Evaluación de patrones y de extensión de circulación colateral en pacientes con estenosis u oclusión conocida.
- 3.- Evaluación y hallazgo de vasoconstricción de cualquier causa.
- 4.- Determinación de Malformaciones arterio venosas y evaluación de las arterias que las irrigan y del patrón de flujo.
- 5.- Evaluación de pacientes en los cuales se sospecha muerte cerebral.

NEUROPATIA DIABETICA

Dra. Isabel Tagle

La diabetes mellitus es un síndrome clínico que resulta de la secreción deficiente de insulina absoluta o relativa.

El síndrome se caracteriza por profundas alteraciones en el metabolismo intermedio que afectan a proteínas, lípidos y carbohidratos.

Entre las manifestaciones crónicas más importantes están las que resultan del daño de los nervios (neuropatía), de los vasos sanguíneos microangiopatía (riñones, retina) y los que son consecuencia de un proceso aterogénico acelerado (macroangiopatía).

La diabetes mellitus genera daño circulatorio sistémica desde el momento de su inicio y se pueden observar lesiones histológicas en diversos tejidos a los 5 años de evolución de la enfermedad, las que se manifiestan clínicamente alrededor de los 10 años en particular en diabéticos crónicamente mal controlados.

DEFINICION:

Es la más polimorfa, heterogénea y menos sistematizada de las complicaciones crónica de la diabetes.

Definirla es muy difícil pues para algunos neurólogos, las parestesias menores en los pies, constituyen la neuropatía, para otros, criterios más rígidos, deben ser establecidos, como un enlentecimiento en la Velocidad de Conducción Nerviosa.

Basado en esto, la Conferencia de Neuropatía Diabética de San Antonio recomienda obtener al menos una medición de cada una de las siguientes categorías para definir y clasificar la Neuropatía Diabética:

- a) Síntomas clínicos
- b) Examen clínico
- c) Estudios electrofisiológicos
- d) Pruebas sensitivas cuantitativas

ESCALA DE PROCESOS NEUROPATICOS (DYCK)

Por ello se ha desarrollado la siguiente escala por DYCK la que ha sido aceptada y recomendada.

* Estadio 0 (No Neuropatía)

- No síntomas y
- Menos de dos anormalidades en las pruebas
 - . Conducción nerviosa
 - . Examen neurológico
 - . Prueba cuantitativamente de la fuerza muscular
 - . Umbral vibratorio
 - . Sensación de enfriamiento o calentura
 - . Función autonómica

Estadio 1 (Neuropatía Asintomático)

- No síntomas
- Dos o más anormalidades en las pruebas funcionales.

Estadio 2

- Síntomas de grado leve
- Dos o más anormalidades funcionales.

Estadio 3 (Neuropatía Incapacitante)

- Síntomas de grado moderado, discapacitantes
- Dos o más anormalidades

DEFINICION: (Aceptada)

Es un desorden clínico o subclínico demostrable de partes somáticas o autonómica del Sistema Nervioso Periférico que ocurre en el fondo de una Diabetes Mellitus. Debido a que la diabetes es un desorden común y puede coincidir con otras condiciones que causan neuropatía, la asociación de síntomas neuropáticos con diabetes mellitus no es suficiente para un diagnóstico de Neuropatía Diabética y otras causas deben excluirse.

EPIDEMIOLOGIA:

- 1) Es un problema médico extremadamente común debido a la alta frecuencia de diabetes.

- 2) Usualmente las manifestaciones no son reveladas al momento del diagnóstico de la Diabetes y puede tomar años desarrollarse.
- 3) La prevalencia se incrementa con la duración de la Diabetes Mellitus.
- 4) Puede ocurrir en la DMID, DMNID, y en las formas secundarias de diabetes, pues afecta a más del 50% de pacientes con diabetes mellitus de largo tiempo.
- 5) Usualmente se asocia con otras complicaciones tales como Retinopatía y Nefropatía.
- 6) Es más frecuente en el sexo masculino.
- 7) Participan otros factores mal definidos de tipo genético y ambiental: alcohol, tabaco.

CLASIFICACION DE LA NEUROPATIA DIABETICA :

Una clasificación rígida de la neuropatía diabética es difícil establecer debido a la frecuencia de ver síndromes mixtos.

- 1) Neuropatía Focal y Multifocal
 - Neuropatía craneal
 - Neuropatía de las extremidades: síndrome tunel carpiano ulnar, peroneal
 - Neuropatía diabética proximal:
 - * Amiotrofia diabética
 - * Radiculoplexopatía lumbosacro
 - * Síndrome Bruns-Garland.
- 2) Polineuropatía
 - Polineuropatía distal simétrica:
 - * Predominantemente sensitiva
 - * Mixta sensitiva-autonómica
 - * Predominantemente autonómica
 - Neuropatía diabética dolorosa aguda: Caquexia, Neuropática, Diabética.

PATOGENESIS:

La patogénesis de la Neuropatía Diabética no se ha dilucidado. Se ha propuesto que varios mecanismos contribuyen, pero ninguno ha ganado aceptación general.

Los alcances en la patogénesis de la neuropatía diabética ha sido complicado por:

- 1) Heterogeneidad clínica de la neuropatía.
- 2) Su ocurrencia en DMID, DMNID, con diferente etiología.
- 3) La necesidad de un solo modelo de animal para reproducir suficientemente la

enfermedad humana.

La mayoría de hipótesis y debates acerca de la etiología de la neuropatía diabética se han focalizado sobre factores metabólicos y vascular y su interacción.

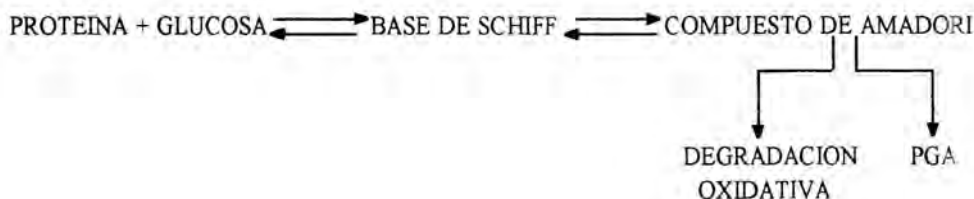
Hay diversas líneas de evidencia clínica y experimental que sugiere el rol de la hiperglicemia a largo plazo en la patogénesis de la neuropatía diabética.

Aquí algunos de los mecanismos:

1. GLUCACION NO ENZIMATICA DE PROTEINAS (GNE)

Es la adición de glucosa a la proteína por una reacción lenta y continua que depende de la duración del contacto entre la proteína y la glucosa y la concentración de esta última durante el tiempo de contacto.

La reacción de la glucosa y la proteína produce una ALDIMINA INESTABLE (Base de Schiff) la cual sufre un reordenamiento intramolecular lento que lo transforma en un compuesto más estable (CETOAMINA o compuesto de AMADORI) que al inicio es reversible pero con el equilibrio, que se establece en aproximadamente 4 semanas desplazado hacia la formación del compuesto de Amadori.



Los productos Aldimina puede transformarse aún más y originar productos finales de Glucación Avanzada (PGA), reacción irreversible aun cuando la glicemia descienda al rango normal y continua incrementándose a lo largo de la vida de la proteína.

Esto ocurre en proteínas estructurales, muy abundante en el organismo y de vida media larga como colágeno, MIELINA.

Las proteínas estructurales modificadas comprometen también las funciones propias de la estructura o tejido del que forman parte.

Ejemplo:

LA HEMOGLOBINA (Hb)

La glucosilación de la Hb: HbA1

Esta formación es un proceso lento que se realiza en forma continua a lo de la vida del eritrocito. V.N.: 6 - 8%

Si aumenta la glicemia entonces HbA1, se incrementa y en ello reside su importancia como indicador de grado de control metabólico retrospectivo del paciente diabético.

Es importante recordar que la HbA1, no evalúa las variaciones instantáneas de la glicemia, sino que informa acerca de lo acontecido más o menos 6-8 semana previas a su determinación por lo que permite diferenciar una hiperglicemia transitoria (Estress) o la que corresponde a una diabetes mellitus descompensado o sea con hiperglicemia persistente.

Al glucarse hemoglobina entonces altera sus propiedades y en particular aumenta su afinidad por el oxígeno ya que el 2,3 DIFOSFOGLICERATO (2,3 DPG) que disminuye esa afinidad por lo que la hemoglobina cede el oxígeno a los tejidos periféricos con menor facilidad, produciendo hipoxia.

LA MIELINA

Glucación de la Mielina:

El contenido de la mielina glucada puede ser 5 veces mayor en el nervio diabético que en un control. La mielina glucada es reconocida por determinado macrófago los cuales presentan receptores específicos para la mielina modificada. Esta es incorporada dentro de los macrófagos por un fenómeno de endocitosis. Esto probablemente explique la desmielinización segmentaria una de las lesiones más características de la Neuropatía Diabética.

La glucación No Enzimática también puede ser responsable de trastornos del transporte axonal, especialmente por glucación de algunas proteínas intraneurales como la Tubulina, la que al ser modificada fisicoquímicamente, se comporta en forma anormal y altera el transporte axonal retrogrado.

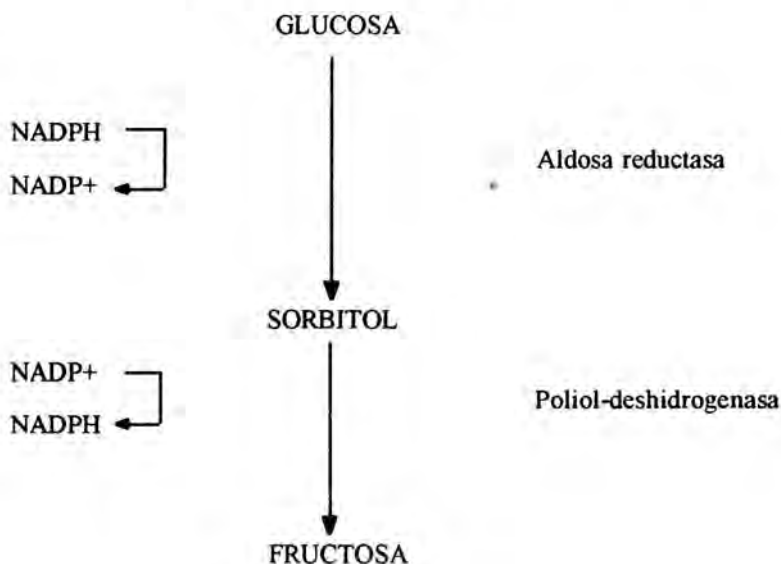
2. TEORIA METABOLICA :

ACTIVIDAD DE LA VIA DE LOS POLIOLES

Esta secuencia incluye la :

1. La conversión de la glucosa al alcohol derivado de ella SORBITOL, por la enzima ALDOSA reductasa.
2. La oxidación de SORBITOL a Fructosa por medio de la Sorbitol deshidrogenasa.

VIA DE LOS POLIOLES



Esto da por resultados el acumulado de Sorbitol y Fructosa intracelulares en proporción directa al grado de hiperglucemia y al aumento resultante de la concentración intracelular de glucosa. El Sorbitol se acumula en las células de Schwann de tejido nervioso lo que origina cambiar de la función nerviosa.

Existen algunos estudios en animales que obtuvieron evidencia bastante convincente de que el acumulo del Sorbitol interfiere con la captación de Mioinositol originando una disminución del mismo, lo que a su vez altera la actividad de Na-K-ATPasa originando alteración de la conducción nerviosa y pérdida de fibras nerviosas. Todas estas anomalías funcionales asociadas son reversibles con el empleo de inhibidores de la ALDOSA REDUCTASA y las biopsias del nervio han demostrado regeneración de fibras nerviosas.

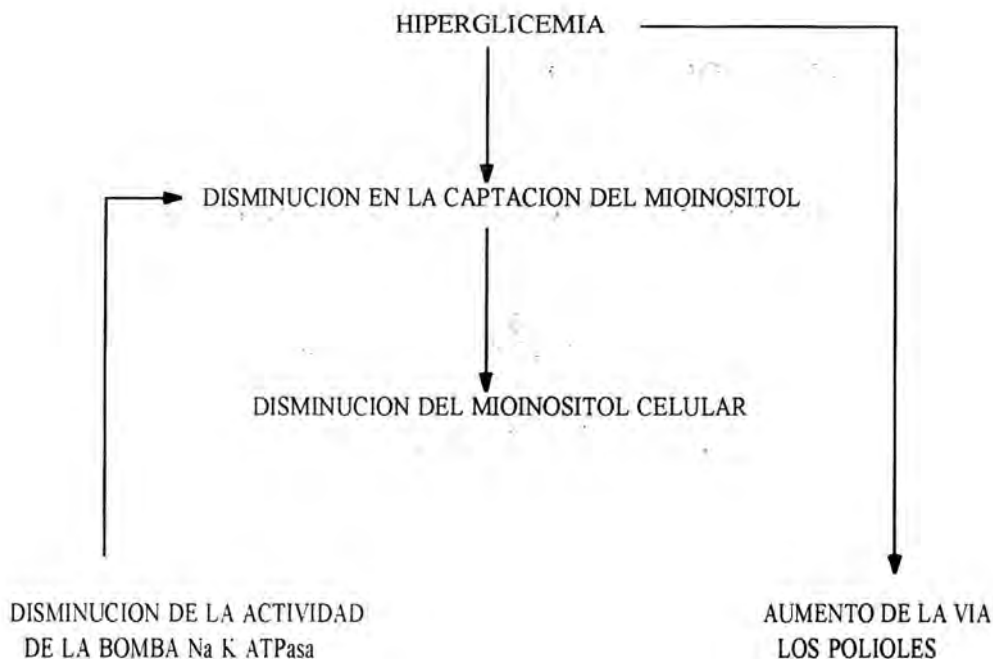
MIOINOSITOL, FOSFOINOSITIDOS y SODIO POTASIO ATPasa

En el tejido nervioso la hiperglicemia origina una inhibición competitiva de la

captación de mioinositol dependiente de sodio y por ende una reducción del mioinositol intracelular el cual es un sustrato para la síntesis del Fosfatidilinositol de la membrana celular.

