

SECCION DE NEUROLOGIA

Coordinador: Dr. Gustavo Román C.

Dr. Gustavo Román C.: Profesor Asistente de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; Subdirector, Fundación OFA para el Avance de las Ciencias Biomédicas, Bogotá, D.E.

Dr. Ignacio Vergara G.: Profesor Asociado de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.E.

Dr. Arturo Morillo Q.: Profesor Titular de Fisiología; Director, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.E.

Dr. Ricardo Patiño y Dr. Alvaro Sánchez: Departamento de Radiología, Fundación Instituto Neurológico de Colombia, Bogotá, D.E.

NEUROTRANSMISORES

G. ROMAN

La última década ha sido particularmente fructífera para las ciencias neurológicas. Un gran número de descubrimientos ha transformado en forma radical los conceptos fisiopatológicos, los métodos de diagnóstico y las formas de tratamiento de los problemas del sistema nervioso. En esta breve revisión se discutirán algunos de los más importantes avances recientes sobre neurotransmisores y su aplicación práctica en neurología y psiquiatría.

NEUROTRANSMISORES

La existencia de mediadores químicos necesarios para la transmisión nerviosa se conoce desde comienzos del siglo. Los trabajos de Langley, Abel, Elliot y Loewi, entre otros, fueron fundamentales para el establecimiento del concepto de neurotransmisión (1). Más recientemente, Axelrod y von Euler recibieron el Premio Nobel por sus trabajos sobre los neurotransmisores (2).

Un neurotransmisor es una sustancia química que permite el paso de un impulso nervioso a través de una sinapsis. En general se requieren los siguientes criterios para establecer la función neurotransmisora de una sustancia química:

1. Las enzimas necesarias para su síntesis, y el transmisor mismo, deben encontrarse en la neurona.

2. La sustancia transmisora debe ser liberada en la sinapsis al estimular la fibra pre-sináptica.

3. Debe existir un receptor específico en la célula post-sináptica.

4. La aplicación del transmisor en la sinapsis debe reproducir los efectos de la estimulación pre-sináptica.

5. Deben existir mecanismos para terminar rápidamente la acción del transmisor, bien sea por acción enzimática o por recaptación del transmisor.

6. La interferencia con la síntesis, degradación o almacenamiento del transmisor, así como el bloqueo de su efecto farmacológico, deben interrumpir la transmisión.

La Tabla 1, resume los neurotransmisores postulados en la actualidad (4). No en todos ellos se cumplen los criterios

Tabla 1. *Neurotransmisores.*

GRUPO QUIMICO	TRANSMISOR
Colina	Acetilcolina (ACh)
Catecolamina	Dopamina (DA) Noradrenalina (NA) Adrenalina (A)
Indol	Serotonina (5-HT)
Etilamina	Histamina
Aminoácidos	Glicina Taurina Acido glutámico Acido aspártico Acido gamma-aminobutírico (GABA)
Polipéptidos	MET-enkefalina LEU-enkefalina α -endorfina β -endorfina γ -endorfina
	Substancia P Angiotensina II Neurotensina Bombesina Colecistoquinina Octopamina Escotofobina Carnosina

referidos. Las llamadas neurohormonas, de vital importancia en la integración neuroendocrina, son el objeto de una revisión por Román (3) en este simposio y no se incluyen aquí.

Acetilcolina (ACo). La transmisión colinérgica en el sistema nervioso autónomo (SNA) fue la primera en ser reconocida. La ACo es el neurotransmisor de todas las sinapsis pre-ganglionares simpáticas y parasimpáticas, así como en las terminaciones parasimpáticas postganglionares en músculo liso, músculo cardíaco y glándulas exocrinas. La ACo es también el neurotransmisor de todas las uniones neuromusculares en músculo esquelético (5). En el sistema nervioso central (SNC) la ACo forma los siguientes tractos: las vías tegmental ventral y dorsal y el sistema límbico colinérgico, este último comunica la región septal con el hipocampo. Estos circuitos parecen tener gran importancia en los mecanismos de memoria y aprendizaje (6) y en la regulación de la sed y el apetito. Finalmente, se han descrito motoneuronas colinérgicas colaterales de las células de Renshaw espinales y los tractos septo-hipocámpico y habénulo-interpeduncular colinérgicos.

Existen dos receptores colinérgicos: los muscarínicos, localizados en músculo liso y cardíaco y en glándulas exocrinas, son bloqueados por la atropina. Los nicotínicos se encuentran en ganglios autónomos y en la unión neuromuscular, aunque los dos no son idénticos. Los de ganglio son bloqueados por hexametonio y los de músculo estriado por curare y por venenos de serpientes como la cobra (alfabungarotoxina). La unión molecular específica y prácticamente irreversible de esta toxina con el receptor adrenérgico en músculo estriado, así como el aislamiento químico de estos receptores a partir de la electrolasa de los peces eléctricos del Amazonas (el torpedo y la anguila *YMW* *hcd dg YMW*) permitieron el esclarecimiento de la patogénesis de la miastenia gravis, demostrándose la existencia de anticuerpos específicos contra el receptor colinérgico del músculo estriado (6). Este

tema es revisado por Vergara en este mismo simposio.

En cuanto a las acciones centrales de la ACo, se conocen sus acciones sobre la memoria (amnesia) y el comportamiento (psicosis paranoide), por ejemplo, asociadas a la intoxicación por escopolamina ("burundanga") que bloquea los receptores muscarínicos. Recientemente se ha demostrado una cierta mejoría en la memoria y el comportamiento de pacientes con demencia senil, tratados con colina, con lecitina oral (fosfatidilcolina) (7-9) o con lecitina y fisostigmina, un inhibidor central de la acetil-colinesterasa (10). El papel de la ACo en la enfermedad mental ha sido revisado recientemente por Román (11).

La ACo a nivel central produce también acciones motoras. Existe un relativo exceso colinérgico en la enfermedad de Parkinson con aumento de los receptores muscarínicos en putamen, razón por la cual las drogas anticolinérgicas (trihexifenidilo, benzotropina, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos y amantadina), han sido útiles en esta entidad (12). Este es el caso también de las discinesias inducidas por medicación psicomotora. La discinesia tardía ha sido tratada con lecitina, con buen resultado (13). En la corea de Huntington, además de la disminución en la síntesis de GABA, se ha observado también una disminución de ACo en el núcleo caudado (14) y se ha sugerido el tratamiento combinado con haloperidol y lecitina (15).

Noradrenalina (NA). La transmisión noradrenérgica en el SNA tiene lugar en las sinapsis post-ganglionares simpáticas en músculo liso, músculo cardíaco y glándulas exocrinas. Su distribución en el SNC ha sido identificada utilizando la reacción histoquímica fluorescente con formol (2). Los siguientes son los tractos noradrenérgicos: 1) El fascículo descendente desde núcleos rombencefálicos a médula espinal; 2) un haz ascendente ventral desde puente y bulbo hasta mesencéfalo e hipotálamo; 3) un haz ascendente dorsal desde locus coeruleus hasta hipotálamo, cerebelo y corteza cerebral.

Sólo recientemente se han identificado neuronas adrenérgicas en el SNC, mediante la determinación histoquímica de la enzima feniletanolamina N-metil transferasa (FENMT) que convierte la NA en A. Los cuerpos neuronales que contienen adrenalina (A) se encuentran en la porción rostral del bulbo raquídeo, sus axones ascienden hasta hipotálamo o descienden a la médula espinal.

La NA y la A actúan en dos tipos de receptores adrenérgicos, α y β . Este último se encuentra estrechamente asociado con la enzima adenil ciclasa, responsable de la liberación de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), el "segundo mensajero" responsable de la transmisión del mensaje en el interior de la célula efectora (16).

Las principales acciones noradrenérgicas a nivel central se relacionan con estados de manía y depresión (11). La reserpina, que produce depleción de noradrenalina induce estados depresivos hasta en 15% de los pacientes. La norepinefrina, parece ejercer un papel modulador en el control motor y en la regulación del apetito (17).

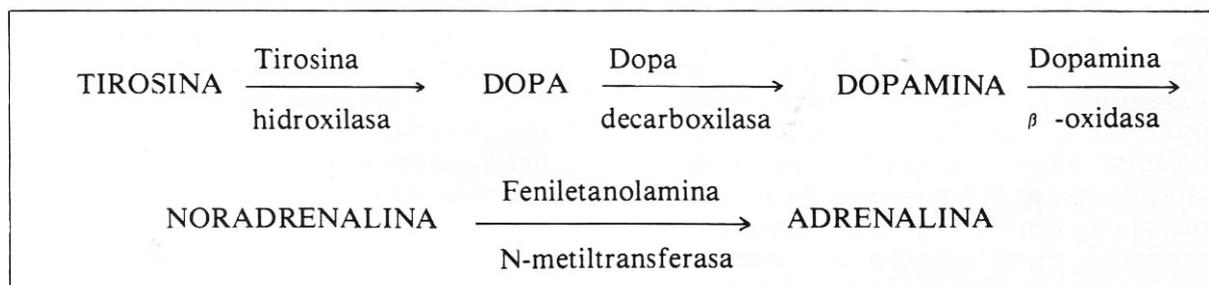
Dopamina (DA). La DA es un metabolito intermediario en la síntesis de catecolaminas a partir de tirosina, de acuerdo al siguiente esquema:

La enzima tirosina hidroxilasa limita la rata de síntesis de catecolaminas. Las mayores concentraciones de DA cerebral se encuentran en el núcleo caudado, putamen, núcleo arqueado y tubérculo olfatorio (18, 19).

La vía dopaminérgica más importante, por su relación con la enfermedad de Parkinson, es el tracto nigroestriatal, cuyos

cuerpos celulares se encuentran localizados en la zona compacta de la sustancia negra y cuyas prolongaciones terminales inervan las células de los ganglios basales. Un segundo sistema dopaminérgico, el tracto mesolímbico, tiene sus cuerpos celulares en el área del tegmento ventral y los núcleos interpedunculares mesencefálicos desde donde se proyecta hacia el núcleo accumbens, los tubérculos olfatorios, el núcleo caudado y el núcleo amigdaloides central y posiblemente al núcleo supraquiasmático. El tercer tracto es el túbero infundibular cuyos cuerpos celulares se encuentran en el núcleo arqueado del hipotálamo y cuyos axones cortos proyectan tanto al área medial preóptica, como a los núcleos dorsomedial y periventricular del hipotálamo (20). Recientemente se ha descrito un nuevo tracto dopaminérgico llamado sistema mesocortical, cuyos cuerpos celulares se originan en los mismos sitios del sistema mesolímbico, pero con terminales localizados en la corteza frontal, en la circunvolución del cíngulo y en el área entorrinal, así como la zona intermedia entre el neocortex y la corteza piriforme. Este último sistema, pone en relación el sistema dopaminérgico con el llamado sistema límbico.

El sistema límbico está constituido por el conjunto de estructuras cerebrales relacionadas con la expresión de la emoción (21, 23). Se ha demostrado igualmente que el sistema dopaminérgico tiene una gran importancia en los llamados "centros de placer" cuya estimulación produce un cambio característico del comportamiento, durante el cual el animal se autoestimula miles de veces por minuto, sin detenerse para alimentarse, para beber o para dormir. Se ha encontrado recientemente que



estas vías tienen una gran importancia en procesos de memoria y de aprendizaje (24).

Parece estar demostrado hoy que la acción antipsicótica de las drogas fenotiazínicas se debe a la inhibición del sistema dopaminérgico, y en particular de sus proyecciones hacia el núcleo accumbens, la corteza frontal y otras áreas del sistema límbico. Esto se ha visto confirmado por la demostración post-mortem en tejido cerebral de concentraciones elevadas de dopamina en áreas específicas del sistema límbico de pacientes con esquizofrenia. Bird y colaboradores demostraron que las concentraciones más elevadas de dopamina en el cerebro de esquizofrénicos se encuentran en el núcleo accumbens y en la sustancia perforada anterior (25, 26). No se observaron cambios en el contenido de dopamina en el núcleo lenticular. Henn (27) ha postulado que la dopamina cerebral tendría un papel modulador, especialmente en vista de su amplia distribución tanto en botones presinápticos como en la glía.

Recientemente se ha sugerido que la esquizofrenia podría resultar de un desequilibrio entre los sistemas dopaminérgico (hiperactivo) y serotoninérgico (hipoactivo) (28-30). Siguiendo este modelo, la esquizofrenia sería similar a la enfermedad de Parkinson, en la cual existe un desequilibrio relativo entre la función de los neurotransmisores dopamina (hipoactivo) y acetilcolina (hiperactivo). Esta hipótesis se basa en dos sólidas observaciones (31):

1. Que la psicosis producida por grandes dosis de anfetamina semeja muy estrechamente a la esquizofrenia paranoide aguda.

2. Que las drogas neurolépticas son realmente efectivas en la esquizofrenia y que su eficacia se relaciona con la capacidad de producción de síntomas extrapiramidales, la cual resulta, a su vez de su capacidad de bloqueo de la transmisión dopaminérgica cerebral.

Connell (32) fue el primero en llamar la atención sobre la gran similitud que existe

entre la psicosis producida por anfetaminas y la esquizofrenia paranoide aguda. Las anfetaminas se asemejan a la dopamina y la noradrenalina en su estructura química, pero la ausencia de grupos hidroxilo en el anillo les permite penetrar al sistema nervioso central, mientras que la presencia del grupo metilo en el carbón, las protege contra el fraccionamiento por la MAO (31).

En varios animales las anfetaminas producen experimentalmente un síndrome de comportamiento estereotipado repetitivo el cual puede bloquearse con la droga alfa-metil-p-tirosina que inhibe la síntesis de catecolaminas y por agentes que destruyen la dopamina en las neuronas centrales, tal como la 6-OH-dopamina (30). Se ha concluido en base a sólida evidencia de laboratorio, que la acción de las anfetaminas a nivel del sistema nervioso central se debe a una excesiva liberación de dopamina en las neuronas del sistema nervioso central.