Se postula que la disminución del Fosfatidilinositol es mediadora de una reducción en la actividad de la bomba Na-K-ATPasa de la membrana la cual es responsable de mantener una gran parte del metabolismo energético del nervio periférico en reposo, aun más la actividad reducida de la bomba Na-K-ATPasa causa mayor disminución de la captación de Mioinositol, originando una alteración metabólica cíclica autoreforzada

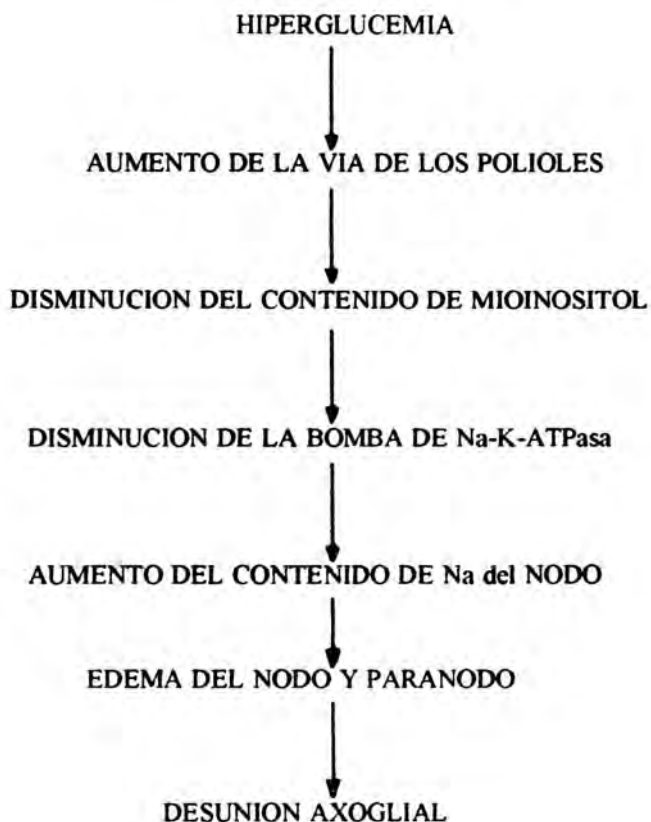
RELACIONES DE LA GLICEMIA CON EL MIOINOSITOL



Esto trae una serie de anomalías, incluye:

- 1) Disminución de la velocidad de conducción nerviosa
- 2) Edema paranodal
- 3) Disfunción axoglial, y
- 4) Degeneración axonal o demielinización

MODIFICACIONES FUNCIONALES Y ESTRUCTURALES INICIALES EN LA NEUROPATIA DIABETICA



3. TEORIA VASCULAR

El engrosamiento de la membrana basal de los vasos nervorum ha sido considerado

como un factor etiológico de la neuropatía diabética, además se ha demostrado la existencia de aumento de la viscosidad sanguínea y de la agregación plaquetaria, que es común en todos los diabéticos en especial en aquellos que no obtienen un adecuado control metabólico.

Los estudios de mayor importancia son aquellos que han demostrado una relación entre las alteraciones isquémicas y la atrofia de los axones.

La teoría vascular no puede por si solo explicar todos los cuadros de Neuropatía Diabética, especialmente si se consideran las etapas muy tempranas de la enfermedad cuando ya es posible determinar la existencia de alteraciones funcionales como disminución de la velocidad de la conducción nerviosa, la cual depende entre otros factores el contenido y calidad de Fosfoinosítidos del nervio. Las lesiones de los vasos nervorum sólo puede desarrollarse luego de algún tiempo más o menos prolongado de la aparición de la enfermedad. Si bien la relación entre la isquemia y atrofia axonal, es indiscutible, resulta arriesgado suponer que este aspecto de la patogénesis sea el inicio, sin considerar los otros mecanismos demostrados, especialmente los de la teoría metabólica.

RESUMEN :

En la producción de la Neuropatía Diabética, pueden participar una serie de acontecimientos con mayor o menor importancia. Inicialmente los factores metabólicos pueden ser los causales de alteraciones funcionales y estructurales, especialmente los del nodo y paranodo, al mismo tiempo como consecuencia de la glucación no enzimática, se acentúan la desmielinización segmentaria y la modificación del transporte axoplasmático. Posteriormente, luego de transcurrido algún tiempo de la enfermedad, la atrofia axonal, que resulta de las lesiones isquémicas, anóxicas o ambas, pueden dar lesiones nerviosas con características definitivas, que comprenden un amplio espectro de lesiones estructurales.

Capítulo III

Temas

Libres

UN CASO DE COREOATETOSIS PARANEOPLASICO

Dres. A. DIAZ, L. TORRES, H. ESTRADA, M. FLORES, J. M. CUBA

INTRODUCCION

Los pacientes con cáncer a veces experimentan compromiso neurológico agudo o subagudo que no son consecuencia de invasión metastásica al sistema nervioso. Estos esporádicos "síndromes paraneoplásicos" o "efectos remotos del cáncer" (1), cada vez tienen mayores evidencias que sugieren una etiología de tipo autoinmune dirigida contra el cáncer de fondo (2).

Tanto la corea como la atetosis son entidades observadas con relativa frecuencia. Aunque el movimiento coreico es una característica de la enfermedad de Huntington, el mayor número de casos son secundarios al uso de neurolépticos o levo-dopa (3). Asimismo, la atetosis por lo general se presenta como manifestación de otras enfermedades.

Presentamos una paciente con manifestaciones de coreoatetosis durante una enfermedad de larga evolución. Consideramos de interés porque sería la primera observación, en nuestro medio, de coreoatetosis como posible consecuencia de una neoplasia.

CASO CLINICO

- J.B.D., mujer de 66 años, natural de Ancash, procedente de Lima, diestra. Sin antecedentes familiares de enfermedad similar. Fue hospitalizada en el Servicio Santa Ana del ICN "JOTM" en Febrero de 1991 con historia de aparición progresiva de epigastralgia, hiporexia, plenitud gástrica precoz, sensación nauseosa, artralgias y malestar general desde Noviembre de 1990.

Durante el mes previo a la admisión, aparecen por primera vez movimientos involuntarios en las extremidades y rostro. Se presentaron inicialmente en miembros superiores donde ocurrían de forma espontánea en el reposo, se intensificaban con estados emocionales y al iniciar el movimiento voluntario, y desaparecían con el sueño. Aunque al inicio estaban presentes en dedos y manos, en el curso de una semana se propagó al rostro, a manera de gestos, y a la raíz de los miembros. Estos movimientos en los segmentos

proximales eran amplios, constantes, rápidos y desplazaban segmentos. A diferencia, en segmentos distales eran lentos, irregulares, de poco desplazamiento, pero también constantes.

Dos semanas después aparecen disartria y los mismos movimientos involuntarios en miembros inferiores dificultando de manera gradual la bipedestación y la marcha hasta incapacitarla, asimismo aparecen vómitos y periodos de estreñimiento, tolerando solo dieta líquida en poca cantidad. Ingresa con pérdida de peso calculada en 15 kilos.

Su evaluación inicial reveló una paciente delgada, deshidratada, pálida, escleras levemente ictericas, con tendencia al sueño. Pulmones y cardiovascular normal. En hipocondrio derecho se palpaba una masa de 8 x 10 cm, de superficie irregular, dura, dolorosa, que hacia cuerpo con el hígado cuyo borde izquierdo era irregular y doloroso.

Al examen neurológico se encontró una paciente confusa, con lentitud del pensamiento. En las extremidades se observaron movimientos involuntarios que en los segmentos proximales eran irregulares, rápidos, que sorprendían a la paciente, con poco desplazamiento de segmentos. En los segmentos distales los movimientos eran de poca amplitud, irregulares, lentos, con patrón de flexión, extensión y abertura de los dedos, por momentos con rotación del segmento. En la cara se observaron movimientos que recordaban una "gesticulación" sobre todo en la región perioral. Los movimientos involuntarios eran continuos, espontáneos, presentes al reposo.

Ellos se intensificaban con las emociones y al inicio del movimiento voluntario cuya finalidad se afectaba, mejoraban con el reposo y desaparecían con el sueño. El movimiento de los globos oculares no era completo, presentaban sacudidas durante la mirada horizontal y dificultad para mantener la mirada fija en un punto. Había severa inestabilidad para mantenerse en bipedestación. El estudio con lampara de hendidura no evidenció anillo de Kayser-Fleischer.

La TAC cerebral con y sin contraste fue normal (20-2-94), así como el EEG, hemograma, urea, creatinina, glucosa, colesterol, aminotrasferasas, fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida, ANA, ceruloplasmina, dosaje de cobre en orina de 24 horas, velocidad de sedimentación globular, VDRL y aglutinaciones. El dosaje de bilirrubinas totales mostró discreto aumento (1.1 mg/dl) con leve predominio de la forma conjugada (0.6 mg/dl). En la ecografía abdominal la vesicula biliar se encontró aumentada de tamaño, con cerca de 13 cm, en su interior contenía un cálculo de aproximadamente 2.5 cm. Se apreciaba una tumoración sólida de aproximadamente 6 cm que se desprendía del fondo de la vesícula y se proyectaba hacia su interior. El parénquima hepático se encontraba ocupado por formaciones sólidas de 4 x 6 cm. Se observó adenomegalia en la región aorto-cava. Se notaba

líquido libre en poca cantidad dentro de la cavidad abdominal. Las vías biliares, riñones y bazo estaban normales.

Durante su evolución los movimientos involuntarios y el estado general de la paciente empeoran en forma progresiva, presentando episodios de severa hipotensión arterial, el fallecimiento ocurre el 04 de Abril de 1991.

En la autopsia el examen macroscópico mostró adherencias de la paquimeninge a nivel del surco interhemisférico con espesamiento de la leptomeninge de la convexidad cerebral. En el cerebro se evidenció superficie regular sin signos de edema, congestión ni hemorragia, sin adherencias en la base, con discreta atrofia cortical en la región prefrontal. Los vasos estaban normales. Los cortes verticofrontales mostraron discreta atrofia de ambos núcleos caudados, destacando focos necrobióticos en el putamen siendo más notorios los del hemisferio derecho. Los globus pallidi estaban normales. Había buena pigmentación del locus niger. Tronco encefálico de aspecto anatómico normal. En el cerebelo se vio discreta atrofia de su corteza y sus núcleos dentados, donde además había zona de congestión.

En el abdomen se encontró líquido libre en regular cantidad de color citrino y una masa de 5 x 4 x 5 cm. de consistencia dura, blanquecino, con zonas hemorrágicas adherida a la cara inferior del hígado y por su borde inferior al epiplon, dicha tumoración provenía de la vesícula biliar.

El estudio microscópico del cerebelo mostró infiltrados linfocitario y de algunas formas inmaduras (linfoblastos), perivascular y también en las proximidades de las células ependimarias. Además de degeneración de un gran número de células de Purkinje, rarefacción celular de la capa granular y degeneración más desaparición marcada de las células del núcleo dentado. El examen del estriado demostró abundantes células en degeneración así como disminución de la población neuronal.

La identificación del tumor proveniente de la vesícula biliar era de un tipo de adenocarcinoma.

DISCUSION

La incidencia de los síndromes paraneoplásicos se calcula en algo más del 1% en pacientes con cancer. Además, de los diferentes síndromes paraneoplásicos más de dos tercios presentan una neoplasia de origen ginecológico y bronquial, a menudo carcinoma de ovario y carcinoma de células en avena, respectivamente (1).

En la actualidad la patogénesis de los síndromes paraneoplásicos tiene evidencias de que al menos algunos de ellos son causados por un mecanismo autoinmune. Los infiltrados inflamatorios son comunes en estas patologías, y anticuerpos contra células de Purkinge y canales de calcio de la placa mioneural se han detectado en los cuadros paraneoplásicos cerebelosos y miasténicos, respectivamente (3,4).

Existe un solo informe de una paciente con coreoatetosis y distonía asociado a neoplasia maligna (5), sin embargo la neoplasia fue identificada como carcinoma bronquial de células en avena.

Nuestra paciente con un cuadro de fondo neoplásico desarrolló una enfermedad neurológica, de curso progresivo, que comprometía el sistema nervioso central, específicamente los ganglios basales.

Esta paciente no presentaba historia familiar de enfermedad neurológica, así como de exposición a medicamentos neurolépticos, levo-dopa o anticonceptivos orales. Otras causas potenciales de corea como acantocitosis, enfermedad de Wilson y policitemia fueron descartadas. Estos datos aunados al cuadro clínico, la evidencia ecográfica y la evolución del proceso, pensamos que corresponde a un síndrome paraneoplásico y postulamos que el mecanismo implicado sería el autoinmune, cuyo resultado es una disminución de la población neuronal en el estriado, de forma análoga a lo que ocurre en la degeneración de las células de Purkinge de algunos cuadros con degeneración cerebelosa paraneoplásica.

Finalmente, cuando nos enfrentemos a un paciente con cuadro coreoatetósico sin causa obvia, un síndrome paraneoplásico debe de ser considerado dentro del diagnóstico diferencial.

CONCLUSION

1. La Neuropatía Facial Periférica (NFP), es una entidad bastante frecuente en la consulta y uno de los principales motivos de examen neurofisiológico en este instituto.
2. No hubo diferencia significativa en cuanto a lateralidad, sexo y estación del año en que se presentó la NFP.
3. El grupo etareo mayormente comprometido es el comprendido entre los 20 - 60 años, seguido del grupo de 0 - 12 años que presenta una casuística importante.
4. El tipo de lesión que se halló con mayor frecuencia correspondió a la axonotmesis y el grado de severidad de ésta fue leve.
5. Del total de pacientes evaluados, un pequeño numero tenia etiología conocida.

Bibliografia

1. Posner JB: Paraneoplastic Syndromes: Neurologic Complications of Systemic Cancer. *Neurol Clin* 1991; 9: 919 - 936.
2. Delattre JY, Davila L, Vega F, Poisson M: Auto-immunité et syndromes neurologiques paranéoplasiques. *Rev Neurol* 1991;147: 549-556.
3. Weiner WJ, Lang AE: Other Choreas and Miscellaneous Dyskinesias: Movement Disorders: A Comprehensive Survey. NY Futura Publishing Co. 1989: 569-597.
4. Furneaux HM, Reich L, Posner JB: Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. *Neurology* 1990; 40: 1085-1091.
5. Albin RL, Bromberg MB, Penney JB, Knapp R: Chorea and Dystonia: A Remote Effect of Carcinoma. *Mov Disord* 1988; 3: 162-169.

SOBRE LA CANTIDAD Y CALIDAD DE NUESTRAS ATENCIONES

1992 - 1994

INSTITUTO DE CIENCIAS NEUROLOGICAS

“OSCAR TRELLES MONTES”

Dr. Juan Altamirano, Dr. Carlos Castañeda

INTRODUCCION

Luego de 294 años de recorrido neurológico, el ICN ha ingresado a la era de la informática; así actualmente tenemos información computarizada de todos nuestros egresos mensuales, de hospitalización desde enero de 1992 a la fecha, de consulta externa de 1994, además de contar ya con nuestro Cardex de consulta externa computarizado. Podremos así, facilitar la atención a nuestros pacientes y agilizar la obtención de información para los investigadores del ICN.

De la información computarizada tanto de consulta externa, como de hospitalización de los últimos tres años, presentamos a continuación un breve resumen; realizado con el espíritu de mejorar cada día en nuestro servicio asistencial, docente y de investigación, como Instituto especializado.

Este breve informe nos presenta los indicadores hospitalarios: Tasa neta de mortalidad hospitalaria, rendimiento por servicios, es decir, la rotación de pacientes por cama por año, o el número de pacientes egresados de una cama en un año; para cada servicio; los diagnósticos más frecuentes y el total de pacientes atendidos en consulta externa y hospitalización.

Los cuadros comparativos se diseñan para los primeros semestres de los últimos tres años, aunque se señalan también los totales anuales 1992 y 1993.

Es importante resaltar la marcada disminución en la proporción de diagnósticos mal definidos, registrados así por la Oficina de Estadística según la Clasificación Internacional de las Enfermedades; ésta se inicia en noviembre de 1993 con el uso de un breve “Glosario

de Diagnósticos Neurológicos'', que se emplea en todos los servicios al registrar los diagnósticos de alta de hospitalización, que esperamos sea ya de uso general. Así en el primer semestre 1994 sólo se registraron 2 diagnósticos ''mal emitidos''; se abre paso así, a la información real sobre los diagnósticos identificados con más frecuencia en nuestros pacientes.

Hay otras evidencias en relación a mejoría de la calidad y cantidad de nuestras atenciones, que es progresiva y más notoria en este último semestre. Así vemos una significativa disminución de nuestra tasa de mortalidad hospitalaria y esperamos que el rendimiento por cama se incremente igualmente en el II semestre 1994.

Sin embargo, son evidentes nuestros largos promedios de permanencia hospitalaria, que determinan aún rendimientos bajos en cuanto a rotación de pacientes por cama-año.

Queda por investigar en detalle los factores que determinan las largas permanencias de nuestros pacientes y las diferencias entre nuestros propios servicios en cuanto a estos indicadores, tendiendo hacia un avance uniforme del ICN.

Es necesario mencionar que la interpretación de las variaciones en las tasas de mortalidad entre los distintos servicios, deberá hacerse teniendo en cuenta que estas dependen del tipo de pacientes que se atienden, así observamos que la mortalidad es mayor en aquellos servicios que manejan fundamentalmente pacientes vasculares y en los servicios neuroquirúrgicos.

En resumen observamos las siguientes progresiones:

CONSULTA EXTERNA:

I SEMESTRE 92'..15,928 atenciones(32,000/año)

I SEMESTRE 93'..17,848 atenciones(38,000/año)

I SEMESTRE 94'..20,644 atenciones (?)

Incrementos del 6 y 17% respectivamente.

EGRESOS DE HOSPITALIZACION:

I SEMESTRE 92'...827 egresos(1783/año)

I SEMESTRE 93'...886 egresos(1696/año)

I SEMESTRE 94'...1,036 egresos (?)

Incrementos del 12 y 15% respectivamente, para el I semestre.

TASA DE MORTALIDAD HOSPITALARIA:

AÑO 1992.....48 x 1,000 egresos.(4.8%)

AÑO 1993.....40 x 1,000 egresos.(4.0%)

I SEMESTRE 1994.....34 x 1,000 egresos.(3.4%)

Los diagnósticos de alta más frecuentes se mantienen en estos tres años y resultan ser:

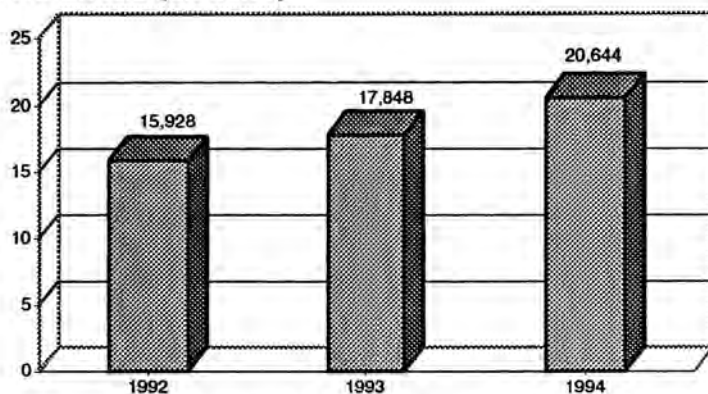
- 1° Enfermedad Cerebrovascular
- 2° Epilepsia
- 3° Neurocisticercosis

En cuanto a las variables demográficas, la población que atendemos es en su mayoría joven (2/3 Económicamente activa), y procede de todos los rincones del país, con una importante proporción proveniente del Cono Norte de Lima, siendo casi homogénea en relación a sexo.

CONSULTA EXTERNA 1992-1994

ATENCIONES ICN PRIMER SEMESTRE

Nº DE PACIENTES (En miles)

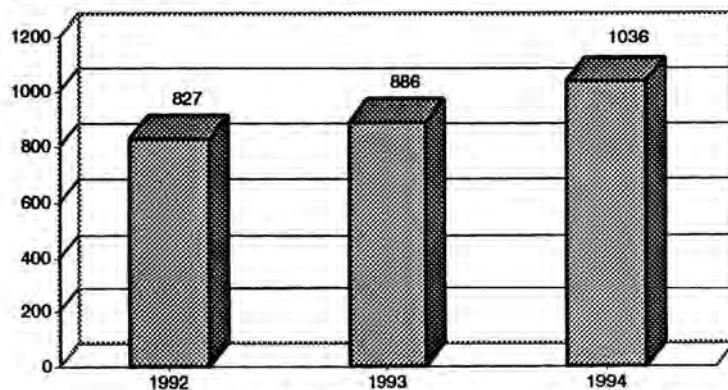


AÑO DE ESTUDIO

EGRESOS DE HOSPITALIZACION

ICN PRIMER SEMESTRE 1992-1994

Nº DE EGRESOS



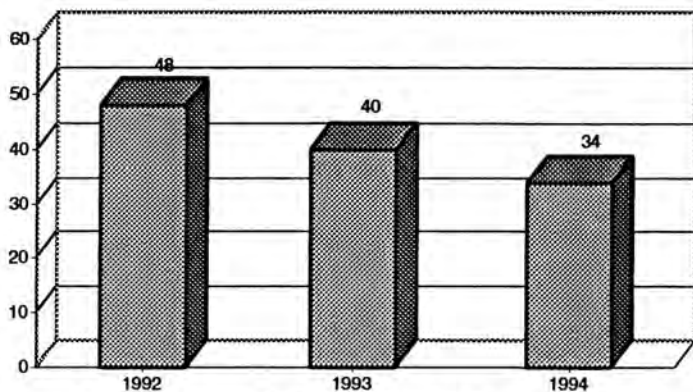
AÑO DE ESTUDIO

GRAFICOS 1 Y 2

TASAS DE MORTALIDAD HOSPITALARIA

ICN AÑOS 1992-1994

TASA POR MIL EGRESOS

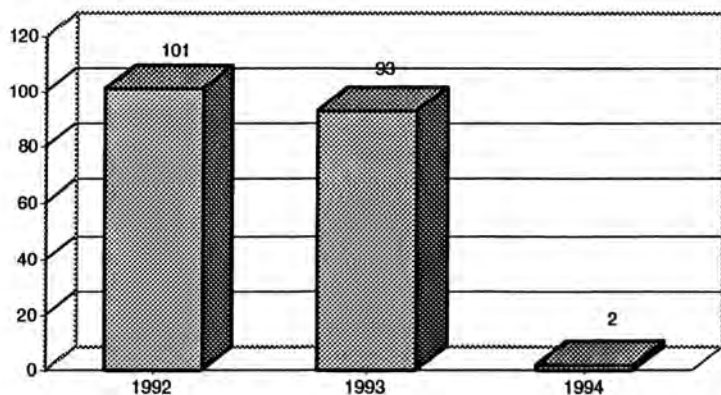


AÑO DE ESTUDIO

DIAGNOSTICO MAL DEFINIDO

ICN 1992-1993-1994

Nº DE CASOS



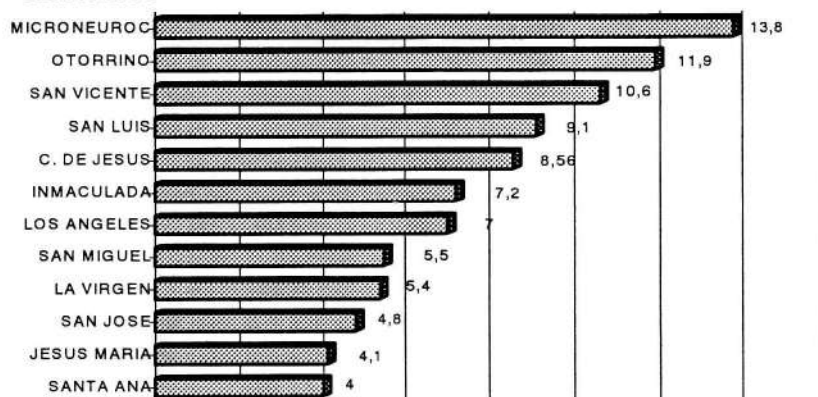
AÑO DE ESTUDIO

GRAFICOS 3 Y 4

ROTACION DE CAMAS

ICN: EGRESOS POR CAMA AÑO 1992

SERVICIOS

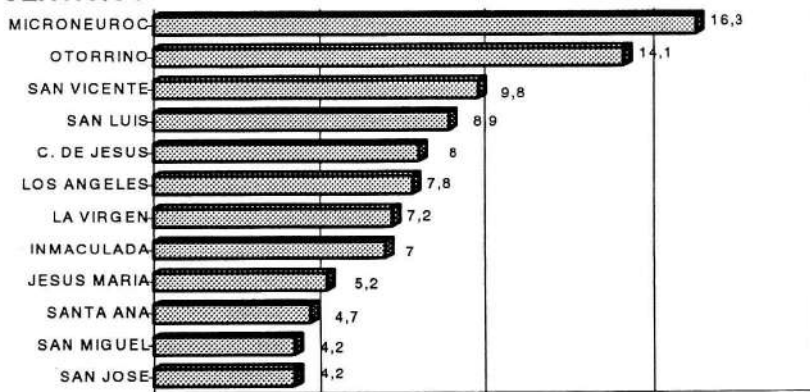


RENDIMIENTO

ROTACION DE CAMAS

ICN: EGRESOS POR CAMA AÑO 1993

SERVICIOS



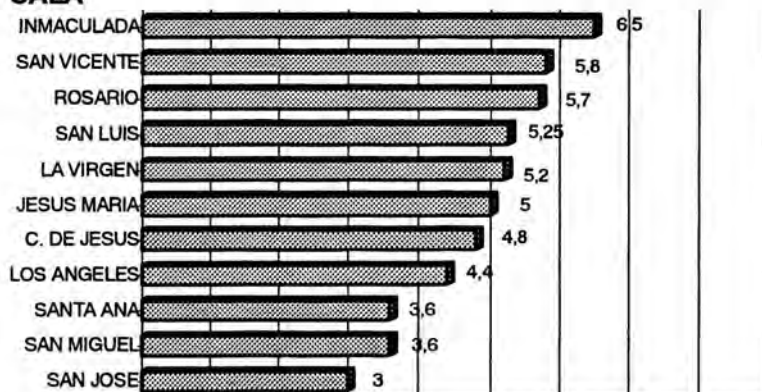
RENDIMIENTO

GRAFICOS 5 Y 6

ROTACION DE CAMAS

ICN: EGRESOS POR CAMA-I SEMESTRE 1994

SALA

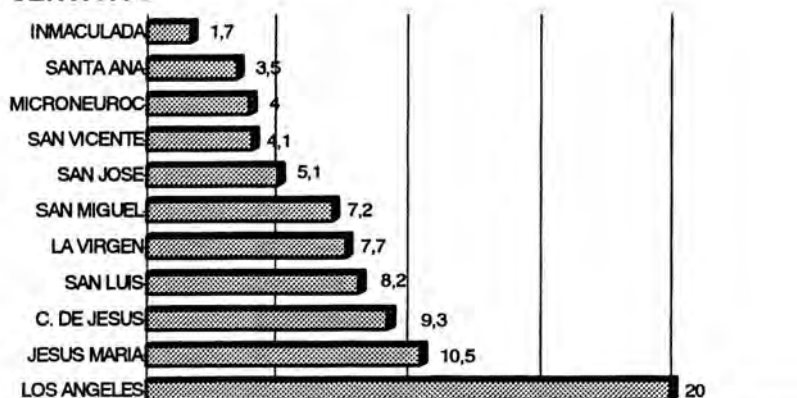


RENDIMIENTO

MORTALIDAD HOSPITALARIA ICN

MORTALIDAD POR SERVICIOS 1992

SERVICIOS



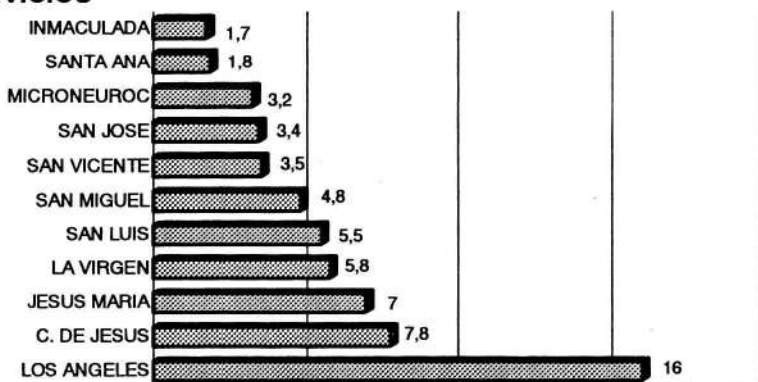
TASA DE MORTALIDAD (%)