Cuando se generalizó el empleo de las drogas fenotiazínicas para el tratamiento de psicosis, se observó que junto con sus propiedades antipsicóticas, estas drogas se caracterizaban por producir síntomas extrapiramidales como efecto colateral. Posteriormente se demostró que todas las drogas con capacidad neuroléptica (fenotiazinas, butirofenonas y tioxantenos), a pesar de que difieren en su estructura química, actúan todas aumentando el recambio de dopamina en el sistema nervioso central, con acumulación de ácido homovanílico, principal metabolito de la dopamina. Puede decirse que, en general, la capacidad de inhibición del sistema dopaminérgico se correlaciona en forma directa con la potencia antipsicótica de la droga (11).

Dopamina **Alteraciones extrapiramidales** (33-36). Este grupo de enfermedades, caracterizadas por la presencia de movimientos anormales (discinesias), incluye los tics, las coreas, la atetosis, la distonía, el balismo y el parkinsonismo. Los tics son movimientos involuntarios rá-

pidos, estereotipados, erráticos, espasmódicos y sin finalidad. La forma más severa, familiar, es el síndrome de Gilles de la Tourette, en el cual se ha observado mejoría con el uso de haloperidol, un bloqueador del receptor dopaminérgico, lo cual sugiere que en su patogénesis podría intervenir un exceso de dopamina.

La corea se caracteriza por la presencia de movimientos involuntarios rápidos, predominantemente distales y lo suficientemente complejos, como para semejar un acto volitivo y con finalidad definida. Bioquímicamente se sabe que las drogas que aumentan la transmisión dopaminérgica, tal como la levodopa, pueden inducir movimientos coreicos, mientras que aquellos fármacos que disminuyen la función dopaminérgica, como la clorpromazina, la mejora. Sustancias como el haloperidol, la clorpromazina y otros fenotiazínicos (bloqueo de los receptores) y la tetrabenazina (depleción del almacenamiento), disminuyen la transmisión dopaminérgica y se usan en el tratamiento paliativo de la corea de Huntington, la corea post-estreptocócica de Sydenham, y otras formas de corea secundarias a tirotoxicosis, lupus, y a varias drogas tales como anticonceptivos orales, fenitoína, anticolinérgicos, anfetamina, metilfenidato, levodopa y neurolépticos (discinesias agudas y tardías). En estos últimos casos la droga agresora debe interrumpirse, de ser posible.

La atetosis se caracteriza por movimientos lentos, reptantes y bruscos. Se debe a la lesión de los ganglios basales por muchas causas (infección, infarto o hemorragia, parálisis cerebral, idiopáticas (la hipermielinización del "état marbré"). Sus bases bioquímicas se desconocen y no hay tratamiento específico. La forma llamada coreoatetosis puede considerarse una variante de la corea.

La distonía se caracteriza por movimientos lentos y sostenidos que conducen a posturas anormales. En su forma más severa, familiar, la "distonía musculorum deformans" se han encontrado niveles

bajos de los metabolitos de la dopamina en el LCR (37) y niveles altos de dopamina-hidroxilasa. Sin embargo, no hay tratamiento efectivo. Fahn (38) ha sugerido el tratamiento con dosis altas de anticolinérgicos en niños con esta enfermedad.

El balismo indica movimientos proximales violentos con desplazamiento generalmente de un brazo (hemibalismo), resultado de la destrucción del núcleo subtalámico de Luys y en pocos casos del núcleo dorso medial del tálamo. Se ha tratado en forma eficiente con bloqueadores de los receptores dopaminérgicos, tales como la perfenazina o el haloperidol.

El parkinsonismo es el más común de los trastornos extrapiramidales y una de las enfermedades más frecuentes del sistema nervioso. Se caracteriza por la triada de: temblor en reposo, rigidez y aquinesia.

La enfermedad de Parkinson o parkinsonismo primario o idiopático, es la forma más común, seguida por el parkinsonismo post-encefálico (von Economo), y por otras formas de parkinsonismo secundario a la acción de drogas, tales como fenotiazinas, butirofenonas, reserpina y tetrabenazina. Los tipos menos comunes se llaman "síndromes para-parkinsonianos", tales como el Shy-Drager, Steele-Richardson-Oiszewski, la enfermedad de Wilson, la enfermedad de Halervorden-Spatz, la forma rígida de corea de Huntington, la degeneración estriatonigricá, la enfermedad de Jakob-Creutzfeldt, el síndrome de Hakin, el "état lacunaire" y las intoxicaciones por monóxido de carbono, disulfuro de carbono y manganeso.

Los cambios más constantes en el parkinsonismo son la despoblación de la sustancia negra y de otras áreas pigmentadas del tronco cerebral, con presencia de cuerpos de Lewy intracitoplasmáticos. Sin considerar la etiología, se puede concluir que bioquímicamente el parkinsonismo es un síndrome de deficiencia de dopamina nigroestriatal, con un exceso colinérgico relativo (38-43).

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson (33-36, 39-44) trata de modificar esta alteración (muy poca dopamina, mucha acetilcolina). Las drogas primariamente dopaminérgicas son la levodopa, que se transforma en el metabolito activo, la dopamina, por acción de la decarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos, una enzima relativamente común en muchos tejidos. La unión de L-dopa con un inhibidor de la decarboxilasa, tal como la carbidopa (Sinemet) o la benserazida (Madopar), ha permitido disminuir la dosis de L-dopa con lo cual disminuyen también sus efectos secundarios.

Otros intentos de modificar el metabolismo dopaminérgico, aumentando los niveles de dopamina, incluyen el bloqueo selectivo de la MAO con deprenil, o de la COMT con U-0521. Los resultados preliminares son satisfactorios. Entre las drogas que estimulan el receptor (agonistas dopaminérgicos), los derivados de la apomorfina han sido los más útiles especialmente la bromocriptina y el lergotril, alcaloides del ergot (33, 34, 45). Entre los agonistas selectivos, la oxiperomida y la tiaprida están siendo evaluados (44-46).

Las drogas primariamente anticolinérgicas incluyen el trihexifenidil (Artane) y la benzotropina (Cogentin) que bloquean los receptores muscarínicos; sin embargo, tienen demasiados efectos secundarios. Lo mismo puede decirse de los antihistamínicos. Los antidepressivos tricíclicos y la amantadina han sido adyuvantes útiles en el tratamiento del parkinsonismo.

Coma hepático. Esta entidad, denominada también encefalopatía portosistémica (47-50), debe ser incluida entre los trastornos producidos por alteraciones del metabolismo dopaminérgico. Es producida por el paso a la circulación de aminoácidos, amonio y otros productos nitrogenados elaborados en el intestino por acción bacteriana sobre las proteínas de la dieta, productos que no son detoxicados en el hígado, en razón de la desviación de la circulación portal (50, 51). Aunque se ha pos-

tulado que el factor de primera importancia en este síndrome fuera el amonio ("intoxicación amoniaca"), no hay relación entre la amonemia y la severidad del coma hepático (50). Recientemente Fischer (52) ha propuesto la hipótesis de los "falsos neurotransmisores" por la cual se postula que el aumento en la circulación de aminoácidos procedentes del intestino, induciría su metabolismo, por decarboxilación y p-oxidación, hacia falsos neurotransmisores que alterarían la función de las vías dopaminérgicas y noradrenérgicas cerebrales. De particular importancia ha sido la demostración de niveles elevados de octopamina en orina y plasma. Los niveles se correlacionan bien con la severidad del coma hepático. Este falso neurotransmisor se origina a partir de tirosina, con formación intermediaria de tiramina. Otros productos que aumentan en el coma hepático experimental son la serotonina, el 5-HIAA, el triptófano, la glutamina, la glutaramina, la fenilalanina y la tirosina. La disminución de DA, ACo y NE ha sido mencionada previamente y ocurre como resultado de la derivación del metabolismo hacia otros neurotransmisores. Se considera que la elevación de glutamina en el LCR constituye el test más específico para el diagnóstico de encefalopatía hepática.

Uno de los argumentos más convincentes en favor de la hipótesis de los falsos neurotransmisores en la encefalopatía portosistémica y en el síndrome hepato-renal, es la rapidez con que la L-dopa produce mejoría tanto del cuadro clínico como del EEG en estos pacientes (53). Los tratados al comienzo del coma evolucionan mejor que los casos tardíos. Recientemente se ha utilizado con éxito la bromocriptina con este fin (54). La acción posiblemente se debe a que la L-dopa aventaja a los otros aminoácidos aromáticos en la competencia por el transporte al interior del cerebro. Además, los altos niveles de insulina producen en estos pacientes depósitos de aminoácidos ramificados en músculo lo cual disminuye su nivel sérico y permite la entrada al cerebro de triptófano y fenilalanina con producción de serotonina e inhibición de la síntesis de catecolaminas,

lo cual aumenta la somnolencia y conduce al estupor y al coma hepático (11). Fischer (12) ha demostrado la importancia de un aporte apropiado de aminoácidos ramificados a estos pacientes.

Neurotransmisión serotoninérgica. La serotonina es un neurotransmisor de la serie del indol. Se encuentra localizada especialmente en las neuronas del tronco cerebral en la región del raquídeo. Los haces serotoninérgicos originados en los núcleos del raquídeo mesencefálico se proyectan a hipotálamo, hipocampo, amígdala y corteza cerebral. Las fibras de los núcleos del raquídeo en bulbo raquídeo descienden en la médula y terminan a nivel lumbar y sacro. Parece que estos tractos tengan relación en las manifestaciones cardiovasculares de la angustia y del estado de stress (58, 59).

La síntesis de serotonina se hace a partir del triptófano mediante reacción catalizada por la triptófano hidroxilasa y descarboxilación posterior. La serotonina es metabolizada por acción de la MAO con producción de ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA).

Muchas de las drogas activas sobre la transmisión catecolaminérgica, tales como la reserpina, tetrabenazina, los inhibidores de la MAO y los bloqueadores de la recaptación tales como los antidepresivos tricíclicos, producen efectos similares sobre la transmisión serotoninérgica. Los bloqueadores específicos del receptor de la serotonina incluyen la dietilamina del ácido lisérgico (LSD), conocido por sus efectos alucinógenos; y la metisergida, utilizada para las cefaleas de tipo migrañoso y en particular en la cefalea "en salvas" (cluster headache).

El estudio farmacológico y experimental ha permitido concluir que la disminución de la serotonina cerebral produce los siguientes cambios:

1. Aumento de la sensibilidad a estímulos tales como el calor y el shock.
2. Carencia de sueño, con pérdida del sueño de ondas lentas (no-REM).
3. Aumento en

el comportamiento agresivo. (4) Aumento en el comportamiento sexual. 5. Aumento en la susceptibilidad a las convulsiones.

Las dietas altas en carbohidratos o ricas en grasas, o los niveles altos de insulina, se acompañan de mayores concentraciones séricas de triptófano y aumento del contenido cerebral de serotonina, lo cual puede explicar la somnolencia post-prandial. El aumento del triptófano de la dieta, se acompaña de aumento de serotonina cerebral (60).

El síndrome llamado de Lance-Adams (mioclonías de acción post-anóxicas) parece resultar de una disminución de la transmisión serotoninérgica (61, 62). El tratamiento con triptófano, 5-HT (5-HTP), o inclusive con metisergida, ha sido de utilidad. También ha sido útil la terapia con clonazepam (trivovril), una benzodiazepina anticonvulsivante que aumenta los niveles de 5-HIAA.

5a) La transmisión gabaérgica se realiza únicamente en mamíferos y solamente en el SNC. La determinación de las neuronas que contienen ácido gamma-aminobutírico (GABA) se realiza mediante localización histoquímica de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), la enzima limitante de la tasa de síntesis de GABA a partir de glutamato. Estas neuronas se encuentran localizadas en cerebelo, cuernos dorsales de médula, hipocampo, retina, porción reticulada de la sustancia negra y en hipotálamo.

GABA es el inhibidor por excelencia en el SNC y se cree que la disminución en la transmisión gabaérgica sea de importancia en la patogénesis de la epilepsia (13). En efecto, uno de los más efectivos anticonvulsivantes recientes, el ácido valproico (Depakene) parece actuar mediante aumento de las concentraciones de GABA (14). Se ha demostrado, igualmente, que existe una disminución de GABA en el núcleo caudado en la corea de Huntington (15) así como en la esquizofrenia (16). Se

utiliza también GABA para el tratamiento de la espasticidad (67).

Otros aminoácidos neurotransmisores incluyen glicina, serina, glutamato, aspartato y taurina. La glicina se encuentra en concentraciones elevadas en el tronco cerebral y en la región ventral de la médula espinal; actúa como inhibidor muy posiblemente implicado en la espasticidad (68), pues sus niveles disminuyen rápidamente después de la hipoxia local espinal lo cual produciría una disminución de la inhibición post-sináptica (69). Los niveles de serina también disminuyen en estas condiciones. La estricnina bloquea los receptores de la glicina y explica sus efectos motores mientras que el aspartato parece ser un neurotransmisor excitador para las interneuronas a nivel espinal. Sin embargo, estas sustancias forman parte importante del ciclo de Krebs, por lo cual se encuentran presentes en muchas regiones del SNC, no necesariamente funcionando como neurotransmisores. La taurina se ha postulado como un factor de importancia en la epilepsia y se ha demostrado que el aumento de taurina en el foco epiléptico se asocia con mejoría clínica de los síntomas (70).