GRAFICOS 7 Y 8

MORTALIDAD HOSPITALARIA ICN

MORTALIDAD POR SERVICIOS 1993

SERVICIOS

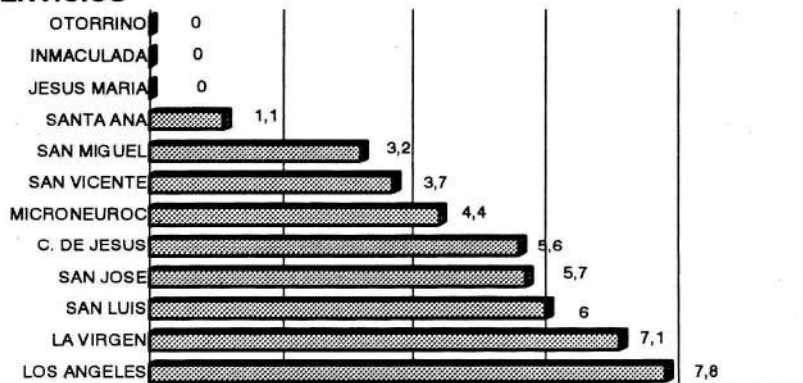


TASA DE MORTALIDAD (%)

MORTALIDAD HOSPITALARIA ICN

MORTALIDAD POR SERVICIOS I SEMESTRE 1994

SERVICIOS



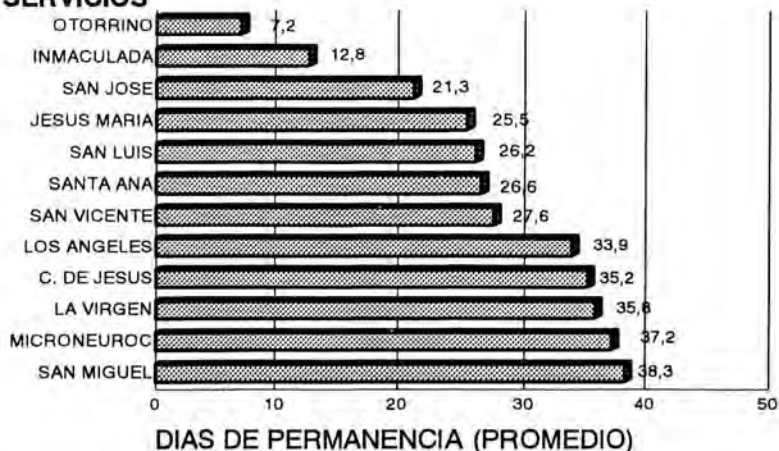
TASA DE MORTALIDAD (%)

GRAFICOS 9 Y 10

PROMEDIO DE PERMANENCIA POR SERVICIOS

ICN 1992

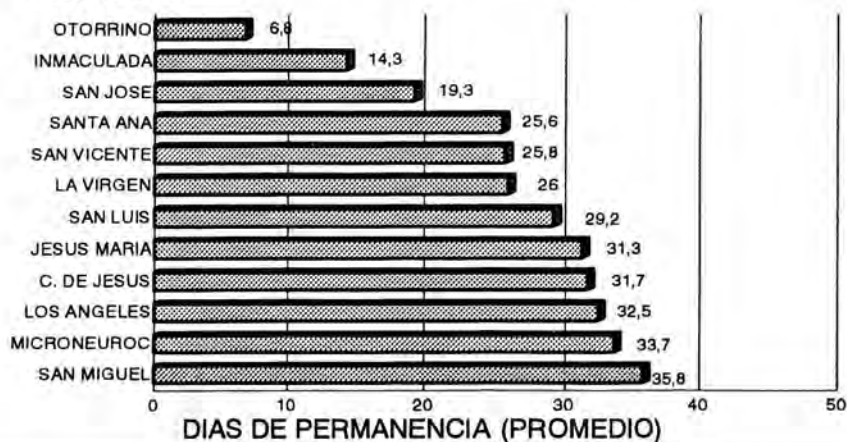
SERVICIOS



PROMEDIO DE PERMANENCIA POR SERVICIOS

ICN 1993

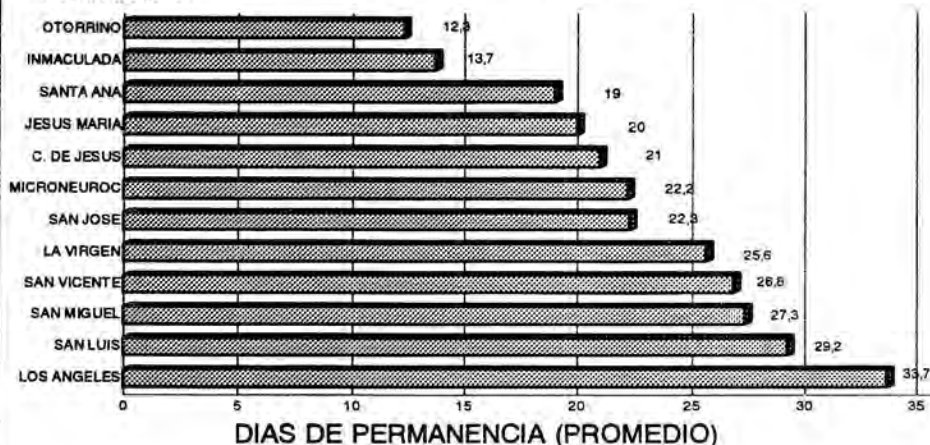
SERVICIOS



PROMEDIO DE PERMANENCIA POR SERVICIO

ICN I SEMESTRE 1994

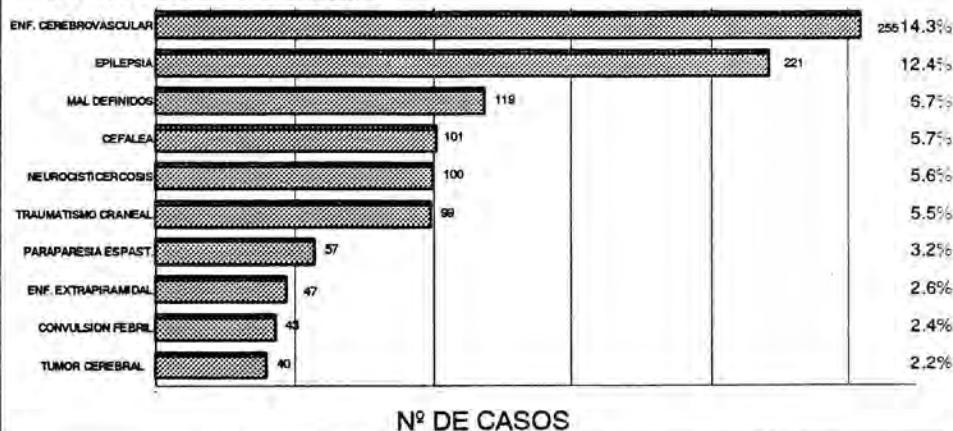
SERVICIOS



DIAGNOSTICOS DE EGRESO

ESTUDIO ICN 1992

DIAGNOSTICOS DE ALTA

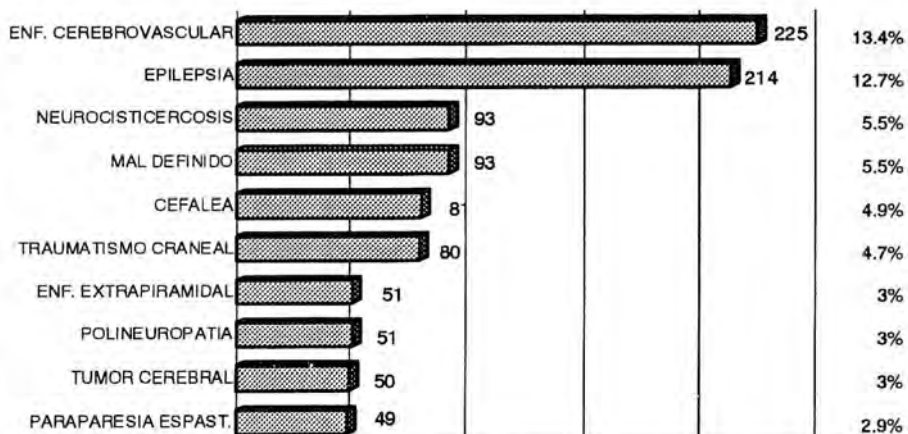


GRAFICOS 13 Y 14

DIAGNOSTICOS DE EGRESO

ESTUDIO ICN 1993

DIAGNOSTICOS DE ALTA



Nº DE CASOS

GRAFICO 15

DIAGNOSTICOS DE EGRESO

ICN ENERO - JUNIO 1994

DIAGNOSTICO DE ALTA

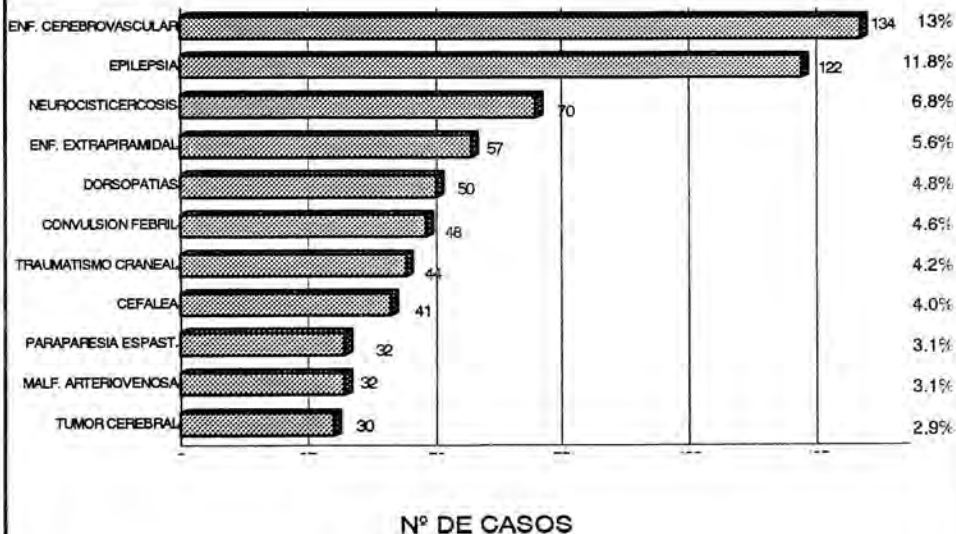


GRAFICO 16

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS Y ELECTROFISIOLOGICOS

DE LA NEUROPATIA FACIAL PERIFERICA EN 457 CASOS

Dra. I. Tagle, Dr. L. Crovetto, Dr. J. Altamirano

La Neuropatía Facial Periférica (NFP) es una entidad frecuente en la consulta externa neurológica, cuya fisiopatología aún no está muy bien precisada.

En el Departamento de Neurofisiología Clínica de nuestro Instituto, desde marzo del 93 a junio del 94, la NFP representó el 18.35% de un total de 2,490 exámenes solicitados.

El presente es un estudio retrospectivo de 457 casos en los que se evaluaron los siguientes aspectos :

1. Epidemiológico : como edad, sexo, estación del año más frecuente, y
2. Electrofisiológicos: como tipo de lesión y grado de severidad de los mismos.

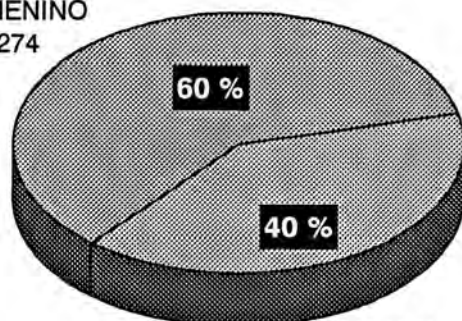
GRADO DE SEVERIDAD EN LA NFP AXONAL (%)

Musculo	Leve	Moderado	Severo
Orb. de los labios	43.1	19.47	1.76
Orb. de los parpados	21	6.12	1.53
Frontal	27.57	14.87	4.16

NEUROPATIA FACIAL PERIFERICA

FRECUENCIA SEGUN SEXO

FEMENINO
274

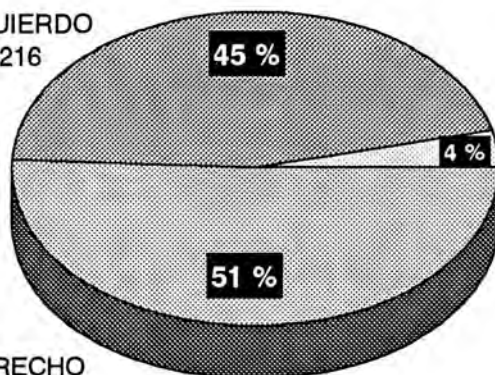


MASCULINO
183

NEUROPATIA FACIAL PERIFERICA

LADO AFECTADO

IZQUIERDO
216



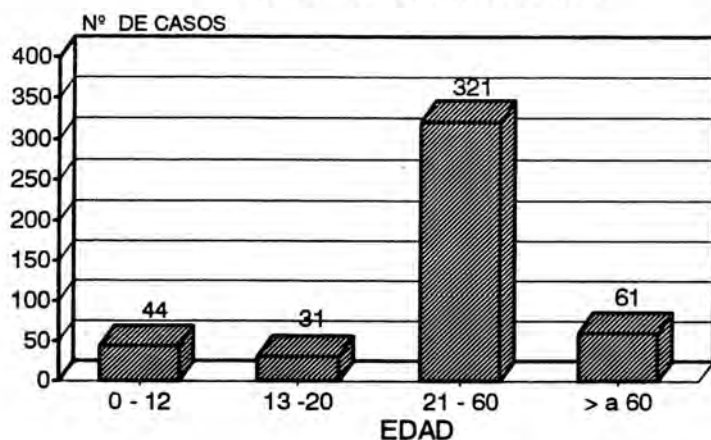
AMBOS
19

DERECHO
242

GRAFICO 1 y 2

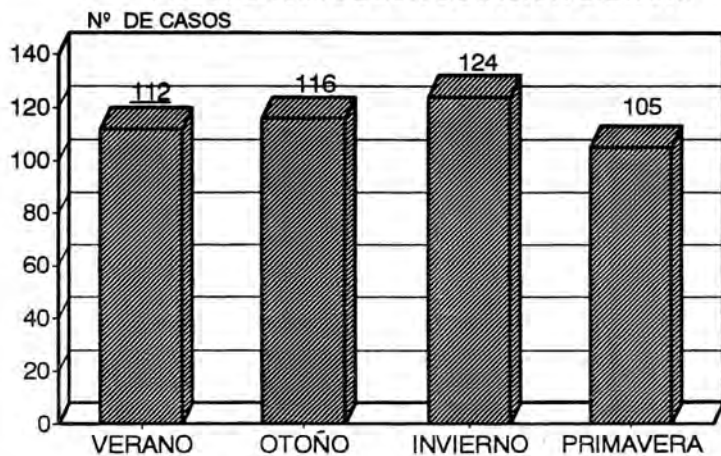
NEUROPATIA FACIAL PERIFERICA

FRECUENCIA POR EDADES



NEUROPATIA FACIAL PERIFERICA

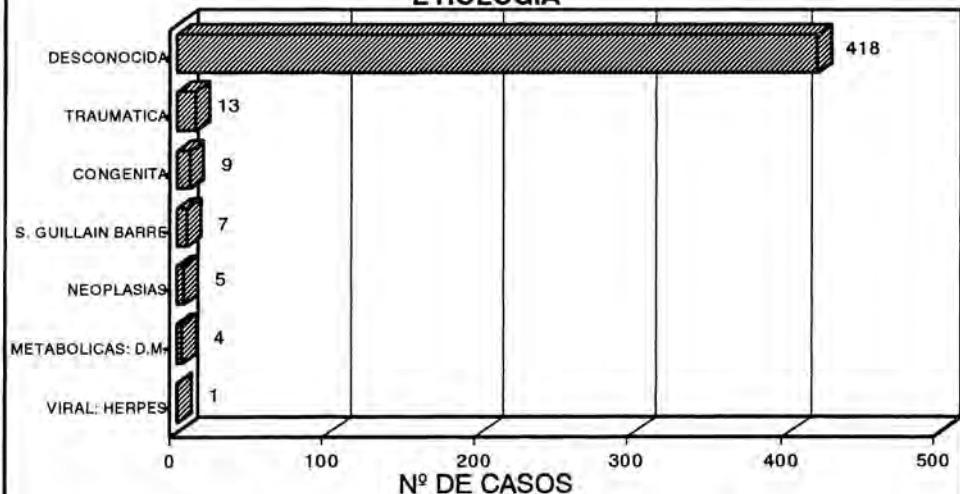
FRECUENCIA SEGUN ESTACION DEL AÑO



ESTACION

GRAFICO 3 y 4

NEUROPATIA FACIAL PERIFERICA ETIOLOGIA



NEUROPATIA FACIAL PERIFERICA TIEMPO DE ENF. AL MOMENTO DEL EXAMEN

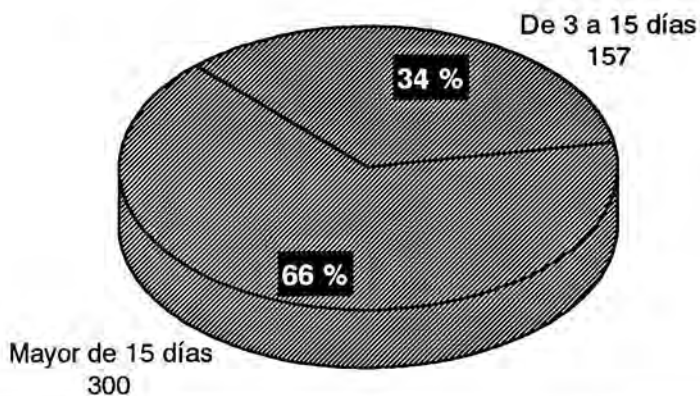


GRAFICO 5 y 6

NEUROPATIA FACIAL PERIFERICA

TIPO DE LESION

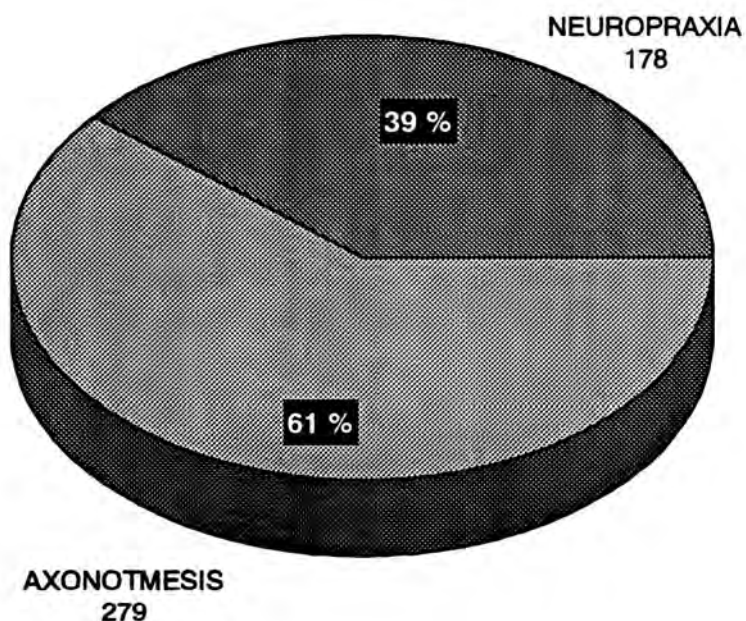


GRAFICO 7

**EPIDEMIOLOGIA INTRAHOSPITALARIA,
ESTUDIO COMPARATIVO
1992 - 1993
INSTITUTO DE CIENCIAS NEUROLOGICAS
"J. O. TRELLES MONTES"**

Dr. Juan Altamirano, Dr. Carlos Castañeda

INTRODUCCION

Nuestra Institución cumplió el reciente mes de agosto, 294 años de creación oficial por Cédula Real de 1700; durante este período se ha adquirido una experiencia y un lugar de importancia singular en la neurología del país. Hemos iniciado hace poco el análisis de las características demográficas y clínicas, de los pacientes que atendemos en los servicios de hospitalización de nuestro Instituto (1, 2), pues esta valiosa experiencia neurológica debe ser divulgada y su conocimiento aportar para la superación de nuestros servicios asistenciales, docentes y de investigación, no solo dentro de nuestro Instituto, sino también de otros centros neurológicos del país.

Con esta intención realizamos el presente estudio comparativo, que describe las características epidemiológicas, clínicas y demográficas, de los pacientes atendidos en los servicios de hospitalización del I.C.N; los años 1992 y 1993; donde observaremos el comportamiento de las variables a describir, en los años estudiados.

MATERIALES Y METODOS

Se revisan los informes mensuales de los egresos de hospitalización, registrados por la Oficina de Estadística del I.C.N. en los últimos años : entre el 1º de enero de 1992 y el 31 de diciembre de 1993. Se recogen datos de los pacientes egresados en el periodo referido, de todos los servicios del I.C.N; que incluyen

edad, sexo, lugar de residencia habitual, servicio o sala de hospitalización, mes de ingreso, diagnósticos más frecuentes, tiempo de permanencia, tasa de mortalidad hospitalaria, rotación de camas, entre otros. Con ellos se crea una base de datos de 1783 en 1992 y 1690 en 1993, que es posteriormente analizada con el programa SPSS - V3.

Los resultados obtenidos, se comparan año a año y con las estadísticas nacionales e internacionales conocidas, que se comentan.

Para el caso de los diagnósticos de alta, éstos figuran como síndromes. Debemos señalar que el Instituto de Ciencias Neurológicas (ICN) ofrece hospitalización en las áreas de NEUROCIRUGIA (NC), OTORRINOLARINGOLOGIA (ORL), y NEUROLOGIA (NL) en diversas sub-especialidades.

En NEUROCIRUGIA tenemos las salas : (en paréntesis su número de camas) CORAZON DE JESUS (15), ROSARIO (9 ORL y 9 microneurocirugía) y SAN MIGUEL (15), 48 camas en total.

En NEUROLOGIA : SANTA ANA (27), JESUS MARIA (15), LA VIRGEN (19), LOS ANGELES (15), SAN VICENTE (32), SAN LUIS (20), SAN JOSE (24) e INMACULADA (24), que utilizan las otras 176 de las 224 camas disponibles.

RESULTADOS

Entre el 1º de enero y el 31 de diciembre del año 1992 egresaron del Instituto de Ciencias Neurológicas 1783 pacientes y 1690 entre el 1º de enero y el 31 de diciembre del año 1993.

De ellos, 48% (864/1783) en 1992 y 47% (802/1690) en 1993 fueron mujeres; y 52% (919/1783) en 1992 y 53% (888/1690) en 1993 fueron varones.

La edad promedio fué de 38 años en 1992 y 39 años en 1993, divididos en grupos de edad, la mayoría de ellos constituyen la denominada Población Económicamente Activa; es decir aquellos entre los 15 y 60 años: 66% (1203/1783) en 1992 y 68% (1159/1690) en 1993, los mayores de 60 años constituyeron el segundo grupo en frecuencia con 18% (328/1783) y 20% (342/1690) en 1993 (gráficos 1 y 2).

La residencia habitual de los pacientes por provincias, fué como sigue :

LIMA provincia en primer lugar, con el 82.4% de los casos, luego el CALLAO 4.6%, ICA 1.5%. HUACHO Y JUNIN con 1% y el resto de provincias del país con 9.5% restante.

La residencia habitual considerada por distritos fué en primer lugar LIMA CERCADO con el 12% de todos los egresos, luego SAN JUAN DE LURIGANCHO con el 9%, SAN MARTÍN DE PORRES 8%, COMAS 6%, LA VICTORIA 5%, CALLAO 4%, RIMAC 4%, EL AGUSTINO 4%, VILLA EL SALVADOR 2%, y otros 53%, con gran dispersión en la mayoría de distritos del país, hasta los más recónditos (cuadros 3 y 4).

Los meses en que los pacientes ingresaron son de ENERO a MARZO y luego en SETIEMBRE y aquellos en los que menos ingresos hubo, son julio y diciembre, esto en 1992. En 1993 los meses de más ingresos fueron igualmente SETIEMBRE y MARZO, mientras que en mayo y junio hubieron menos ingresos de pacientes.

De los servicios de neurología (NL) egresó la mayoría de los pacientes, 73% (1296/1783) en 1992, luego del Servicio de Neurocirugía (NC), 11% (204/1783), seguidos por Otorrinolaringología (ORL) con 6% (114/1783), y Neuropediatría (NPD) con 5% (91/1783) y finalmente Microneurocirugía (MNC) con el 4% (78/1783) de todas las hospitalizaciones en 1992. En 1993 se observa la misma proporción, 71% (1200/1690) en Neurología, 10% (168) en Neurocirugía, 7% en ORL y Neuropediatría y finalmente Microneurocirugía con 5% (88/1690) de todas las hospitalizaciones.

El número de egresos para un total de 224 camas funcionantes, hace una ROTACION DE CAMAS, (giro de camas o número de egresos por cama por año) de 7.95 para 1992 y 7.57 egresos por cama en 1993 (cuadro 5).

El promedio de permanencia hospitalaria fué de 26.5 días en 1992 y 24.8 en 1993, con medianas de 17 y 16 días respectivamente (cuadro 6). En los cuadros 7 y 8 se presenta el rendimiento por servicios, en 9 y 10 la permanencia por servicio y en los cuadros 11 y 12, la mortalidad hospitalaria por servicios.

Si agrupamos la permanencia hospitalaria por semanas, vemos que hay una mayor tendencia a hospitalizar por más de 2 semanas y aún por más de un mes.

Son los servicios de Neuropediatría y Otorrinolaringología los que tuvieron menor promedio de permanencia hospitalaria y menor tasa de mortalidad por

servicios, en ambos años.

La tasa de mortalidad hospitalaria fué de 48 por mil, ó 4.8 % en 1992 y 40 por mil, ó 4% en 1993 (cuadro 13).

En cuanto a la emisión de los diagnósticos MAL DEFINIDOS catalogados según el Código Internacional de las Enfermedades por la Oficina de Estadística del ICN : el servicio de ORL tuvo un 12.2%, MNC 8.9%, NC 8.3%, NPD 6.6% y NL 5.7% de todos sus egresos en 1992 y 4% ORL, 11% MNC, 8% NC, 3% NPD y 5% NL, respectivamente en 1993 (cuadros 15 y 16).

En relación con los diagnósticos de alta, los Dx de egreso más frecuentes fueron Enfermedad Vascular Cerebral (EVC) en primer lugar, 14.3% (255/1783), seguido por EPILEPSIA 12.4% (221/1783), tercero el grupo de los diagnósticos MAL DEFINIDOS 6.7% (119/1783), considerados así por la Oficina de Estadística del ICN, cuarto CEFALEA 5.7% (101/1783), donde un tercio son Migrañas, quinto NEUROCISTICERCOSIS 5.6% (100/1783) para 1992 y casi en un calco fueron 1º EVC 13.4% (225/1690), 2º EPILEPSIA 12.7% (214/1690) 3º ó 4º MAL DEFINIDO o NEUROCISTICERCOSIS 5.5% (93/1690 en cada caso) y 5º CEFALEA: (cuadros 17 y 18).

COMENTARIO :

Observamos que la población que atendemos en hospitalización es casi homogénea en relación con las variables demográficas y clínicas que hemos estudiado: así en cuanto a sexo en ambos años, casi hubo la misma proporción de hombres y mujeres.

El lugar de residencia habitual de nuestros pacientes en los dos años estudiados, fué en más del 80%, Lima provincia y por distrito un 12% procede de San Juan de Lurigancho, con un tercio en promedio que en general procede del "CONO NORTE" de Lima, observando luego una gran dispersión en la procedencia entre la mayoría de distritos de todo el país.

La población hospitalizada en los años analizados está conformada en mayoría (66 y 68% respectivamente para 1992 y 1993) por el grupo de 15 a 60 años, así vemos que para ambos años de esta serie, los pacientes que por una enfermedad neurológica requirieron hospitalización, conforman principalmente el grupo denominado "Población Económicamente Activa" en el país.