Transmisión peptidérgica. Son numerosos los neuropéptidos aislados del SNC, aunque la mayoría también tienen receptores en el tracto gastrointestinal (Tabla 1). Su descubrimiento ha abierto un fascinante campo de investigación en neurociencias. Mencionaremos los más importantes.

Substancia P (SP). Este undecapéptido vasoactivo se encuentra en cerebro, médula espinal y tracto gastrointestinal. Las mayores concentraciones se encuentran en hipotálamo, área preóptica, y substancia negra. También hay concentraciones elevadas en los ganglios de la raíz dorsal y en la substancia gelatinosa (71), por lo cual se piensa que esté involucrado en la transmisión del dolor en las fibras C no mielinizadas. Se han encontrado también niveles bajos de SP en la substancia negra de pacientes con corea de Huntington (72).

Encefalinas. Estos polipéptidos tienen una inmensa importancia en la explicación de los efectos analgésicos de la morfina.

Se ha demostrado, en efecto, que existen en el cerebro receptores específicos para el opio y los derivados de la morfina. Estos receptores se encuentran distribuidos selectivamente en áreas del sistema límbico, cuya importancia en la percepción del dolor se conoce desde hace muchos años (73, 74). Se ha demostrado también que el cerebro produce su propia morfina, un grupo de sustancias denominadas endorfinas (74-79). Las primeras que se descubrieron son las met-enkefalina y la leu-enkefalina; la primera es un fragmento de una molécula polipeptídica más grande, la Mipotropina, de la cual se obtienen igualmente dos fragmentos con capacidad opiácea, llamados μ -endorfina y κ -endorfina.

Se ha demostrado que las endorfinas juegan un papel de primera importancia no solamente en la analgesia y la modulación del dolor, sino en los mecanismos relacionados con la adicción a la morfina, en el sueño, la alimentación, la respiración, la actividad sexual y la regulación endocrina. Igualmente se ha postulado que las endorfinas posiblemente tengan un papel de primera importancia en la producción de condiciones tales como la epilepsia, la esquizofrenia y la enfermedad maniaco-depresiva (80).

Se ha puesto de relieve la importancia de los péptidos en la regulación neuroendocrina (81) y se ha descubierto que estas neurohormonas no solamente se encuentran en hipotálamo, sino que existen en muchos sitios del SNC y tienen un papel fundamental en funciones sensitivas, motoras y en el comportamiento (82, 83).

Se ha descrito recientemente (84) un sistema cerebral intrínseco de producción de angiotensina que induce cambios fisiológicos y del comportamiento. Se postula que este sistema renina-angiotensina cerebral funcionaría en situaciones de emergencia, frente a un posible colapso circu-

Ucflc" @j UgdYglUdUWgf i b
 a YUXf Yb`cgdcVpgXYa YácfirU
 WzUg Wac YbY Xgfc`c Xlc YfU
 WUXcl UgmUUXC" I bd dXc Y!
 hUXc X'UcfjUXdUMhgWbUcfYU
 bfi lcgUfcX WbY fuhp'd fXXUY
 tmlc mXdc Xfuhj Ujggá Ulg

BIBLIOGRAFIA

- 1.— GCh, A.: Medical pharmacology, 9th. ed. Saint Louis, C.V. Mosby, 1978.
- 2.— Axelrod, J.: Neurotransmitters. Sci. American, 230: 59-71, 1974.
- 3.— Román, G.: Neuroendocrinología: una endocrinología diferente? VI Congreso Colombiano de Medicina Interna, Bogotá, 1980.
- 4.— Moskowitz, M.A., Chiel, H.J. y Lytle, L.D.: Neurotransmitters and Diseases of the Nervous System. En: Current Neurology, editado por H.R. Tyler y D.M. Dawson pp. 390-436, Boston, Houghton Mifflin, 1978.
- 5.— Lester, H.A.: The response to acetylcholine. Sci. Amer., 236: 106-118, 1977.
- 6.— Bender, A.N., Ringel, S.P, et al.: Myasthenia Gravis: a serum factor blocking acetylcholine receptors of the human neuromuscular junction. Lancet, 1: 607-609, 1975.
- 7.— Drachman, D.A., Leavitt, J.: Human memory and the cholinergic system. Arch. Neurol. 30: 113-121, 1974.
- 8.— LeDoux, J.E., Barclay, L., Premack, A.: The brain and cognitive sciences. Ann. Neurol. 4: 391-398, 1978.
- 9.— Smith, C.M., Swash, M.: Possible biochemical basis of memory. Ann. Neurol. 3: 471-473, 1978.
- 10.— Peters, B.H., Levin, H.S.: Effects of physostigmine and lecithin on memory in Alzheimer disease. Ann. Neurol. 6: 219-221, 1979.
- 11.— Román, G.: La enfermedad mental: una alteración bioquímica. En: Simposium Fundación OFA. "Las Bases Moleculares de la Vida y la Enfermedad". Bogotá. C. Valencia Editores, 1980.
- 12.— Calne, D.B., Eisler, T.: The pathogenesis and medical treatment of extrapyramidal disease. Med. Clin. N. Am. 63: 715-727. 1979.
- 13.— Davis, K.L., Berger, P.A., Hollister, L.E.: Choline for tardive dyskinesia. N. Engl. J. Med. 293: 152, 1975.
- 14.— Enna, S.J., Bird, E.D., Bennett, J.P. Jr. et al.: Huntington's chorea: Changes in neurotransmitter receptor in the brain. N. Eng. J. Med. 294: 1305-1309, 1976.
- 15.— Growdon, J.H., Cohen, E.L., Wurtman, R.J.: Treatment of brain disease with dietary precursors of neurotransmitters. Ann. Int. Med. 86: 337-339. 1977.
- 16.— Nathanson, J.A., Greengard, P.: "Second Messengers" in the Brain. Sci. Amer., 236:108-119, 1977.
- 17.— Landsberg, L., Yourng, J.B.: Fasting, feeding and regulation of the sympathetic nervous system. N. Eng. J. Med. 298: 1295-1300, 1978.
- 18.— Moskowitz, M.A., Chiel, H.J., Lytle, L.D.: Neurotransmitters and disease of the nervous system. En: Current Neurology, Editado por H.R. Tyler y D.M. Dawson pp. 390-436, Boston, Houghton Mifflin, 1978.
- 19.— Lindvall, O. et al.: Mesencephalic dopamine neurons projecting to neocortex. Brain Res. 81: 325-331, 1974.
- 20.— Bartholini, G.: Interaction of dopamine, acetylcholine and GABA in limbic and striatal structures. En: Rhinencephale, neurotransmetteurs et psychoses, editado por J. de Ajuriaguerra y R. Tissot. pp. 241-251. Geneve Georg et Cie, 1977.
- 21.— Goldstein, M.: Brain research and violent behavior. Arch. Neurol. 30: 1-35, 1974.
- 22.— MacLean, P.D.: New findings relevant to the evolution of psychosexual functions of the brain. J. Nerv. Mental Dis. 135: 289-301, 1962.
- 23.— Blackstad, T.W.: Notes sur l'hodologie comparative de structures rhinencephaliques (limbiques). En: Rhinencephale, Neurotransmetteurs et Psychoses, editado por J. de Ajuriaguerra y R. Tissot. pp. 17-60, Geneve, Georg et Cie, 1977.
- 24.— Routtenberg, A.: The reward system of the brain. Sci. Amer. 239: 122-131. 1978.
- 25.— Bird, E.D. et al.: Increased brain dopamine and reduced glutamic acid decarboxilase and Ach transferase activity in schizophrenia and related psychoses. Lancet, 2: 1157-1159, 1977.
- 26.— Bird, E.D. et al.: Increased dopamine concentration in limbic areas of brain from patients dying with schizophrenia. Brain, 102: 347-360. 1979.
- 27.— Henn, F.A.: Dopamine and schizophrenia. Lancet, 2: 293-295, 1978.
- 28.— Smythies, J.R.: Recent progress in schizophrenia research. Lancet, 1: 136-139, 1976.
- 29.— Owen, F. et al.: Increased dopamine receptor sensitivity in schizophrenia. Lancet, 1: 223-225, 1978.
- 30.— Seiden, L.S., Dykstra, L.A.: Psychopharmacology. Biochemical and behavioral approach. Van Nostrans Reinhold Co., 1977.
- 31.— Snyder, S.H. et al.: Drugs, neurotransmitters and schizophrenia. Science, 184: 1243-1253, 1974.
- 32.— Connell, P.H.: Amphetamine psychosis. London, Chapman Hill, 1958.
- 33.— Calne, D.B.: Developments in the pharmacology and therapeutics of Parkinsonism. Ann. Neurol. 1: 111-119. 1977.
- 34.— Calne, D.B.: Terapéutica en neurología. Bogotá, Sa'vat, 1979.
- 35.— Teravainen, H., Calne, D.S.: Developments in understanding the physiology and pharmacology of parkinsonism. Acta Neurol. Scandinav. 60: 1-11, 1979.
- 36.— Calne, D.B., Eisler, T.: The pathogenesis and medical treatment of extrapyramidal disease. Med. Clin. N. Am. 63: 715-727, 1979.
- 37.— Tabaddor, K. et al.: Diminished ventricular fluid dopamine metabolites in adult onset dystonia. Neurology 28: 1254-1258, 1978.
- 38.— Fahn, S.: Treatment of dystonia with high dosages of anticholinergic medication. Neurology, 29: 605, 1979.
- 39.— Bianchine, J.R.: Drug therapy of parkinson. N.Eng. J. Med, 295: 814-818, 1976.

- 40.— Messiha, F.S., Kenny, A.D.: Parkinson's disease. New York, Plenum, 1977.
- 41.— Editorial: Drugs for Parkinson's disease. *Lancet*, 1: 754-755, 1978.
- 42.— Fahn, S., Calne, D.B.: Considerations in the management of parkinsonism. *Neurology*, 28: 5-7, 1978.
- 43.— Calne, D.B.: Advances in the neuropharmacology of parkinsonism. *Ann. Int. Med.* 90: 219-229, 1979.
- 44.— Calne, D.B.: Dopaminergic agonists in the treatment of parkinsonism. *Clin. Neuropharm.* 3: 153-166, 1978.
- 45.— Fahn, S. et al.: The role of bromocriptine in the treatment of parkinsonism. *Neurology* 29: 1077-1083, 1979.
- 46.— Lieberman, A.N. et al.: Lergotrile in Parkinson's disease: Further study. *Neurology* 29: 267-272, 1979.
- 47.— Adams, R.D., Foley, J.M.: The neurologic disorder associated with liver disease. *Res. Publ. Assoc. Nerv. Ment. Dis.* 32: 198-213, 1953.
- 48.— McDermott, W.V., Jr, Adams, R.D.: Episodic stupor associated with an Eck fistula in the human with particular reference to the metabolism of ammonia. *J. Clin. Invest.* 33: 1-12, 1954.
- 49.— Phillips, G.B., Schwartz, R., Gabuzda, G.J., Davidson, C.S.: The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of liver given certain nitrogenous compounds. *N. Eng. J. Med.* 247: 239-241, 1952.
- 50.— Patiño, J.F.: Fisiopatología y clínica de la hipertensión portal, Fepafem, Colciencias. Bogotá, Gráficas Centella, 1979.
- 51.— Webster, L.T., Jr: Hepatic coma. A biochemical disorder of the brain. *Gastroenterology* 49: 698-706.
- 52.— Fischer, J.E., Baldessarini, R.J.: False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet* 2: 75-76, 1971.
- 53.— Fischer, J.E., Funovics, F., Falcao, J. et al.: L-dopa in hepatic coma. *Ann. Surg.* 183: 386-390, 1976.
- 54.— Morgan, M. et al.: Successful use of bromocriptine in the treatment of a patient with chronic porta-systemic encephalopathy. *N. Eng. J. Med.* 296: 793-794, 1977.
- 55.— Munro, H.N., Fernstrom, J.D., Wurtman, R.J.: Insulin, plasma aminoacid imbalance and hepatic coma. *Lancet* 1: 722-724, 1975.
- 56.— Fischer, J.E. et al.: Plasma aminoacids in patients with hepatic encephalopathy. Effect of aminoacid infusions. *Am. J. Surg.* 127: 40-47, 1974.
- 57.— Fischer, J.E. et al.: The value of plasma aminoacids in hepatic encephalopathy. *Surgery* 78: 276-278, 1975.
- 58.— Check, W.: Stress pathways to heart. *JAMA* 240: 2712-14, 1978.
- 59.— Levine, S.: Stress and behavior. *Sci. Am.* 223: 26-31, 1971.
- 60.— Fernstrom, J.D., Wurtman, R.J.: Brain serotonin content: Increase following ingestion of carbohydrate diet. *Science* 174: 1023-1025, 1971.
- 61.— Chadwick, D. et al.: Manipulation of brain serotonin in the treatment of myoclonus. *Lancet* 2: 434-435, 1975.
- 62.— Munsat, T.L.: Serotonin and myoclonic seizures. *N. Eng. J. Med.* 296: 101-102, 1977.
- 63.— Maynert, E.W., Marczyński, T.J., Browning, R.A.: The role of neurotransmitters in the epilepsies. *Adv. Neurol.* 13: 79-147, 1975.
- 64.— Meldrum, B.S.: GABA and the search for new anticonvulsant drugs. *Lancet* 2: 304-306, 1978.
- 65.— Godin, Y., Heiner, L., Mark, J. et al.: Effects of di-n-propylacetate, an anticonvulsive compound, on GABA metabolism. *J. Neurochem.* 16: 869-873, 1969.
- 66.— Perry, T.L. et al.: GABA deficiency in brain of schizophrenic patients. *Lancet* 1: 237-239, 1979.
- 67.— Smith, J.S., Hall, P.V., Campbell, R.L. et al.: Levels of GABA in the dorsal gray lumbar spinal cord during development of experimental spinal spasticity. *Life Sci.* 19: 1525-1530, 1976.
- 68.— Hall, P.V., Smith, J.E., Lane, J. et al.: Glycine and experimental spinal spasticity. *Neurology* 20: 262-267, 1979.
- 69.— Stern, P., Bokonjic, R.: Glycine therapy in seven cases of spasticity. *Pharmacology* 12: 117-119, 1974.
- 70.— Huxtable, R., Bardeau, A. (Editores): *Taurine*. New York, Reven Press, 1976.
- 71.— Cuello, A.C., Polak, J.M., Pearse, A.G.E.: Substance P: A naturally occurring transmitter in human spinal cord. *Lancet* 2: 1054-1056, 1976.
- 72.— Kanazawa, I. et al.: Evidence for a decrease in substance P content of substantia nigra in Huntington's disease. *Brain. Res.* 120: 387-392, 1977.
- 73.— Kerr, F.W.L.: Pain: A central inhibitory balance theory. *Mayo Clin. Proc.* 50: 685-690, 1975.
- 74.— Kerr, F.W.L., Wilson, P.R.: Pain. *Ann. Rev. Neurosci.* 1: 83-102, 1978.
- 75.— Editorial: Searching for the endogenous analgesic. *Lancet* 2: 665-666, 1976.
- 76.— Snyder, S.H.: Opiate receptors and internal opiates. *Sci. Amer.* 236: 44-56, 1977.
- 77.— Cuello, A.C.: Endogenous opioid peptides in nervous of the human brain. *Lancet* 2: 291-293, 1978.
- 78.— Snyder, S.H.: Receptors, neurotransmitters and drug responses. *N. Eng. J. Med.* 300: 465-472, 1979.
- 79.— Bunney, W.E., Jr. et al.: Basic and clinical studies of endorphins. *Ann. Intern. Med.* 91: 239-250, 1979.
- 80.— Domschke, W. et al.: CSF B-endorphin in schizophrenia.
- 81.— Clane, D.B.: Neurotransmitters, neuromodulators, and neurohormones. *Neurology* 29: 1517-1521, 1979.
- 82.— Byck, R.: Peptide transmitters: A unifying hypothesis for euphoria, respiration, sleep, and the action of lithium. *Lancet* 2: 72-73, 1976.
- 83.— Snyder, S.H. (Editor): *Biochemistry and Behavior*. Cambridge, Mass., The MIT Press, 1977.
- 84.— Nindas Notes: International Symposium on neuropeptides. *Ann. Neurol.* 6: A-44, 1979.

DEMENCIAS

I. VERGARA

En las últimas dos décadas se han logrado notables avances en el conocimiento sobre las demencias y el interés de los investigadores se refleja en las numerosas publicaciones sobre el tema, Entre los hechos más significativos se debe destacar:

1) La demostración de una forma nueva de demencia- la hidrocefalia normotensa (Hakim, 1965) tratable por procedimientos quirúrgicos de derivación del LCR (1,7,11, 1968).

2) El descubrimiento de un nuevo fenómeno biológico, una nueva clase de agentes transmisibles similares a los virus (virus atípicos o "virus lentos"), que junto con el concepto de enfermedad viral lenta y la demostración de la transmisión de una enfermedad degenerativa del SNC del hombre a primates, la encefalopatía espongiiforme subaguda de Creutzfeldt-Jakob, han abierto un nuevo campo al estudio de las llamadas enfermedades degenerativas del SNC (Gajdusek, 1968; Premio Nobel de Medicina de 1976) (10, 13,22).

3) La aparición de nuevos métodos de diagnóstico no invasivos que permiten un mejor estudio del cerebro y detectan formas tratables de demencia, el más importante de todos la tomografía axial computadorizada (Premio Nobel de Medicina, 1979).

Los notables cambios demográficos que han ocurrido en las últimas tres décadas con el aumento de la expectativa de la vida, han llevado al aumento del número de personas mayores de 65 años, que representan cerca del 10% de la población. Por lo tanto, hay más individuos sujetos a padecer los procesos degenerativos del envejecimiento (20).

Se considera que la demencia es el deterioro progresivo de la capacidad in-

telectual con desorganización de la personalidad e incapacidad para realizar las actividades normales de la vida diaria; habitualmente es crónica e irreversible (20). Se trata de un proceso que indica lesión orgánica cerebral y que se caracteriza por la desintegración progresiva de toda la conducta biológica de la persona en el plano intelectual, sensorio-motor y visceral, cuadro que puede ser reversible o irreversible según la causa del daño y la oportunidad del tratamiento (A. Rosselli).

Los datos epidemiológicos disponibles señalan que cerca del 4,5% de la población mayor de 65 años sufre de demencia senil y que si se añaden los casos moderados la proporción sube al 11%. La prevalencia calculada para los EEUU es del 6 por 1.000 de la población total afectada por demencia y de cerca de 100.000 muertes por año en pacientes con demencia senil (14, 16, 18, 1968).

Todo parece indicar que la demencia presenil de tipo Alzheimer y la demencia senil degenerativa son la misma enfermedad y corresponden a la forma más frecuente de demencia, casi el 60% de todos los casos (21). El segundo lugar con cerca del 10 al 20%, corresponde a la demencia por enfermedad vascular arterioesclerótica con infartos múltiples. Entre las otras formas de demencia, la asociada a la enfermedad de Parkinson es la más común. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob tiene una prevalencia estimada del 2 a 3 por un millón de habitantes. La importancia de estos datos en la práctica médica la señala el hecho de que la demencia senil en la población general es 100 veces más frecuente que la esclerosis lateral amiotrófica y 14 veces más que la esclerosis múltiple (10, 14, 16, 18, 20).

La división de las demencias en tratables y no tratables tiene importancia práctica. Las formas tratables se asocian a numerosas enfermedades del SNC de causas metabólicas, endocrinas o infecciosas, entre otras. Continúa siendo frecuente e importante la demencia asociada al hematoma subdural crónico. Las infecciones especialmente las meningitis granulomatosas, entre ellas la TBC y las micóticas, tienen hoy un mejor pronóstico; es notable el aumento de la neurosífilis y de su forma demencial, la PGP, en las dos últimas décadas(20).

La hidrocefalia normotensa que se caracteriza clínicamente por un cuadro de deterioro mental, alteraciones apráxicas de la marcha e incontinencia de esfínteres, asociado a hidrocefalia por bloqueo de la reabsorción del LCR, es ya ampliamente conocida. Puede superponerse este cuadro a la demencia senil, coexistiendo las dos entidades (1, 4, 7, 11, 12). La dilatación *ex vacuo* de los ventrículos cerebrales en la atrofia por demencia senil puede complicarse con el cuadro de hidrocefalia normotensa por el factor mecánico de la dilatación ventricular, que a su vez puede empeorarse por si misma (S. Hakim).

Dentro de las consideradas como demencias irreversibles, las asociadas a la enfermedad de Parkinson y a la corea de Huntington tienen hoy algunas posibilidades de tratamiento farmacológico. La enfermedad del Alzheimer, la demencia senil arterioesclerótica con multi-infartos y estado lacunar y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob no tienen tratamiento por ahora.

El cuadro clínico de la enfermedad de Alzheimer, más frecuente en las mujeres, se caracteriza fundamentalmente por la pérdida progresiva de la memoria, seguida de la aparición de alteraciones neuropsicológicas, deterioro mental y tardíamente de signos neurológicos, convulsiones, alteraciones de la marcha e incontinencia de esfínteres. Es importante diferenciarla de las depresiones severas, la llamada depresión involutiva, que con frecuencia en-

mascara el comienzo de la demencia. La mayoría de los autores separan la demencia de los cambios de memoria y psicométricos que ocurren en los ancianos (2, 14-16, 19-21).

La alteración neuropatológica consiste en la atrofia y disminución de peso del cerebro, con pérdida neuronal, cambios neurofibrilares intraneuronales y placas seniles. La ultraestructura de estas placas revela un centro de material amiloide y en la degeneración neurofibrilar se han encontrado filamentos agrupados en pares con forma helicoidal; se cree que en el estudio del material básico de estos filamentos existe la posibilidad de encontrar uno de los factores causales de la enfermedad (16, 20, 21). Se han encontrado niveles elevados de aluminio en la corteza cerebral de dementes seniles y se cree que éste puede actuar como una neurotoxina; situación similar se ha informado en la encefalopatía progresiva por diálisis (17, 21).

La demostración de la transmisibilidad en casos familiares de la enfermedad de Alzheimer, con la producción de una encefalopatía espongiiforme similar al Creutzfeldt-Jacob, hace pensar en la posibilidad de un agente común en la génesis de las dos entidades (5, 20). Hay un factor genético en muchas formas familiares de la enfermedad de Alzheimer que se transmite con carácter dominante autosómico. La alteración del almacenamiento de memoria se atribuye a trastornos de neurotransmisores con un posible mecanismo colinérgico central (20). El desconocimiento de la causa y la hipótesis de que es una enfermedad multifactorial ha llevado a usar numerosos tratamientos sin éxito. Se debe hacer énfasis en la demostración repetida de que los agentes vasodilatadores no han demostrado su utilidad en la demencia senil.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, de muy amplia sinonimia, es una demencia esporádica de la edad media y presenil, del tipo encefalopatía espongiiforme subaguda y es la primera demencia en que se ha demostrado un agente transmisible (1968).

El 10% de los casos tienen carácter familiar y varios tejidos, además del cerebro pueden reproducir la enfermedad al inocularlos (2, 3,6,8-10, 20,21).

Se caracteriza clínicamente por la aparición de síntomas motores, a veces relacionados a disfunción de neurona motora inferior, cerebelosos, visuales, extrapiramidales, demencia progresiva y mioclonía (característico pero no específico ni constante), con brotes paroxísticos lentos de alto voltaje en el EEG (2, 6). Los pacientes mueren en el curso de dos años o menos. La distribución es mundial y con una incidencia de 2 a 3 casos por millón de habitantes. En Colombia se han identificado 10 casos con comprobación histopatológica (Toro, G.). No hay evidencia de antigenicidad del agente para el huésped. La patología muestra atrofia cortical con pérdida neuronal, marcada gliosis y vacuolización del neuropilo, con placas PAS positivas y sin componente inflamatorio. Los cambios histopatológicos son similares en la ECJ, Kuru y en las encefalopatías espongiiformes de animales, principalmente el "scrapie" de la oveja y de los animales inoculados con cerebro de estas enfermedades. También existe alguna semejanza con las alteraciones histopatológicas observadas en la enfermedad de Alzheimer y en el complejo parkinsonismo-demencia de Guam (8, 10).

La demostración de la transmisión de la ECJ de humano a humano, por trasplante de córnea, por implantación de electrodos y posiblemente por soluciones de continuidad de la piel en el caso de un neurocirujano y un patólogo, hacen necesario tener precauciones especiales en el manejo de los pacientes con demencia, en especial de sus tejidos y productos biológicos; no se deben aceptar como donantes de sangre ni de tejido alguno y se deben tomar precauciones especiales en las salas de cirugía y las salas de autopsia y no se debe usar el cadáver de un demente para la enseñanza de la anatomía. Estos cuidados han sido ampliamente especificados por Gajdusek y col. en 1977(5, 9, 10).

Las perspectivas de avance en el conocimiento, tratamiento y prevención de las demencias para los próximos años son enormes y el médico debe estar perceptivo a estos progresos cualquiera que sea su campo de trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Adams. R.D., Fisher. C.M., Hakim. S., Ojeman. R.G., Sweet. W.H.: Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure: A treatable syndrome. *N. Engl. J. Med.* 273: 117-126. 1965.
- 2.— Beck. E., Daniel. P.M., Matthews. W.B., Stevens, D.L., Alpers. M.P., Asher. D.M., Gajdusek. D.C., Gibbs, C.J., Jr.: Creutzfeldt-Jakob disease. The neuropathology of a transmission experiment. *Brain* 92: 699-716. 1969.
- 3.— Brooks.B.R., Jubelt. B., Swarz. J.R., Johnson, R.T.: Slow viral infections. *Ann. Rev. Neurosci.* 2: 309-340, 1979.
- 4.— Coblenz. J.M., Mattis. S., Zingesser. L.H., Kasoff, S.S., Wisniewski. H.M., Katzman. R.: Presenile dementia. Clinical aspects and evaluation of cerebrospinal fluid dynamics. *Arch. Neurol.* 29: 299-308. 1973.
- 5.— Cook. R.H., Austin. J.H.: Precautions in familial transmissible dementia. *Arch. Neurol.* 35: 697-698. 1978.
- 6.— Faden, A.I., Townsend. J.J.: Myoclonus in Alzheimer disease. A confusing sign. *Arch. Neurol.* 33: 278-280. 1976.
- 7.— Fisher. C.M.: The clinical picture in occult hydrocephalus. *Clinical Neurosurgery* 24: 270-284, 1977.
- 8.— Gajdusek. D.C., Gibbs. C.J., Jr.: Kuru, Creutzfeldt-Jacob disease and transmissible presenile dementias. In: *Slow virus infections of the nervous system*. V. ter Meulen and M Katz (Editors) Chap 2. pp. 15-53 New York. Springer-Verlag, 1977.
- 9.— Gajdusek. D.C., Gibbs, C.J., Jr.: Asher. D.M., Brown. P., Diwan. A., Hoffman, P., Nemo. G., Rohwer, R., White, L.: Precautions in medical care of and in handling materials from patients with transmissible virus dementia (Creutzfeldt-Jacob disease). *N. Engl. J. Med.* 297:1253-1258. 1977.
- 10.— Gajdusek, D.C.: Unconventional viruses. In: *Human diseases caused by viruses. Recent developments*. H. Rothschild, F. Allison and C. Howe (Editors) pp. 233-258. New York. Oxford University Press. 1978.
- 11.— Hakim, S.: Biomechanics of hydrocephalus. *Acta. Neurol. Lat. Am.* 17. suppl. 1: 169-194. 1971.
- 12.— Hakim, S., Venegas. J.G., Burton. J.D.: The physics of the cranial cavity, hydrocephalus and normal pressure hydrocephalus. Mechanical interpretation and mathematical model. *Surg. Neurol.* 5: 187-210. 1976.
- 13.— Johnson, R.T., Gibbs. C.J., Jr.: Koch's postulates and slow infections of the nervous system (Editorial). *Arch. Neurol.* 30: 36-38. 1974.
- 14.— Kaszniak, A.W., Fox, J.H., Gandell. D.L., Garron. D.C., Huckman, M.S., Ramsey. R.G.: Predictors of mortality In presenile and senile dementia. *Ann. Neurol.* 3: 246-252. 1978.
- 15.— Kaszniak, A.W., Garron, D.C., Fox. J.H., Bergen, D., Huckman, M.: Cerebral atrophy, EEG slowing, age, education and cognitive functioning in suspected dementia. *Neurology* 29: 1273-1279, 1979.