Los servicios de Neurología en conjunto atendieron a la mayoría de pacientes con el 73% y 71% de todos los egresos para 1992 y 1993; seguidos por el servicio de NC con 11% y 10% cada año; este comportamiento uniforme está justificado, pues son los servicios que de más camas disponen.

El promedio de permanencia hospitalaria disminuyó discretamente de 26.5 a 24.8 días de un año a otro; sin embargo la tendencia es la misma, ya que los promedios de permanencia hospitalaria superan las 2 semanas y en un grupo importante pasan los 30 días (el 25%), como promedio de todos los servicios. Es necesario mencionar aquí, que los servicios de ORL y NDP son los de permanencias más cortas.

No obstante ello, esta permanencia de 25 ó 26 días es alta si observamos que el promedio de permanencia hospitalaria a nivel nacional en los hospitales "IV" del Instituto Peruano de Seguridad Social (IPSS), es de 9 a 10 días (4); o para Mazzáfero (5). en Argentina el promedio debe estar entre 8 y 12 días para hospitales generales, y en los servicios de medicina del Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH), perteneciente como el ICN al Ministerio de Salud (MINSA), el promedio de permanencia es de 14 días (4), algo mayor que el referido por Mazzáfero y también mayor que el señalado para el IPSS, institución esta última que obviamente cuenta con mejores recursos diagnósticos y terapéuticos que el MINSA y que favorecen menores promedios de permanencia. Vistas estas tasas comparativas, definitivamente tenemos un problema de larga permanencia que debemos investigar para corregir; pero es importante también mencionar una cierta tendencia de las enfermedades neurológicas a requerir mayores promedios de permanencia que los estándares; así, según estadísticas propias del Servicio de Neurología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), su promedio de permanencia es de 14.96 días, mayor al de 9 - 10 días del promedio para la Institución (Hospitales IV - IPSS), que destacaría la cualidad invalidante de las enfermedades neurológicas. (cuadro 6).

Con los egresos de ambos años, para un total de 224 camas funcionantes, hacen una ROTACION DE CAMAS, (giro de camas o número de egresos por cama por año) de 7.95 para 1992 y 7.57 para 1993. Tasa baja en relación con 24.3 del servicio de Neurología del HNGAI - IPSS para 1992 y obviamente menor a 30 a 40 egresos por cama por año referida "ideal" para un Hospital General en Argentina por Mazzáfero en su libro Medicina en Salud Pública (cuadro 5).

Es escasa la información acerca de estos eventos en otros servicios de Neurología del país.

En relación con mortalidad hospitalaria, nuestra tasa de 48 por mil, en 1992 es alta si la comparamos con valores conocidos como el del HNCH, donde se tiene una mortalidad hospitalaria de 38 por mil egresos como promedio de todos los servicios del hospital (6), o con el promedio general de 32 por mil de un Hospital Nacional (IV) del IPSS (4) o de una cifra para Argentina según Mazzáfero (5) de 40 por mil para un Hospital General, a la cual nos acercamos ya en 1993 (40 por mil). Pero nuevamente al examinar selectivamente el Servicio de Neurología HNGAI - IPSS, la tasa de mortalidad hospitalaria es mayor que estos promedios, pues es de 49 por mil para 1992, semejante a la nuestra; de lo que podríamos señalar una cierta tendencia de las enfermedades neurológicas a mayor letalidad, que supera el promedio observado en un hospital general del MINSA o del IPSS, pese a sus diferencias en recursos y a la similitud de patología observada (cuadro 13).

En cuanto a la mortalidad específica por enfermedad cerebrovascular, el promedio global es de 13%, con 35% para las Hemorragias Intracerebrales, 15% para las Hemorragias Subaracnoideas y 9% para las EVC isquémicas, cifras dentro de los promedios conocidos internacionalmente (8, 9, 10).

Existe sin embargo un importante sesgo que debemos tener muy en cuenta, cual es nuestra carencia de servicios de emergencia, que condiciona una menor proporción de pacientes de alto riesgo, como por ejemplo vasculares; que concurren fundamentalmente a instituciones con estos servicios. Es posible que con un servicio de emergencia, se incrementaría nuestra tasa de mortalidad hospitalaria.

Los diagnósticos más frecuentes al alta fueron en el ICN semejantes a los observados en el HNGAI : Enfermedad Cerebrovascular, Epilepsia, Cefalea y Neurocisticercosis y se mantienen casi en la misma secuencia los años 92 y 93. Sin embargo, cuando disgregamos los tipos de ECV, encontramos una diferencia significativa con cifras en el HNGAI de 30% para ECV Hemorrágica y de 70% para Isquémica (7), comparados con 13% para Hemorragias Intracerebrales y 81% para Isquemias en el ICN, que se repiten en 1992 y 1993, siendo así nuestras frecuencias, semejantes a las reportadas internacionalmente (8,9) y distintas a las señaladas por Deza y col. (7) para EVC en el HNGAI.

El origen de estas diferencias entre la población asegurada y no asegurada, nos plantea nuevos problemas a investigar.

En suma vemos que las características de la población son básicamente las mismas en los dos años estudiados, es en su mayoría joven (Económicamente Activa) y procede de todos los rincones del país, con una importante proporción

proveniente del Cono Norte de Lima, siendo casi homogénea en relación al sexo; y los diagnósticos más frecuentes son prácticamente los mismos, es decir, 1° Enfermedad Cerebrovascular, 2° Epilepsia y luego, obviando los mal definidos, cefaleas o neurocisticercosis.

A modo de referencia, señalaremos que la sala Inmaculada recibe solamente pacientes pediátricos y en la sala Los Angeles se halla una pequeña unidad para pacientes críticos, que con frecuencia son vasculares.

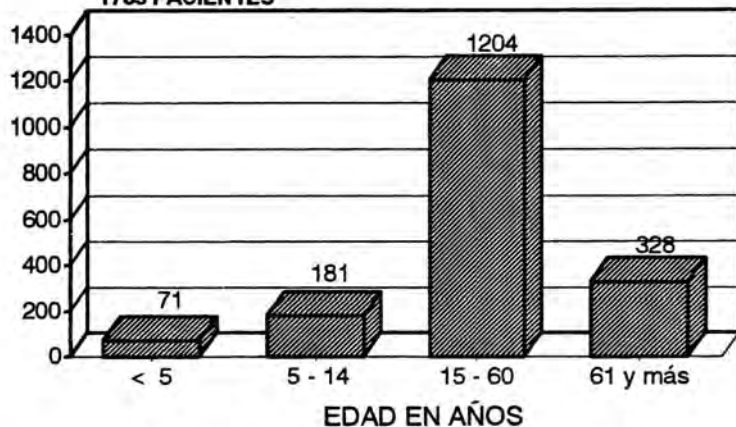
Para mortalidad intrahospitalaria neta, se adopta la definición : "Aquellos fallecidos en el hospital, después de 48 horas de su ingreso".

Algunos cuadros en que se comparan tasas de instituciones, llevan las siguientes siglas en el pie : IPSS "IV" = se refiere a hospitales nacionales del Instituto Peruano de Seguridad Social (IPSS); NEUROL - IPSS = se refiere al servicio de neurología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, del IPSS, tasas para 1992; ICN - 92, ICN - 93 se refiere al Instituto de Ciencias Neurológicas años 1992 y 1993 respectivamente; HNCH se refiere a tasas del Hospital Nacional Cayetano Heredia para 1992; H. GENERAL se refiere a tasas "ideales" para un Hospital General en Argentina.

PACIENTES SEGUN EDAD

ESTUDIO ICN 1992

1783 PACIENTES



PACIENTES SEGUN EDAD

ESTUDIO ICN 1993

1690 PACIENTES

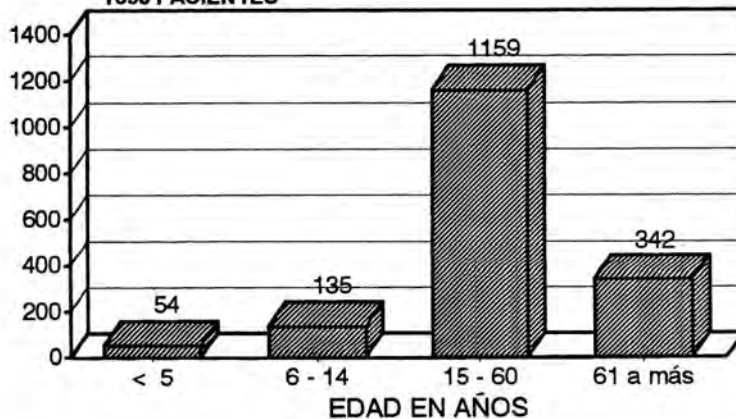
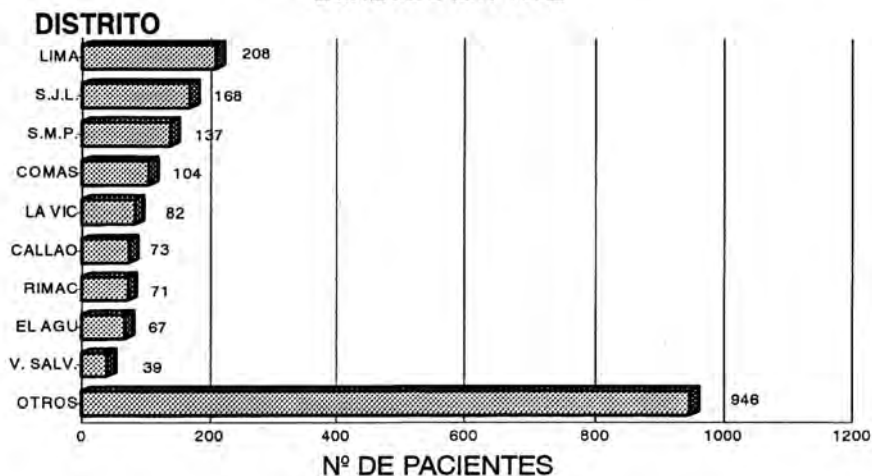


GRAFICO 1 y 2

PACIENTES POR DISTRITO DE RESIDENCIA EGRESOS ICN 1992



PACIENTES POR DISTRITO DE RESIDENCIA EGRESOS ICN 93

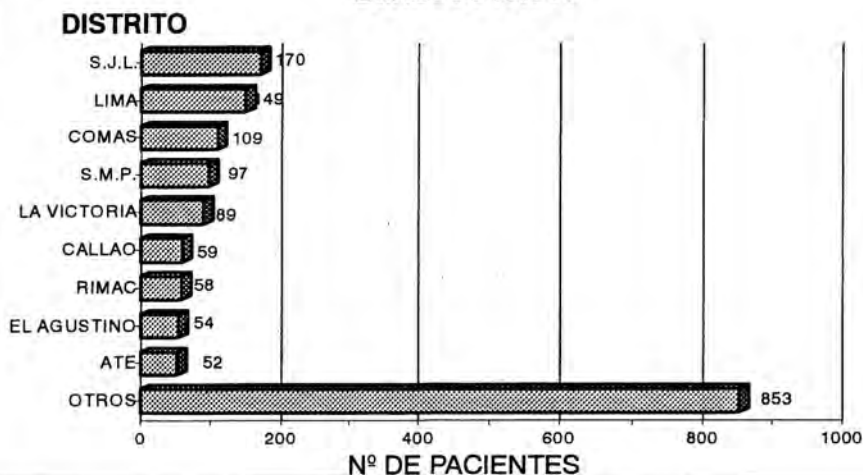
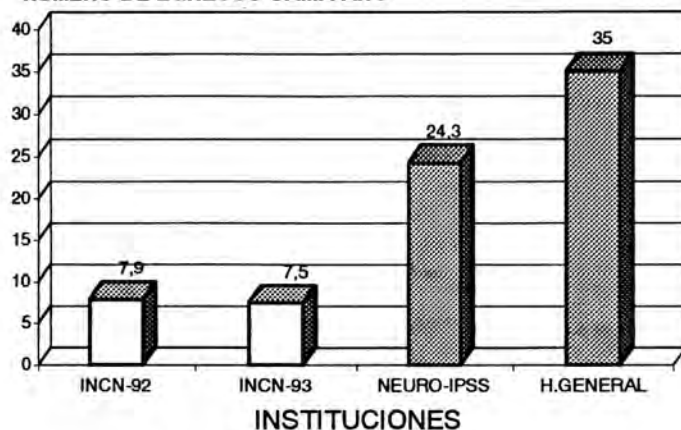


GRAFICO 3 y 4

RENDIMIENTO

ROTACION DE CAMAS INCN-IPSS-IDEAL

NUMERO DE EGRESOS-CAMA-AÑO



PROMEDIO DE PERMANENCIA

INCN-IPSS-HNCH-IDEAL

DÍAS DE PERMANENCIA

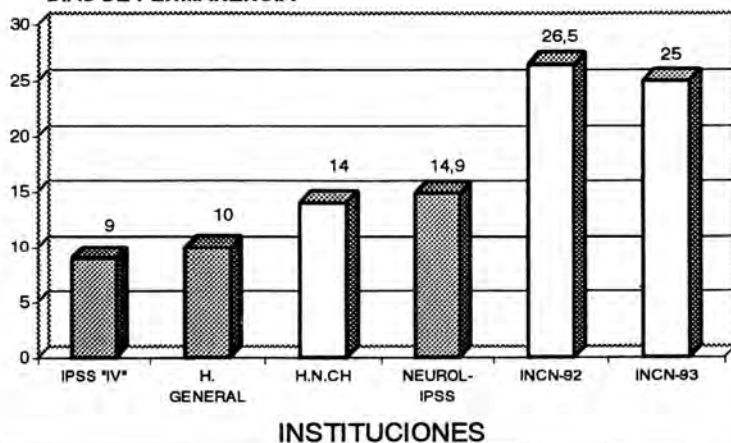
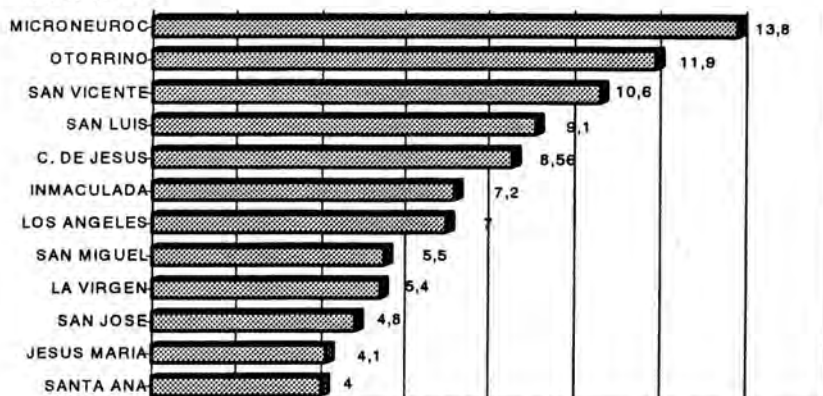