- 16.— Katzman, R.: The prevalence and malignancy of Alzheimer disease. A major killer. Arch. Neurol. 33: 217-218. 1976.
- 17.— Lederman, R.J., Henry, C.E.: Progressive dialysis encephalopathy. Ann. Neurol. 4: 199-204, 1978.
- 18.— Lijtmaer, H., Fuld, P.A., Katzman, R.: Prevalence and malignancy of Alzheimer disease (Letter). Arch. Neurol. 33: 304.1976.
- 19.— Roberts, M.A., Mc George, A.P., Caird, F.I.: Electroencephalography and computerized tomography in vascular and non vascular dementia in old age. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 41:903-906, 1978.
- 20.— Selkoe, D.J.: Cerebral aging and dementia. En: H.R. Tyler y D.M. Dawson (Editors). Current Neurology Vol. 1. Chap. 15, pp. 360-387. Boston. Houghton Mifflin Professional Publishers Medical Division. 1978.
- 21.— Terry, R.D.: Dementia. A brief and selective review (Editorial review). Arch. Neurol. 33: 1-4. 1976.
- 22.— Tower, D.B.: D. Carleton Gajdusek, MD - Nobel Laureate in Medicine for 1976 (Editorial). Arch. Neurol. 34: 205-208, 1977.

MIASTENIA GRAVIS

I. VERGARA

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad que se caracteriza por fatigabilidad y debilidad musculares, con remisiones y recaídas, producida por alteraciones de la transmisión neuromuscular. Tiene una prevalencia estimada del 3 al 10 por 100.000, con predominio del sexo femenino. En el 20% de los casos se inicia antes de los 20 años de edad y tiene remisiones espontáneas en el 20%; solamente el 4% de todos los casos tienen carácter familiar con predominio de las formas juveniles (5). La causa se atribuye a un defecto de la unión neuromuscular con cambios en la membrana postsináptica de los músculos esqueléticos y atribuidos a la presencia de anticuerpos que se unen a los receptores nicotínicos de la acetilcolina (AARACo) y que están relacionados a un desorden del timo y de las células T supresoras. Estos anticuerpos producen degradación acelerada de los receptores y pueden llevar a un bloqueo del sitio de unión de la molécula del receptor (1, 3, 4, 10, 15).

No se conoce la causa que desencadena este proceso autoinmune; se han demostrado factores séricos circulantes presentes en el 90% de los adultos con MG: anticuerpos séricos (IgG) contra los receptores de acetilcolina y factores séricos no IgG. No se sabe qué papel juega la hormona tímica sérica —timopoiétina— en la producción

de la MG. No hay una relación directa entre la severidad o el estadio clínico de la MG y los niveles de anticuerpos. Se ha producido MG de tipo autoinmune experimental en modelos animales, a partir de inmunizaciones con extractos del timo o de receptores exógenos de acetilcolina (7, 15, 17, 18). Hay una susceptibilidad genética demostrada de la MG asociada al complejo mayor de histocompatibilidad con diferentes marcadores genéticos dependiendo del grupo étnico y encontrándose con mayor frecuencia la asociación HLA-B8 y DR-W3 (16).

Es bien conocida la asociación de la MG y el timoma, presente en cerca del 10% de los casos y la hiperplasia tímica caracterizada por la presencia de centros germinales se encuentra en el 70% de los casos. Algunos timomas tienen carácter invasivo y la presencia en ellos de centros germinales sugiere que la hiperplasia es un estado premaligno que en el tiempo puede evolucionar a timoma. Los músculos esqueléticos pueden mostrar acumulación focal de linfocitos, llamados linforragias y que evidencian una alteración de la inmunidad celular. En la MG de larga duración pueden presentarse atrofas musculares y también cambios axonales (6, 12, 13). La presencia de alteraciones mínimas en el corazón, pulmones, músculo liso y del

SNC encontradas en pacientes con MG, son indicativos de que es una enfermedad sistémica y no solamente un desorden del músculo esquelético (12).

Manifestaciones clínicas. El hecho clínico más importante es la debilidad muscular y la fatigabilidad con el ejercicio, que se recupera parcial o completamente con el reposo o con la administración de drogas anticolinesterasa. Usualmente los músculos de inervación craneal son los más afectados, con manifestaciones de ptosis palpebral, diplopia, oftalmoplejía, debilidad facial o mandibular (al hablar o masticar), disfagia, disfonía, rinolalia y disnea. La enfermedad puede afectar también a los músculos esqueléticos con predominio proximal en las extremidades, generalmente simétrico, pero que cuando es asimétrico afecta de preferencia a las extremidades dominantes. La enfermedad puede estar localizada en un grupo muscular o variar la distribución del compromiso en el curso de horas o días. En las formas severas rápidamente progresivas y en las crisis miasténicas se presenta insuficiencia respiratoria y acentuado compromiso de la musculatura bulbar y generalizado (3, 5, 12, 13).

La clasificación clínica más usada es la de Osserman, según la extensión y severidad de la MG:

Estado I: Localizada. Generalmente restringida a los músculos oculares.

Estado II: A) Generalizada benigna: con alteración ocular y general pero sin alteración bulbar ni compromiso respiratorio. B) Generalizada con compromiso bulbar, ocular y esquelético, pero sin compromiso respiratorio.

Estado III: MG aguda (crisis miasténica) con ataque severo la musculatura bulbar, respiratoria y generalizada.

Estado IV: Tardía severa: instalación progresiva de un cuadro similar al estado III.

En los dos últimos grupos el porcentaje de timomas es más alto, hay mayor mortalidad y la respuesta al tratamiento es menos satisfactoria (11-13).

Hay diferentes síndromes miasténicos que se pueden observar en la clínica (3, 5, 6).

1. Neonatal: presente en el 12% de hijos de madres miasténicas, se manifiesta en las primeras 72 horas de vida y puede durar hasta 45 días. Responde a la medicación anticolinesterasa y a la exanguineotransfusión. Hay anticuerpos anti-RACo presentes.

2. Congénita: se manifiesta al nacimiento, pero no desaparece; puede tener carácter familiar. Hay ausencia de anticuerpos anti-RACo. No responde a la timectomía, hay una pobre respuesta a los esteroides y sí responde a la medicación anticolinesterasa.

3. Juvenil: predomina en mujeres; en el 75% se inicia después de los 10 años y en el 20% hay remisión espontánea. Puede ser ocular o generalizada y en el 40% se presenta compromiso respiratorio. Hay hiperplasia del timo y presencia de anticuerpos anti-RACo. La incidencia de timomas es baja y responde a la timectomía, prednisona y drogas anticolinesterasa.

4. Del adulto: predomina en hombres mayores de 40 años, con presencia de anticuerpos anti-RACo. La incidencia de timoma es mayor, hay poca respuesta a la timectomía y a la medicación anticolinesterasa y mejor respuesta a la prednisona.

5. Familiar: similar a los grupos juvenil o del adulto, con historia familiar positiva.

6. Agravada por drogas: cualquiera de las formas de MG en las que se acentúa el defecto miasténico por administración de drogas (ver adelante).

7. Inducida por drogas: tipo de miastenia causada por drogas por una reacción de tipo antigénico (penicilamina, primidone).

8. Síndrome miasténico (Eaton-Lambert): generalmente asociado a carcinoma, con respuesta miasténica invertida en el electrodiagnóstico y ausencia de anticuerpos anti-RACo. Puede responder a anticolinesterasas y a la guanidina.

9. Síndrome de Engel: hay pocos casos descritos de este cuadro de miastenia congénita no progresiva, no severa, con ausencia de anticuerpos anti-RACo, pequeños terminales nerviosos, disminución de acetilcolina y ausencia de anticolinesterasa. No responde a anticolinesterasas y sí a los esferoides.

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico característico y la respuesta a la prueba farmacológica con edrofonium (Tensilon) vía IV que produce una mejoría muy rápida y fugaz; si no está disponible esta droga la prueba se puede hacer con neostigmina (Prostigmina) que da una respuesta más lenta. El test de curare se basa en la sensibilidad de 10 a 100 veces mayor de los miasténicos al curare; esta prueba tiene riesgos y es de difícil aplicación. Los estudios electrofisiológicos consisten en la estimulación repetitiva supramaximal de un nervio motor y la observación del decremento de los potenciales de acción musculares (test de Harvey-Masland o de Lambert). El EMG puede ser normal o mostrar aumento de potenciales polifásicos y disminución de los potenciales de acción musculares y rara vez muestra signos de denervación (3, 12). Alteraciones serológicas: se han observado anticuerpos antinucleares en el 18% de MG sin timoma y el 54% de MG con timoma; anticuerpos anti-músculo estriado están presentes en el 11% de MG sin timoma y el 100% de MG con timoma (niveles por encima de 1/40); anticuerpos anti-RACo son positivos en el 70 al 95% de los casos; están ausentes en la MG congénita, en las formas familiares y en el síndrome miasténico (Eaton-Lambert) (12).

El diagnóstico diferencial puede ser difícil. En muchas ocasiones se confunde con cuadros psiconeuróticos de "neuras-tenia" y no es raro que se califiquen de

"histéricos" a los pacientes con MG. Entre las enfermedades neuromusculares debe diferenciarse de diversos tipos de miopatías especialmente aquéllas con compromiso ocular y de las formas bulbares de enfermedad motoneuronal (esclerosis lateral amiotrófica). Las formas severas y rápidamente progresivas de la MG pueden confundirse con polineuropatías agudas del tipo Guillain-Barré o con intoxicaciones como el botulismo o por pesticidas organofosforados. Lesiones del SNC particularmente del tronco cerebral de tipo desmielinizante (esclerosis múltiple) o tumores infiltrantes pueden ofrecer graves dificultades diagnósticas (3, 12, 13).

Diversas enfermedades especialmente de tipo autoinmune se asocian a la MG, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, dermatomiositis, tiroiditis, miositis y miocarditis. Es conocida la asociación con la esclerosis múltiple y también se ha descrito asociada a pancitopenia, anemia aplásica, púrpura hiperagammaglobulinémica, agammaglobulinemia y ataxia cerebelosa. Hay un riesgo aumentado de cáncer especialmente en pacientes no timectomizados y relacionado a las formas más severas; los más frecuentes son el de seno en mujeres y el de colon y recto en hombres. El embarazo, la exposición al calor, alteraciones emocionales, el uso de alcohol o diversas drogas pueden agravar la MG y desencadenar crisis agudas (12, 13).

Manejo. El manejo de la MG comprende el uso de drogas anticolinesterasas en dosis e intervalos de acuerdo a la severidad del caso y a los requerimientos del paciente. Pueden usarse la neostigmina (Prostigmine[®]) en comprimidos de 15 mg y ampollas de 0,5 mg. Piridostigmine (Mestinon[®]) en comprimidos de 60 mg, tabletas de 180 mg de acción retardada, jarabe de 60 mg en cada 5 m y ampollitas de uso IM de 1 mg (equivale a 30 mg oral). El ¹²⁵I bemonio (Mytelase^F) en comprimidos de 10 mg. Estas drogas inhiben la acetilcolinesterasa en la unión neuromuscular y aumentan la acción de la acetilcolina en este sitio.

Otros agentes que pueden mejorar la transmisión neuromuscular menos efectivamente son el calcio, la efedrina y la guanidina; el monoacetato de germines es un derivado semisintético de introducción reciente y que parece tener buenos resultados. Los efectos colaterales de tipo muscarínico de las drogas anticolinesterasa se controlan parcialmente con el uso de la atropina (3, 12).

Los esteroides y el ACTH son útiles en muchos pacientes con MG. El ACTH tiene menos valor por la tendencia a producir exacerbaciones de la debilidad muscular al iniciar el tratamiento. La prednisona se usa en dosis altas, de 100 mg en días alternos y tiene excelentes resultados en todas las formas autoinmunes de MG con o sin timoma. Se recomienda iniciar con dosis bajas que se aumentan gradualmente para evitar la posible agravación del bloqueo neuromuscular que puede ocurrir al iniciar con dosis altas. Luego de obtenerse una mejoría o remisión de la enfermedad se disminuye la dosis muy gradualmente hasta obtener una dosis de sostén adecuada. Es frecuente la recaída al bajar la dosis de prednisona. Los efectos secundarios de los esteroides son menores con esta forma de administración. No hay necesidad de interrumpir la medicación anticolinesterasa que se continúa mientras sea necesario (12, 13, 19, 20).

La timectomía está indicada en todos los casos de timoma y hay numerosos estudios que reafirman la indicación y beneficio de la timectomía en todas las formas generalizadas de la MG, con mejorías en el 75% de los casos. En la mayoría la respuesta es tardía, hay un mejor control de la enfermedad, mayor frecuencia de remisiones, la mortalidad baja y se reduce la posibilidad de timoma y de cáncer sistémico. La vía usada puede ser transesternal, transcervical o ambas (6, 8, 11, 14, 18).

Otros agentes inmunosupresores como la ciclofosfamida se usan especialmente en presencia de timoma y MG, cuando no hay respuesta a los esteroides (12). La plasmáféresis introducida recientemente en el tratamiento de la MG puede lograr remisiones de corta duración (hasta de 3

semanas); la mejoría clínica se relaciona con la disminución de los anticuerpos circulantes anti-RACo. Es un procedimiento que se practica en muy pocos centros y solamente en casos en que no hay respuesta a los otros tratamientos (13). El manejo de las crisis miasténicas requiere soporte ventilatorio cuidadoso en una unidad de cuidados intensivos, corrección de las alteraciones metabólicas, circulatorias e infecciosas y el tratamiento específico que sea necesario.

Para obtener remisiones estables y mejorar la calidad de vida de los pacientes con miastenia gravis recomendamos en todas las formas generalizadas el uso combinado de la timectomía, asociada o seguida de prednisona a largo plazo y de la medicación anticolinesterasa que sea necesaria.

Alteraciones de la conducción neuromuscular causadas por drogas. Más de 30 drogas de uso común pueden desencadenar un síndrome miasténico, agravar una MG ya establecida o poner de manifiesto una MG previamente asintomática o producir depresión respiratoria postoperatoria acentuando o prolongando la acción de agentes curarizantes y por lo tanto están contraindicadas en la MG (2, 3, 12, 13).

1. Agentes bloqueadores neuromusculares: curare y curarizantes, quinina, quinidina.

2. Antibióticos: aminoglucósidos (gentamicina, kanamicina, estreptomina); polipéptidos tipo polimixina-B, colistina; aminoácidos básicos (lincomicina, clindamicina); tetraciclinas.

3. Antirreumáticos: penicilamina, clo-roquina.

4. Cardiovascular: quinidina, procainamida, trimetartan, los bloqueadores B-adrenérgicos (propranolol, etc.).

5. Anticonvulsivantes: fenitoína, primidone, trimetadiona.

6. Psicotrópicos: sales de litio, clorpromazina, promazina, fenelzina.

7. Otros: diazepam y relajantes musculares; anestésicos de corta acción (ketamine, propanidid, metoxifluorone); oxitocina; antitoxina tetánica. Opiáceos, depresores del SNC y narcóticos. Etanol.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Aharonov, A., Abramsky, O., Tarrab-Hazdai, R., Fuchs, S.: Humoral antibodies to acetylcholine receptors in patients with Myasthenia Gravis. *Lancet* 2: 340-342. 1975.
- 2.— Argov, Z., Mastaglia, F.L.: Disorder of neuromuscular transmission caused by drugs. *N. Engl. J. Med.* 301: 409-413, 1979.
- 3.— Drachman, D.B.: Myasthenia Gravis. *N. Engl. J. Med.* 298: 136-142, 186-193, 1978.
- 4.— Elias, S.B. and Appel, S.H.: Current concepts of pathogenesis and treatment of Myasthenia Gravis. *Medical Clinics of North America* 63: 745-757, 1979.
- 5.— Fenichel, G.M.: Clinical syndromes of Myasthenia in infancy and childhood. A review. *Arch. Neurol.* 35: 97-103. 1978.
- 6.— Genkins, G., Papatestas, A.E., Horowitz, S.H., Kornfeld, P.: Studies in Myasthenia Gravis. Early thymectomy. Electrophysiologic and pathologic correlations. *Amer. J. Med.* 58: 517-524. 1975.
- 7.— Goldstein, G., Schlesinger, D.H.: Thymopoeitin and Myasthenia Gravis. Neostigmine-responsive neuromuscular block produced in mice by a synthetic peptide fragment of thymopoeitin. *Lancet* 2: 256-259. 1975.
- 8.— Jaretzki, III A., Bethea, M., Wolff, M., Olarte, M.R., Lovelace, R.E., Penn, A.S., Rowland, L.: A rational approach to total thymectomy in the treatment of Myasthenia Gravis. *Ann. Thorac, Surg.* 24: 120-130, 1977.
- 9.— Kirschner, P.A., Osserman, K.E., Kark, A.E.: Studies in Myasthenia Gravis. Transcervical total thymectomy. *JAMA* 209:906-910. 1969.
- 10.— Mittag, T., Kornfeld, P., Tormay, B.A., Woo, C.: Detection of antiacetylcholine receptor factors in serum and thymus from patients with Myasthenia Gravis. *N. Engl. J. Med.* 294: 691-694, 1976.
- 11.— Papatestas, A.E., Alpert, L.I., Osserman, K.E., Osserman, R.S., Kark, A.E.: Studies in Myasthenia Gravis: Effects of thymectomy. *Amer. J. Med.* 50: 465-474, 1971.
- 12.— Patten, B.M., Swerdlow, M.L., Newball, H.H., Thompson, M.D.: Myasthenia Gravis. *Ann. Int. Med.* 81: 225—246, 1974.
- 13.— Patten, B.M.: Myasthenia Gravis. En: *Current Neurology* Vol. 1. Chap. 2. pp. 20-49 HR Tyler y DM Dawson (Editors). Boston. Houghton Mifflin Professional Publishers Medical Division. 1978.
- 14.— Sarnat, H.B., Mc Garry, J.D., Lewis, Jr. J.E.: Effective treatment of infantile Myasthenia Gravis by combined prednisone and thymectomy. *Neurology* 27: 550-553. 1977.
- 15.— Shore, A., Limatibul, S., Dosch, H.M., Gelfand, E.W.: Identification of two serum components regulating the expression of T-lymphocyte function in childhood Myasthenia Gravis. *N. Engl. J. Med.* 301: 625-629, 1979.
- 16.— Terasaki, P.I. (Editor): 8th International Hystocompatibility Workshop Conference. Los Angeles, Feb. 28, 1980.
- 17.— Toyka, K.V., Drachman, D.B., Griffin, D.E., Pestronk, A., Winkelstein, J.A., Fischbeck, K.H., Kao, I.: Myasthenia Gravis. Study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *N. Engl. J. Med.* 296: 125-131, 1976.
- 18.— Twomey, J.J., Lewis, V.M., Patten B.M., Goldstein, G., Good, R.A.: Myasthenia Gravis thymectomy and serum thymic hormone activity. *Amer. J. Med.* 66: 639-643. 1979.
- 19.— Warmolts, J.R., Engel, W.K.: Benefit from alternate-day prednisone in Myasthenia Gravis. *N. Engl. J. Med.* 286: 17-20. 1972.
- 20.— Wilson, R.W., Ward, M.D., Johns, T.R.: Corticosteroids: a direct effect at the neuromuscular junction. *Neurology* 24: 1091-1095. 1974.

DESORDENES CONVULSIVOS

A. MORILLO

Quisiéramos iniciar esta discusión sobre lo nuevo en epilepsia, reafirmando un concepto no propiamente reciente, que sin embargo se afianza cada vez más a pesar de los progresos de la tecnología en el campo del diagnóstico de los desórdenes convulsivos: es que su diagnóstico sigue siendo fundamentalmente clínico. Ni los 50 años de electroencefalografía clínica, ni los

aportes de los métodos radiológicos de contraste, ni las ayudas del computador han restado preeminencia al clínico en la formulación definitiva del diagnóstico de epilepsia; éste sigue siendo basado en el carácter iterativo del episodio y la aproximación al origen topográfico del desorden sigue basándose, aunque con limitaciones, en las características del curso

secuencial de los fenómenos clínicos durante la crisis. Ciertamente el ataque clínico está asociado con descargas paroxísticas en el electroencefalograma; esta circunstancia ha dado origen a la impropia utilización del término disritmia como sinónimo de epilepsia o desorden convulsivo. Desafortunada e impropia sinonimia consuetudinaria pues no toda manifestación paroxística es disritmia ni toda disritmia es desorden convulsivo (1); los ritmos zigma o husos de sueño, las ondas agudas del vértex y los complejos K durante el mismo, aparecen en forma paroxística, son eventos normales y no constituyen elementos para diagnosticar disritmia, muchos menos epilepsia como con tanta frecuencia se hace o se implica; este error que ha contaminado hallazgos normales en estados fisiológicos como el sueño, ha hecho estragos adicionales en los casos de trazados con manifestaciones electrográficas que son meras variaciones dentro de lo normal en ciertos grupos etarios como las ondas lentas en las áreas posteriores en los niños (2), o los brotes de alto voltaje lentos que ellos mismos presentan en períodos de somnolencia. A esto debemos agregar el diagnóstico de "disritmia", así sin precisiones, con implicaciones de epilepsia para el clínico, en caso de desórdenes metabólicos o daños estructurales o meros retardos en el proceso de maduración de la actividad eléctrica cerebral.

Clarifiquemos pues nuestros conceptos: no todo evento paroxístico en el electroencefalograma es patológico; disritmia cerebral es un término genérico e inespecífico que no es ni puede ser sinónimo de epilepsia, ni indicación necesaria para formulación indiscriminada de anticonvulsivantes. La evidencia de fenómenos paroxísticos generalizados, excluidos los normales en ciertas etapas de sueño normal, puede ser sugestiva de desorden convulsivo resultante asociada a los mismos, pero el diagnóstico de epilepsia, convulsiva o no, dependerá de los datos de la historia clínica, los antecedentes personales, familiares y los fenómenos motivos de consulta. Ni siquiera patrones electrográficos tan

característicos como las descargas punta-onda rítmicas generalizadas pueden aisladamente justificar un diagnóstico de pequeño mal; este patrón puede ser por ejemplo, un hallazgo en un niño asintomático para ausencias o convulsiones, pero con un hermano con pequeño mal (3); no hay en tal caso justificación valedera para tratamiento si éste se fundamenta solamente en el hallazgo del electroencefalograma.

Tratamiento de la epilepsia. El tratamiento farmacológico de la epilepsia se inició en 1857 con la introducción de los bromuros, seguidos por los barbitúricos en 1912, la fenitoína en 1938, las dionas en 1946, las succimidas en 1951, las benzodiazepinas en 1966, seguida posteriormente de la carbamazepina y el clonazepán y más recientemente el valproato sódico. Hay casi tantos esquemas para el tratamiento de la epilepsia cuantos autores han tratado el tema; todos se han basado en observaciones clínicas no siempre muy bien controladas y sin un conocimiento de las interacciones que se suceden entre los medicamentos empleados con tal fin, o la medicación concomitante para otras afecciones del mismo paciente; ni qué decir de las características farmacocinéticas de los productos empleados, como lo demuestran los grandes avances que se han logrado en los últimos años precisamente en este campo. El panorama actual de la medicación antiepiléptica está dominado por el impacto de las recientes adquisiciones en el campo de la farmacocinética (4, 5). Hemos de decir que su primer efecto ha sido la racionalización del tratamiento y un aumento de la eficacia del mismo. Con el desarrollo de procedimientos confiables para determinar las concentraciones séricas de anticonvulsivos se ha logrado poder individualizar las dosis de medicamentos para ajustar la requerida para obtener niveles séricos terapéuticos que dependen de la tasa de absorción, metabolismo hepático y eliminación; estas variables se sabe que están afectadas a su vez por otras como los alimentos, otros medicamentos, la forma farmacéutica de la preparación, su solubilidad, la edad del paciente, la actividad enzimática a nivel de microsomas hepáticos

y la eficiencia de los mecanismos de eliminación.

Con la ayuda de la determinación de niveles séricos se ha establecido que la causa más común de falta de respuesta satisfactoria al tratamiento es la toma irregular de la medicación; este es un dato importante por cuanto el médico tiene la tendencia a aumentar la dosis hasta lograr control clínico adecuado; como esta medida se asocia a instar al paciente a tomar la medicación, se produce mucho desconcierto al ver que el paciente empeora. Hoy se sabe que niveles tóxicos de fenitoína y de clonazepán se asocian a aumento de las crisis; estas observaciones resaltan la importancia de cuantificar los niveles de la medicina en el suero antes de hacer cambios en los esquemas de dosis o de asociar otros productos. Los siguientes son los valores considerados como normales de concentraciones séricas de los anticonvulsivantes más usados. Los datos son suministrados por el Dr. Jorge Sarmiento del laboratorio de Farmacocinética del Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Universidad Javeriana y están basados en datos de Cupp y Penry usando la cromatografía de gas para su determinación:

Carbamazepina: 8 a 12 microgramos por mililitro.

Etosuximida: 40 a 100 microgramos por mililitro.

Fenitoína 10 a 20 microgramos por mililitro.

Fenobarbital: 15 a 40 microgramos por mililitro.

Primidona: 5 a 12 microgramos por mililitro.

Valtratoato sódico: 50 a 100 nanogramos por mililitro.

En los niños recién nacidos y lactantes, dada la gran variabilidad en la absorción y metabolismo de la fenitoína, su eficacia se

afecta en igual medida (6). De particular interés práctico es la demostración de la necesidad de administrar dosis relativamente mayores en niños que en adultos en vista de la gran utilización que hacen los niños menores de once años de anticonvulsivantes como fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina y etosuximida (6-8). Como la tasa de metabolismo de estos productos disminuye al llegar a la pubertad, el médico deberá estar alerta ante la posibilidad de tener que disminuir la dosis en esta época más que aumentarla para evitar fenómenos de toxicidad.

En recién nacidos, la fenitoína parece no absorberse por vía oral, de modo que su administración deberá hacerse por vía parenteral y a dosis de 15-20 mg por kilo de peso (8).