GRAFICO 5 y 6

ROTACION DE CAMAS

ICN: EGRESOS POR CAMA AÑO 1992

SERVICIOS

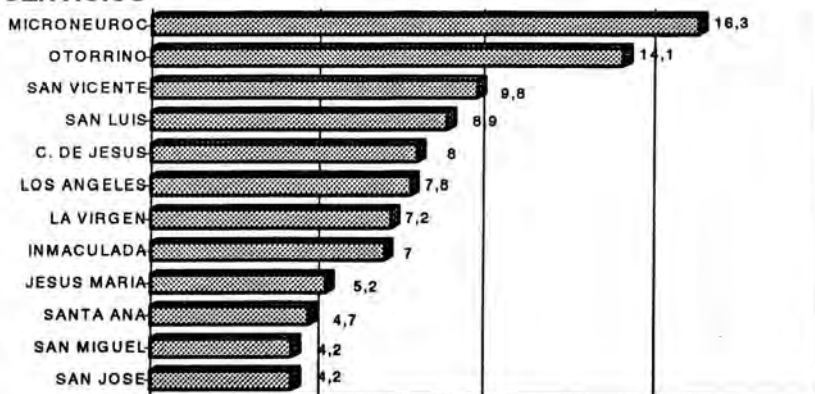


RENDIMIENTO

ROTACION DE CAMAS

ICN: EGRESOS POR CAMA AÑO 1993

SERVICIOS



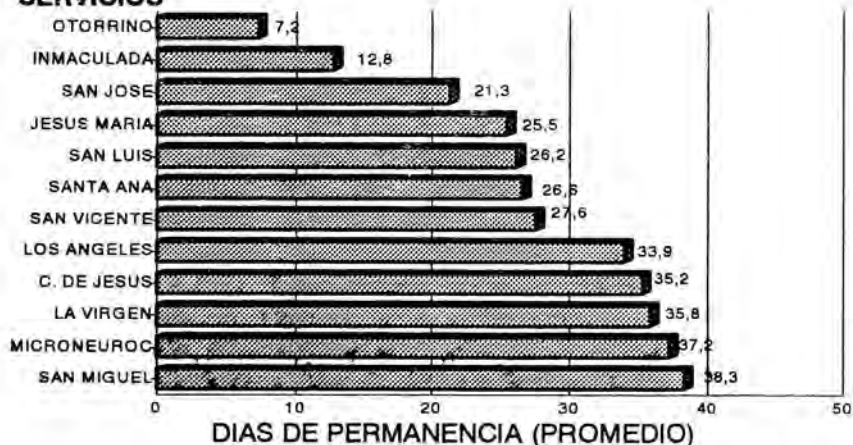
RENDIMIENTO

GRAFICO 7 y 8

PROMEDIO DE PERMANENCIA POR SERVICIOS

ICN 1992

SERVICIOS



PROMEDIO DE PERMANENCIA POR SERVICIOS

ICN 1993

SERVICIOS

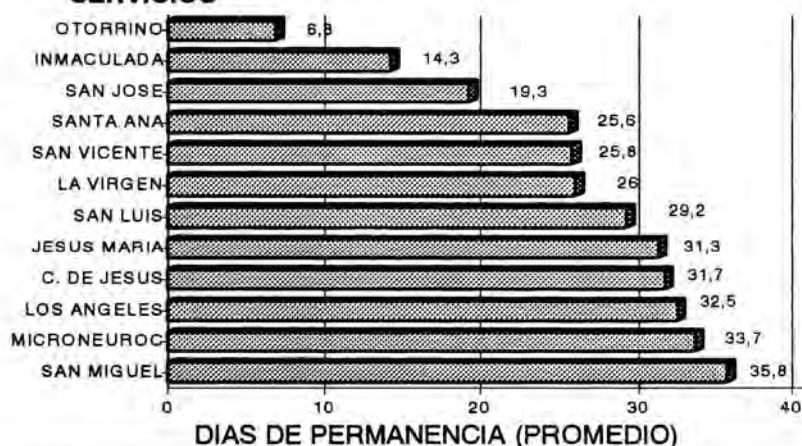
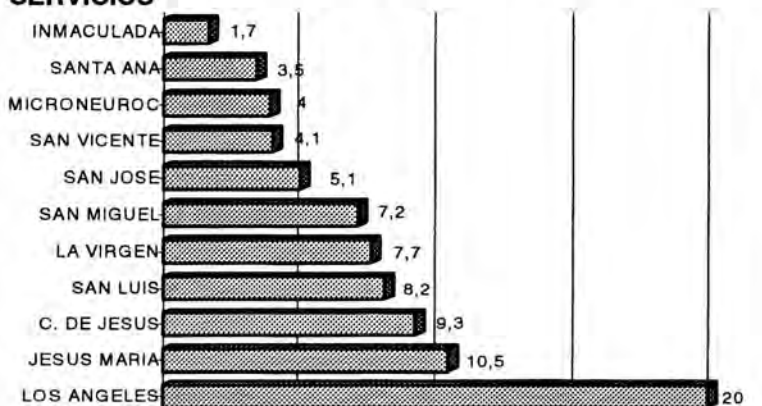


GRAFICO 9 y 10

MORTALIDAD HOSPITALARIA ICN

MORTALIDAD POR SERVICIOS 1992

SERVICIOS

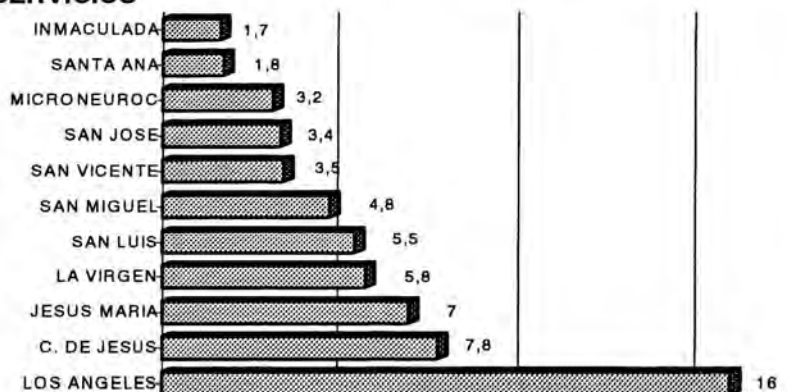


TASA DE MORTALIDAD (%)

MORTALIDAD HOSPITALARIA ICN

MORTALIDAD POR SERVICIOS - 1993

SERVICIOS



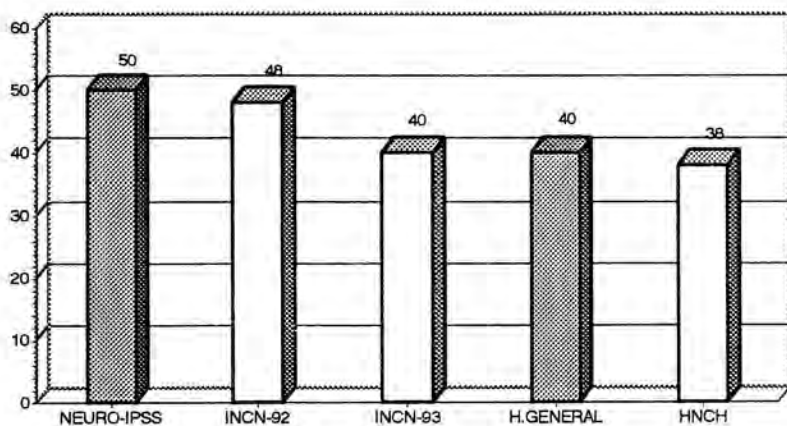
TASA DE MORTALIDAD (%)

GRAFICO 11 y 12

TASAS DE MORTALIDAD HOSPITALARIA

INCN-IPSS-HNCH-IDEAL

FALLECIDOS POR MIL



INSTITUCIONES

GRAFICO 13

DIAGNOSTICOS MAL DEFINIDOS 92-93

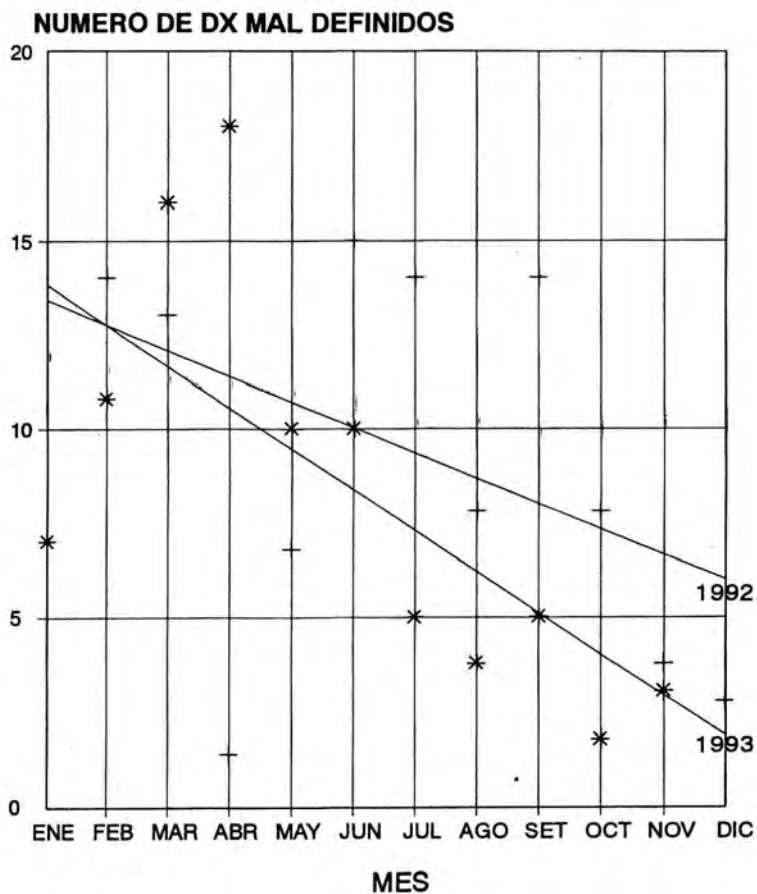
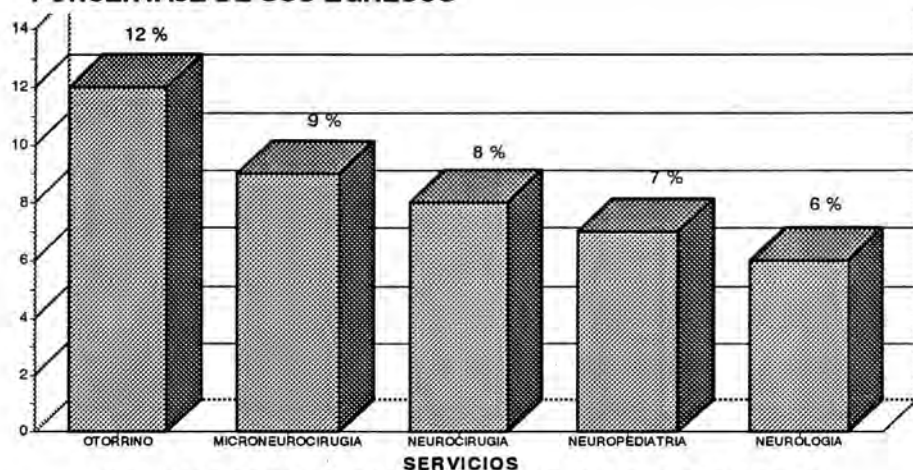


GRAFICO 14

DIAGNOSTICO MAL DEFINIDO POR SERVICIOS

ESTUDIO ICN 1992

PORCENTAJE DE SUS EGRESOS



DIAGNOSTICO MAL DEFINIDO POR SERVICIOS

ESTUDIO ICN 1993

PORCENTAJE DE SUS DIAGNOSTICOS

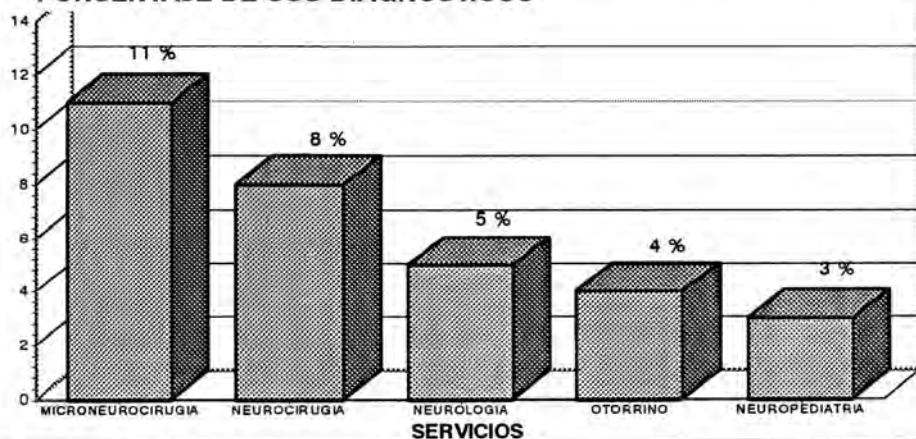
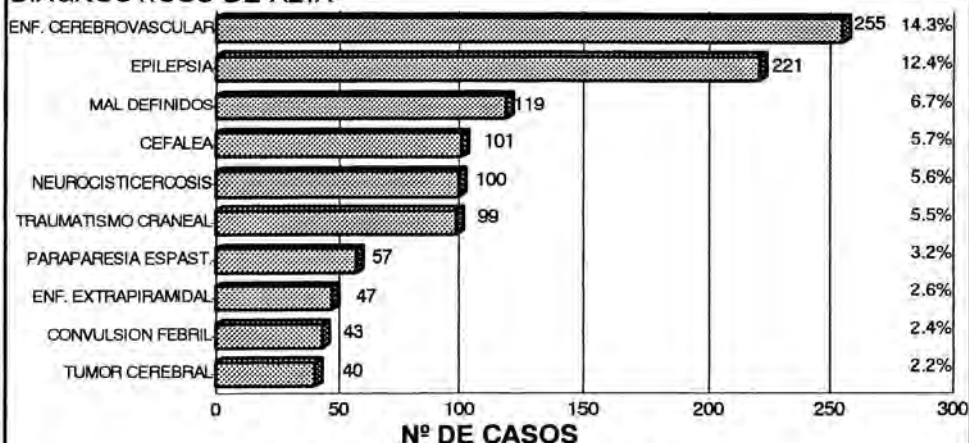