La siguiente tabla, basada en Richens (5) muestra importantes interacciones de los anticonvulsivantes entre sí y con otras medicaciones con las que usualmente se asocian:

1. a) Drogas que aumentan los niveles de fenitoína:

Sulthiane
Isoniazida
Cloramfenicol
Dicoumarol
Disulfirán

b) Drogas que bajan los niveles de fenitoína:

Diazepán
Clordiazepóxido
Clonazepán
Carbamazepina
Etanol

2. Drogas cuyos efectos son reducidos pG la terapia con anticonvulsivos:

Griseofulvina
Warfarina y coumarinas
Cortisol y dexametasona
Anticonceptivos
Vitamina D

Fenilbutazona y antipirina
 Nortriptilina
 Diazepán
 Digitoxina
 Doxiciclina
 Quinina

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Morillo, A.: El electroencefalograma en las convulsiones de la infancia. *Universitas Medica*, 20:133-136, 1978.
- 2.— Kellaway, D.: An orderly approach to visual analysis: parameters of the normal EEG in adults and children. *Current Practice of Clinical Electroencephalography*. Klass, D.W. and Daly, D.D. (Eds.) pp. 69-147, New York Raven Press, 1979.
- 3.— Daly, D.D.: Use of the EEG for diagnosis and evaluation of epileptic seizures and nonepileptic episodic disorders. *Current*

Practice of Clinical Electroencephalography. Klass, D.W. and Daly, D.D. (Eds.) pp. 221-268. New York, Raven Press, 1979.

- 4.— Woodbury, D.M., Penry, J.K., Schmidt, R.P. (EDS.): *Antiepileptic drugs*. New York, Raven Press, 1972.
- 5.— Richens, A.: *Drug treatment of epilepsy*. Chicago, Rear Book Medical Publishers, 1976.
- 6.— Pippenger, C.E.: Pediatric clinical pharmacology of antiepileptic drugs: a special consideration. *Antiepileptic drugs: Quantitative analysis and interpretation*. Pippenger, C.E., Penry, J.K. and Kutt, H. (Eds.) pp. 315-319, New York Raven Press, 1978.
- 7.— Borofsky, L.C., Louis, S. and Kutt, H.: Diphenylhydantoin in children. *Pharmacology and efficacy*. *Neurology*, 23: 967-972, 1973.
- 8.— Painter, M.J., Pippenger, C., Mac Donald, H. and Pitlick, W.: Phenobarbital and diphenylhydantoin levels in neonates with seizures. *J. Pediatrics*, 92: 315-319, 1978.

POTENCIALES EVOCADOS

A. MORILLO

Registro y aplicación clínica de potenciales evocados. Con el desarrollo de las técnicas de promediación electrónica, hoy es posible obtener registros con electrodos en el cuero cabelludo, de respuestas evocadas por estímulos somatosensoriales, visuales o auditivos. Estos registros de potenciales evocados que detectan variaciones de potencial del orden del microvoltio son de una gran utilidad clínica como medio de estudio complementario de los respectivos sistemas. Es obvio que han despertado además mucho interés como herramienta de estudio para problemas de fisiología sensorial y de neuropsicología.

Esta delicada técnica de evaluación del sistema nervioso requiere consideraciones de carácter muy especializado en relación con la instrumentación que no discutiremos aquí pero que es imprescindible conocer por quien desee hacer un estudio concienzudo del problema (9-11).

Potenciales evocados por estimulación somatosensorial. El estímulo más frecuentemente usado es la aplicación de pulsos

eléctricos al nervio mediano en la muñeca. Los potenciales que se registran en el cuero cabelludo generalmente con un electrodo referido a la oreja dependen de la integridad de las vías que cursan por las columnas dorsales y el lemnisco medio y se obtienen tanto por estimulación eléctrica de nervios periféricos como mecánicamente (10, 12).

Como la principal alteración que se observa se refiere a prolongación de la latencia de las respuestas evocadas, es imprescindible al interpretar los resultados considerar la exclusión de neuropatías periféricas (13-15).

En pacientes con alteraciones sensoriales por lesiones hemisféricas (16, 17) se ha observado ausencia bilateral de potenciales evocados al estimular el miembro con déficit sensorial por lesión hemisférica; pero deberá tenerse presente que algunos autores han encontrado (18) que la estimulación del miembro no afectado, evoca respuestas normales bilateralmente y que las respuestas pueden estar alteradas bi-

lateralmente en pacientes sin cambios sensoriales. En cambio, en individuos histericos con defectos sensoriales o cuando éstos son inducidos por hipnosis, los potenciales somatosensoriales evocados son normales (19).

Se han estudiado las características de los potenciales evocados en la epilepsia mioclónica habiéndose encontrado que puede haber un marcado aumento de la amplitud de los potenciales evocados, aún de sus componentes iniciales, pero sin alteraciones en la latencia de la respuesta (20).

Un área de gran interés en el cual estos potenciales aportan una información muy valiosa lo constituye las enfermedades desmielinizantes, en particular la esclerosis múltiple (10, 11, 21). En pacientes con esclerosis múltiple, la prolongación de la latencia de los potenciales evocados por estimulación somatosensorial puede identificar lesiones subclínicas. Debe tenerse presente que las respuestas de latencia corta (cervicales) serían de mayor valor diagnóstico que las respuestas de latencia más prolongada (corticales) (22).

Se han estudiado las variaciones del tiempo de conducción entre los núcleos de las columnas dorsales y la corteza cerebral con electrodos midiendo el efecto de campo distante a nivel de la séptima vértebra cervical. La prolongación de la latencia entre los núcleos de las columnas dorsales y la corteza cerebral ha mostrado un gran valor predictivo sobre la recuperación de pacientes comatosos (23). Los pacientes que al día 35 o antes alcanzaban un tiempo de conducción central normal, se recuperaron, mientras que no lo hicieron los que en ese momento permanecían con un tiempo prolongado o con respuestas corticales ausentes.

Potenciales visuales evocados. Los potenciales evocados por estimulación de la vía visual se registran en la corteza occipital y representan principalmente la actividad de los conos, en contraste con el electroretinograma, que explora preferencialmen-

te la actividad de los bastones de la retina. La amplitud de los potenciales registrados se afecta también por el nivel de atención, estado de conciencia, ángulo, tipo y color del estímulo y nitidez con que el sujeto lo percibe. Estos hallazgos, relacionados con las modificaciones de la amplitud de la respuesta de los potenciales visuales evocados, se han utilizado para el estudio de problemas de refracción en niños así como para la detección de cegueras al color (13).

En pacientes con esclerosis múltiple y visión normal se han observado anomalías de los potenciales visuales evocados; el principal hallazgo es la prolongación de la latencia pero deberá tenerse presente que no es posible distinguir con esta sola información entre los distintos tipos de lesiones al nervio óptico (14, 15).

En formas fotosensibles de epilepsia y en enfermedades de depósito se han registrado potenciales visuales con marcado aumento de amplitud (24).

Potenciales evocados auditivos. Respuestas evocadas por estimulación auditiva. Cuando se registra entre un electrodo en el vértex (G2) y otro en la apófisis mastoidea o la oreja (G1), la respuesta a la estimulación auditiva (click) con una intensidad de unos 65 dB por encima del umbral normal, está constituida por una sucesión de siete ondas de polaridad positiva con latencias hasta de diez milisegundos para la última de las ondas. Estas respuestas fueron descritas desde 1971 por Jewett y hoy se considera que representan la propagación de impulsos nerviosos a lo largo de las diferentes estaciones sinápticas de las vías auditivas: la I corresponde al nervio auditivo; la II a los núcleos cocleares; la III a la oliva superior; las ondas IV-V frecuentemente constituyen un complejo que corresponde al colículo inferior; la VI actividad en el núcleo geniculado medio (tálamo) y la onda VII a las radiaciones auditivas talamocorticales; se registran variaciones de potencial de latencias entre 50 milisegundos de polaridad positiva seguidas de una onda de polaridad negativa

a los 100 milisegundos y una final de 175 milisegundos. En el sujeto normal la latencia de la primera onda aumenta en relación inversa a la intensidad del estímulo, pero la latencia entre las ondas del complejo se mantiene constante con una desviación estándar de 0,2 milisegundos. Esta constancia de la latencia entre los componentes de la respuesta ha resultado de utilidad diagnóstica (13, 25).

Principales aplicaciones clínicas de los potenciales evocados por estimulación auditiva (25-30). La llamada audiometría de tallo cerebral, es una importante aplicación, en particular en pacientes poco cooperadores ya que la sedación no afecta significativamente las características de los potenciales evocados. Parece que las áreas de la cóclea mejor representadas por este método son las porciones basales, con lo cual las exploraciones audiométricas de tonos altos, parecerían menos fácilmente exploradas (13). La medida de las variaciones de latencia entre los picos de los componentes de la respuesta ("tiempo de conducción central") es de utilidad para la localización de las lesiones a diversas alturas del tallo cerebral, aunque las complejidades anatómicas de la vía auditiva pueden limitar su utilidad a indicar la presencia de lesiones "centrales" que cuando son múltiples, serían buenos indicadores de esclerosis múltiple (25, 27). Los registros de seriados pueden dar información contributiva sobre la evolución (25). Con casos de tumores acústicos la magnitud del retardo de la latencia pueden permitir calcular el tamaño del tumor (26).

Se han empleado los potenciales evocados auditivos en el estudio de algunas leucodistrofias (28) y de la muerte cerebral (29, 30). No debe pensarse, sin embargo, que sean imprescindibles para el diagnóstico de muerte cerebral, cuyos criterios están claramente definidos por otros parámetros (31,32).

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Grey Walter, W.; Evoked response general. Handbook of EEG and clinical neurophysiology, 8A: 20-32, 1975.
- 2.— Dawson, G.D.: Cerebral responses to electrical stimulation of peripheral nerve in man. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 10: 134-140, 1974.
- 3.— Halliday, A.M.: Somatosensory evoked responses. Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology, 8A: 60-67, 1975.
- 4.— Pratt, H., Starr, A., Amalie, R.N., Politoske, D.: Mechanically and electrically evoked somatosensory potentials in normal humans. *Neurology*, 29: 1236-1244, 1979.
- 5.— Starr, A.: Sensory evoked potentials in clinical disorders of the nervous system. *Ann. Rev. Neurosci.* 1: 103-127, 1978.
- 6.— Feinsod, M. Hoyt, S.F.: Subclinical optic neuropathy in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 38: 1109-1114, 1975.
- 7.— Halliday, A.M., Mac Donald, W.I., J.: Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *Br. Med. J.* 4: 661-664, 1973.
- 8.— Green, J.B., Hamilton, W.J.: Anosognosia for hemiplegia: somatosensory evoked potential studies. *Neurology*. 26: 1141-1144, 1976.
- 9.— Williamson, P.D., Goff, W.R. and Allison, T.: Somatosensory evoked responses in patients with unilateral lesions. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 28: 566-575, 1970.
- 10.— Tsumoto, T., Hirose, N., Nonaka, S., Takahasi, M.: Cerebrovascular disease: changes in somatosensory evoked potentials associated with unilateral lesions. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 35: 463-473, 1973.
- 11.— Halliday, A.M., Mason, A.A.: The effect of hypnotic anesthesia on cortical responses. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 27: 300-312, 1964.
- 12.— Halliday, A.M.: Electrophysiological study of mioclonus in man. *Brain* 90: 241-284, 1967.
- 13.— Halliday, A.M.: The effect of lesions of the afferent pathways and cerebrum on the somatosensory response. Handbook of EEG and clinical neurophysiology 8A: 129-137, 1975.
- 14.— Eisen, A. Stewart, J., Nudleman, K., Cosgrove, J.B.R.: Short latency somatosensory responses in multiple sclerosis. *Neurology* 29: 827-834, 1979.
- 15.— Hume, A.L., Cant, B.R., Shaw, N.A.: Central somatosensory conduction time in comatose patients. *Annals of Neurology* 5: 379-384, 1975.
- 16.— Hishikawa, Y., Yamamoto, J., Furuya, E., Yamada, Y., Miyazaki, K., Kaneko, Z.: Photosensitive epilepsy. Relationships between the visual evoked responses and the epileptiform discharges induced by intermittent photic stimulation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 23:320-324,1967.
- 17.— Stockard, J.J. and Rossiter, V.S.: Clinical and pathological correlates of brain stem auditory response abnormalities. *Neurology* 27:316-325, 1977.
- 18.— Selters, W.A. and Brackmann, D.E.: Acoustic tumor detection with brain stem electric response audiometry. *Archives of Otolaryngology* 103: 181-187, 1977.

- 19.— Stockard, J.J., Stockard, J.E. and Sherbrough, F.W.: Detection and localization of occult lesions with brainstem auditory responses. *Mayo Clinic Proceedings*. 52: 761-769, 1977.
- 20.— Ochs, R., Markand, O.N. and De Meyer, W.E.: Brainstem auditory evoked responses in leukodystrophies. *Neurology* 29: 1089-1093, 1979.
- 21.— Arfel, G.: Brain death. Evidence contributed by laboratory studies other than surface EEGs. *Handbook of electroencephalography*. *Clin. Neurophysiology* 12: 12-116-121, 1975.
- 22.— Trojaborg, W., Jørgensen, E.O.: Evoked cortical potentials in patients with "isoelectric" EEGs. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 301-309, 1973.
- 23.— Starr, A.: Auditory brainstem responses in brain death. *Brain*, 99: 543-554, 1976.
- 24.— *Diagnosis of Brain Death*. Statement issued by the honorary secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom on October 1976. *Br. Med. J.* 2:1187-1188, 1976.