GRAFICO 15 Y 16

DIAGNOSTICOS DE EGRESO

ESTUDIO ICN 1992

DIAGNOSTICOS DE ALTA



DIAGNOSTICOS DE EGRESOS

ESTUDIO ICN 1993

DIAGNOSTICOS DE ALTA

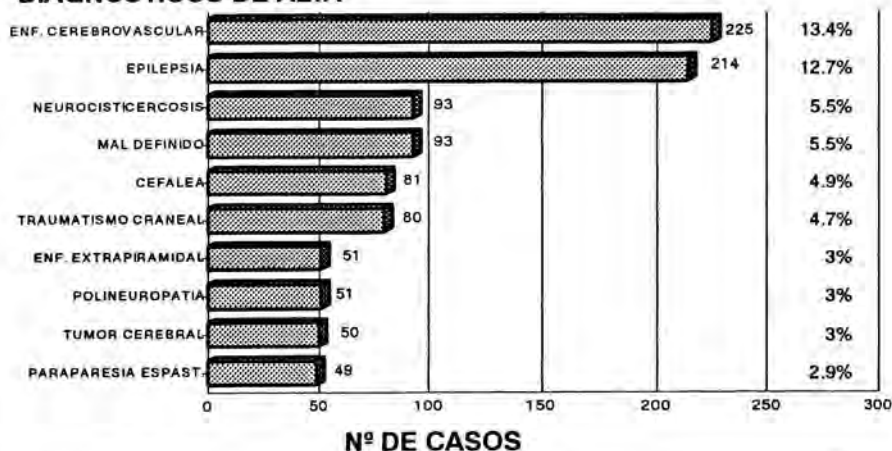


GRAFICO 17 y 18

1. Juan Altamirano y Carlos Castañeda: Análisis de 1424 egresos del ICN 1992-1993, Revista de Salud Pública (en Prensa).
2. Epidemiología intrahospitalaria en 1992, en el Instituto de Ciencias Neurológicas. Rev. Med. Herediana 1994; julio.
3. Defunciones registradas, Perú 1986-1990. Publicación del Ministerio de Salud, octubre de 1992; Tomo I.
4. Boletín Informativo de la Sub-gerencia de Estadística IPSS 1992.
5. Mazzáfferro V.E.: Medicina en Salud Pública, 1988; Edit. El Ateneo, Bs As. Argentina, 604 paginas
6. Informes del Departamento de Registros Médicos y Estadística del Hospital Nacional Cayetano Heredia, 1992.
7. Deza L. y col: Descripción Epidemiológica Intrahospitalaria de los desórdenes vasculares cerebrales. Rev. Neuropsiq 1990; 53: 50-57.
8. Mendelow, A.D.: Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54: 193-195.
9. Oppenheimer S, Hashinski V.: Complications of acute stroke. Lancet 1992; 339: 721-27.
10. Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Warlow C.: Prognosis of transient ischemic attack in the Oxfordshire Community Project. Stroke 1990; 21: 848-53.

NEUROTUBERCULOSIS EN EL DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL I.C.N. 1982 - 1992

Dra. I. TAGLE, Dr. M. ALVARADO, Dr. M. MARTINEZ

INTRODUCCION

La T.B.C. es un problema de salud importante en países en vías de desarrollo como el nuestro, en donde existen altas tasas de riesgo de infección (2.0%), de incidencia (20.8 por cien mil). la forma anatomoclínica más frecuente es la meningoencefalitis. Se revisan las Historia Clínica de los pacientes hospitalizados desde el año 1982 - 1992 con el diagnóstico de Neurotuberculosis en quienes se aplicó el esquema de tratamiento propuesto por el Ministerio de Salud. De 156 pacientes, la tasa de mortalidad más alta la tuvo la MEC con 88.23% (15 casos). La finalidad del presente trabajo consistió en aplicar un nuevo esquema en 20 pacientes, así como valorar las Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM), se obtuvo resultados favorables en 19 de ellos.

FORMAS ANATOMOCLINICAS DE TBC EN EL ICN

FRECUENCIA DE PRESENTACION

FORMAS CLINICAS

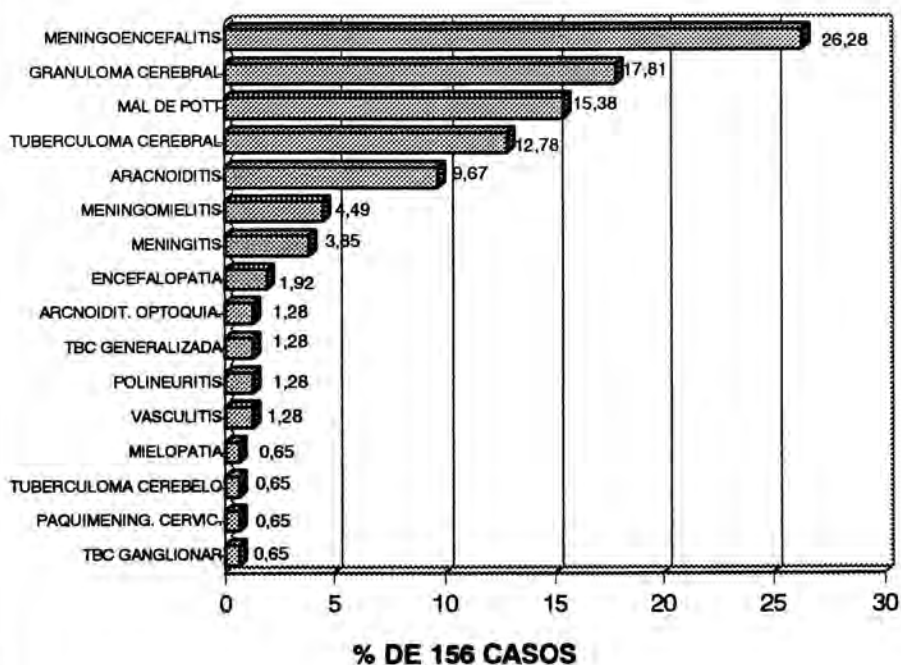
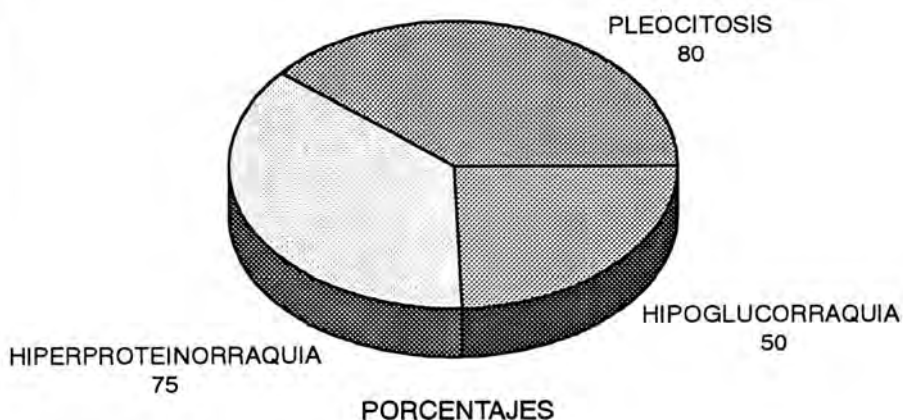


GRAFICO 1

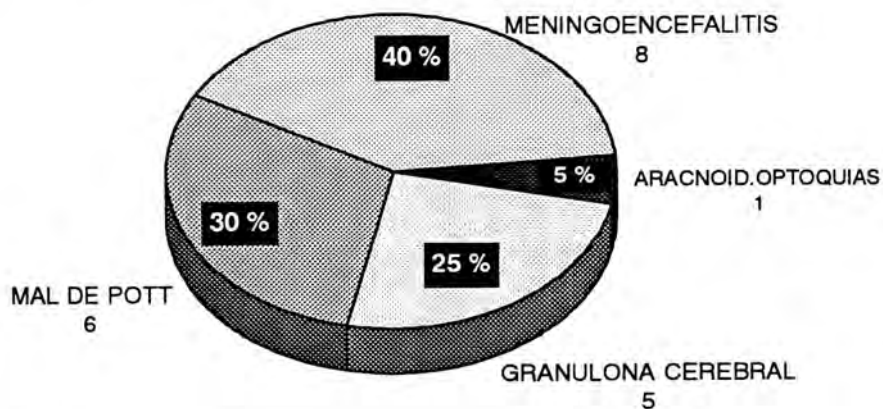
CRITERIOS DIAGNOSTICOS EN NEUROTUBERCULOSIS

- | | | | | | | | | | |
|------------------|-------------------------|----------|-----------|-----------|-----|--------------|-----|-----|-----|
| 1. EPIDEMIOLOGIA | Contacto | () | Ant. TBCP | () | | | | | |
| 2. CLINICA | Sínt. Gem: | Malestar | () | Tos | () | Vómitos | () | Tos | () |
| | Sínt. Reg: | Cefalea | () | Alt. Conc | () | Alt. Compor. | () | | |
| | Signos: | Mening. | () | F.M. | () | ROT | () | HTE | () |
| | Sínd. | Mening. | () | Motor | () | Convul. | () | HTE | () |
| | Diag. Topográficos..... | | | | | | | | |
| 3. LABORATORIO | Hgr..... | VSG | () | BK Esputo | () | | | | |
| | LCR: Macrosp..... | | | | | | | | |
| | Microsp: Pta () | Glu | () | Cel | () | Bk | () | | |
| 4. IMAGENES | Rx Tórax..... | | | | | | | | |
| | Mielografía..... | | | | | | | | |
| | TAC..... | | | | | | | | |

CARACTERISTICAS DEL LCR



FORMAS ANATOMOCLINICAS DE TBC DEL SNC FRECUENCIAS



GRAFICOS 2 y 3

REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS
(RAM)

1era. FASE 2da. FASE 3era. FASE

RAM MENORES

Náuseas	12%	10%	-
Dolor abdominal	10%	-	-

RAM MAYORES

Aumento ác. úrico	20%	-	-
Aumento TGO-TGP	10%	10%	-
Alterac. psíquicas	-	10%	10%

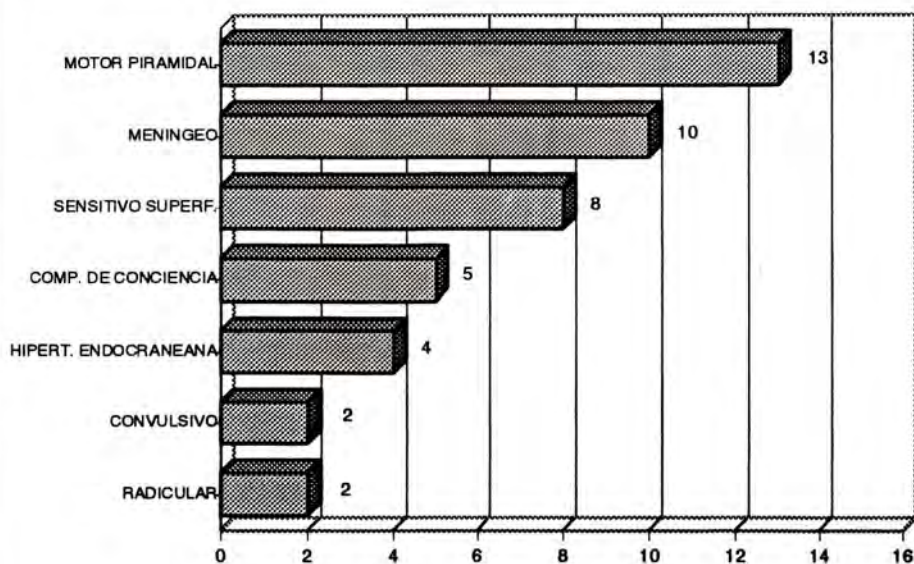
ESQUEMA DE TRATAMIENTO : NEUROTUBERCULOSIS

DROGAS	1º FASE : 2 MESES	2º FASE: 2 MESES	3º FASE: 1 AÑO
INH	10-20 mg/Kg/d N: Hasta 300 mg A: Hasta 600mg.	IDEM	IDEM
RFP	20 mg/Kg/d Hasta 600 mg.	IDEM	IDEM
ETB	25 mg/Kg/d	15 mg/Kg/d	.-
PZA	30 mg/Kg/d. Hasta 2 gr/d.	15 mg/Kg/d.	.-
CORTIC.	Prednisona 30-60 mg/d.	IDEM	IDEM
VIT. B6	100 mg/d.	IDEM	IDEM

SINDROMES NEUROLOGICOS EN TBC DEL SNC

ICN 1992 - 1993

SINDROMES NEUROLOGICOS



NUMERO DE CASOS

GRAFICO 4

DISCUSION

1. La Meningoencefalitis es una de las formas anatomoclínicas más frecuentes de TBC del SNC, con una mortalidad elevada.
2. El Mal de Pott, también es frecuente e importante por las secuelas que deja antes que por su mortalidad.
3. El estudio de LCR mostró los hallazgos característicos en la mayoría de los pacientes hiperproteinorraquia, hipogluorraquia y pleocitosis, orientándonos al diagnóstico.
4. Los RAM mayores se presentaron en el 20% de pacientes.
5. Ante la sospecha se debe iniciar tratamiento específico; teniendo en consideración los diagnósticos diferenciales.

MINISTERIO DE SALUD

BIBLIOTECA CENTRAL