ESCANOGRAFIA TOTAL

R. PATI O, A. SANCHEZ

El Premio Nobel de Medicina fue otorgado en 1979 a McCormac y Hounsfield, quienes iniciaron la escanografía, procedimiento no invasivo para el diagnóstico de las afecciones internas. La primera aplicación de la escanografía fue en la investigación de las lesiones intracraneanas mediante cortes radiológicos, en los cuales una serie de detectores captan la irradiación que ha pasado a través de los tejidos de diferente densidad y la convierten en información, que es procesada en un computador para la reconstrucción de la imagen, la cual aparece finalmente en una pantalla. Haciendo cortes seriados en un plano axial se puede estudiar la anatomía normal y patológica del contenido craneano y de las órbitas.

El desarrollo tecnológico subsiguiente con un número mayor de detectores y reducción del tiempo de exposición a menos de 5 segundos, ha permitido estudiar además el cuello, la columna vertebral; en la cavidad torácica, los pulmones y el mediastino; en el abdomen, el hígado, el bazo, el páncreas, los riñones, las suprarrenales, la pelvis y las extremidades.

El examen se hace en forma ambulatoria, toma un tiempo corto y los resultados en la mayor parte de los casos son altamente satisfactorios. En algunas circunstancias se utiliza la administración de sustancias radiopacas para intensificar con

contraste las lesiones patológicas y especialmente cuando se sospecha la existencia de una lesión cerebral.

La inyección intravenosa de medio de contraste triyodado hace resaltar la lesión sobre el tejido vecino.

La escanografía está indicada en la mayor parte de las lesiones del sistema nervioso, principalmente cuando se encuentran trastornos mentales de tipo orgánico, alteraciones visuales o auditivas progresivas, convulsiones focales o parálisis. La escanografía cerebral es de la mayor importancia en el estudio de los traumatismos craneanos y de las hemorragias cerebrales, de las hidrocefalias y atrofias.

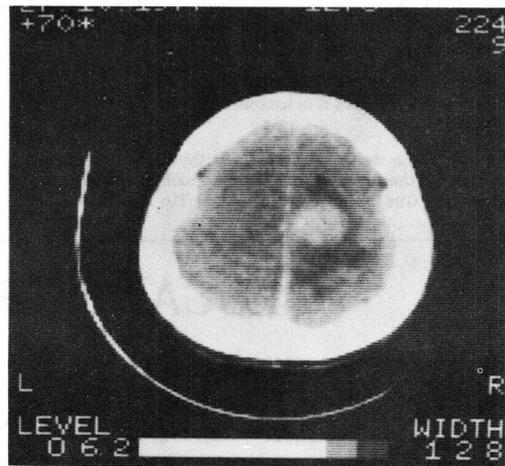
Los equipos de escanografía total permiten además el estudio de las lesiones de la columna vertebral, o de las regiones paravertebrales, abscesos, tumores y otros problemas óseos como el canal espinal estrecho y las disrafias congénitas.

Uno de los primeros aparatos de escanografía se instaló en el FINC a principios del año de 1978, habiéndose realizado ya 8000 exámenes, exclusivamente craneales.

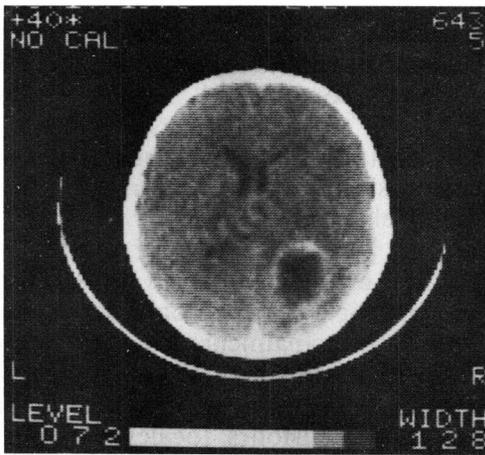
Es interesante analizar cómo influyó en el plan diagnóstico neurológico que hasta el momento se venía adelantando y cómo



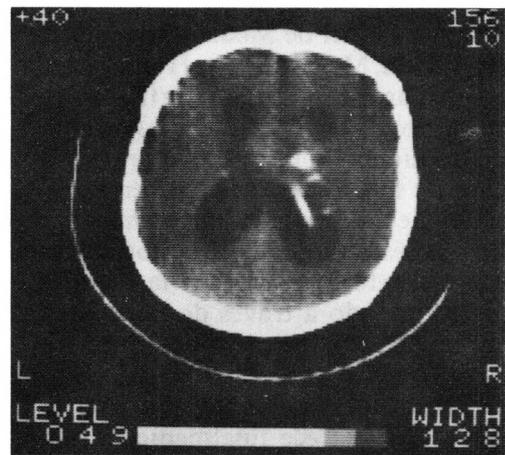
1. Hemorragia cerebelosa.



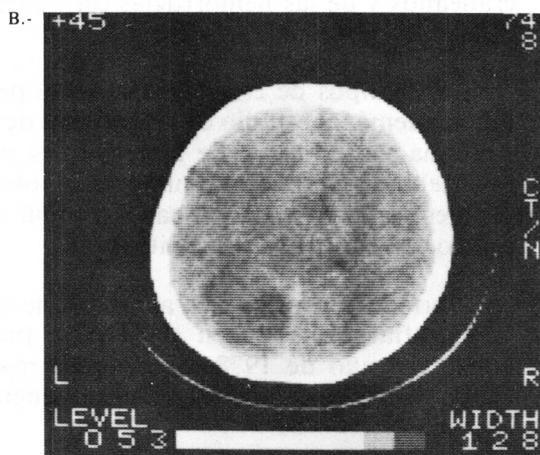
2. Pequeño meningioma de la convejididad parietal.



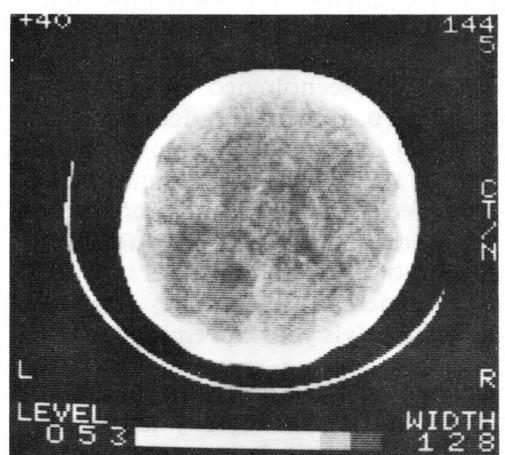
3. Absceso formado.



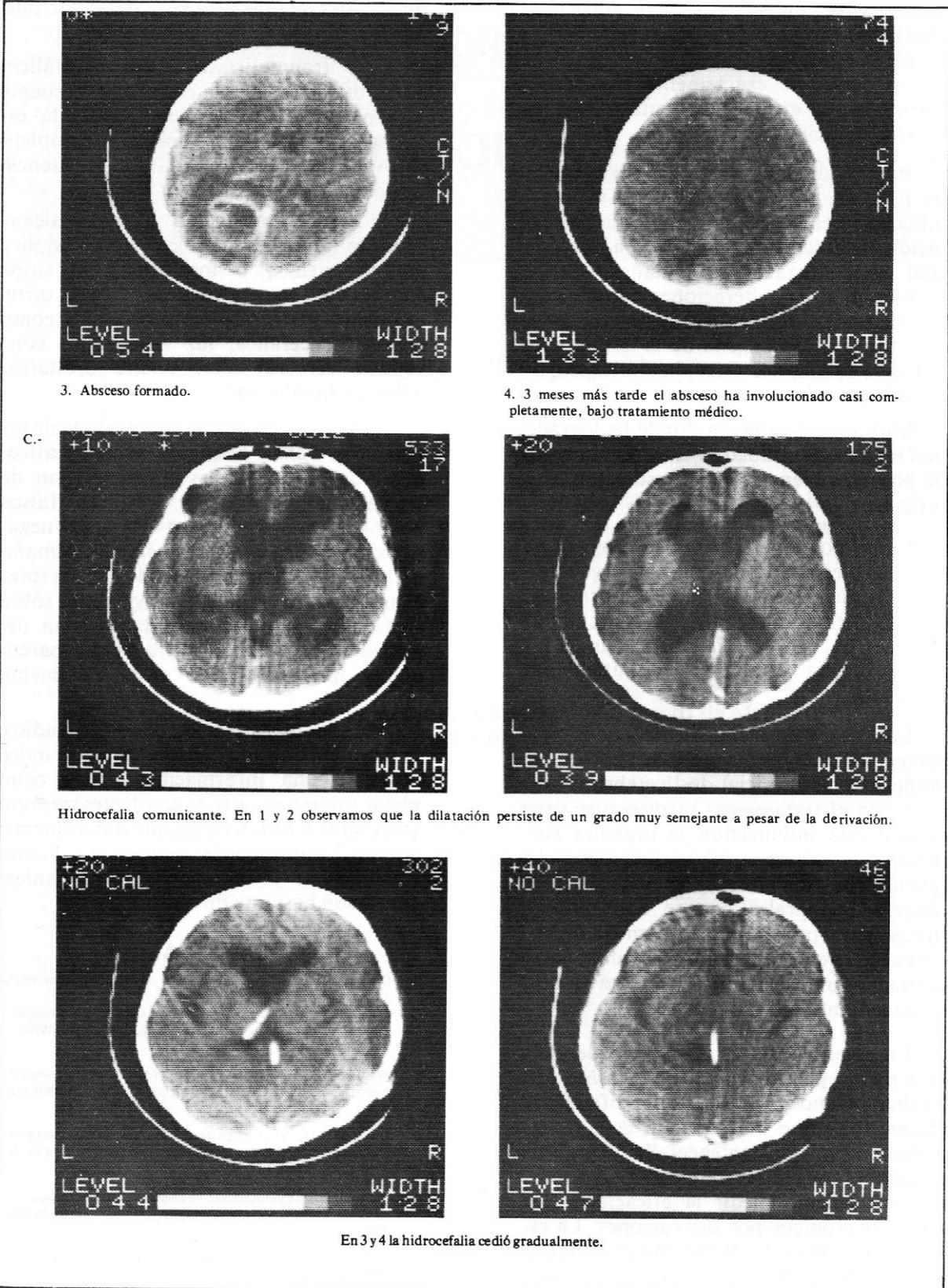
4. Tumor intraventricular.



1. Proceso inflamatorio.
Estado de cerebritis.



2. 8 días más tarde, bajo tratamiento médico.



demostró ser un método diagnóstico muy confiable. Sin embargo en un principio se excedió un poco en las indicaciones, ya que no se conocían exactamente sus limitaciones; con la experiencia la utilización del sistema se racionalizó.

Para el diagnóstico de localización de un proceso, no hay duda que es un magnífico examen, pues ya se emplea la presentación tridimensional de las imágenes, lo cual da idea exacta del tamaño y de las relaciones de las alteraciones patológicas; también da información muy precisa sobre la conformación interna de la lesión, si es quística, sólida, necrótica, hemorrágica, isquémica, etc.

Muy seguramente en donde ha logrado una magnífica utilidad es en el seguimiento de procesos bien sea en su resolución o su progreso.

En los post-operatorios neurológicos en los cuales el estado de conciencia generalmente está deprimido por hemorragias, edema, hematomas, etc., estas complicaciones pueden ser diagnosticadas de inmediato para establecer el tratamiento apropiado.

Los procesos inflamatorios que comprometen parénquima pueden controlarse desde su estado inicial de "cerebritis", su respuesta al tratamiento médico y en caso de que esta inflamación se organice formando un absceso, el mejor momento quirúrgico. Son frecuentes los casos de abscesos cerebrales que se han resuelto únicamente por tratamiento médico prolongado, circunstancia que sólo puede darse si tenemos una visualización directa del absceso mediante la escanografía.

La escanografía es el método de elección para seguir la evaluación de niños con "cabeza grande", pues permite diferenciar claramente entre hidrocefalia, colecciones intracraneanas, megalencefalia y malformaciones congénitas cerebrales. Además, es muy sencillo medir la eficacia de los drenajes crónicos por derivaciones. La escanografía permite medir directamente el espesor del manto cerebral, dando una

buen idea del pronóstico y del desarrollo intelectual de los niños hidrocefálicos.

Los traumatismos craneoencefálicos son indudablemente la causa más frecuente de anomalías intracraneanas; la escanografía es un método rápido y completo de evaluación para determinar la existencia de complicaciones.

El nivel de resolución y rapidez alcanzados es tal que es factible detectar lesiones muy pequeñas, o localizadas en sitios anatómicos muy "oscuros" para otros exámenes neurorradiológicos, tales como región diencefálica, luz ventricular, convección cerebral alta, vértice orbitario, polos occipitales, etc.

En la revisión estadística y crítica de los primeros 5.000 exámenes escanográficos observamos que si las imágenes son de buena calidad no se producen falsos positivos; que el número de falsos negativos dependieron directamente del tamaño de la lesión; también dependen de factores técnicos como artificios (movimiento sobre exposición) y de la densidad misma del proceso, pues si es igual a la del parénquima nervioso puede pasar fácilmente inadvertida.

Para la interpretación de estos estudios, hemos encontrado absolutamente indispensable una información clínica completa; tómese el caso de accidentes cerebrovasculares y tumores, ya que una isquemia en evolución puede parecerse escanográficamente a un glioma, pero clínicamente son bastante diferentes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Cranial computerized tomography. Berlin, Springer-verloa 1976.
- 2.— González, C.F., Grossman, C.B., Palacios, E.: Computed brain and orbital tomography (Ed.) New York, John Wiley & Sons. 1976.
- 3.— Weisberg, L.A., Nice, C., Katz, M.: Cerebral computed tomography. (A text-atlas). Philadelphia, W.B. Saunders company. 1978.
- 4.— Hounsfield, G.N.: Computerized transverse axial scanning (tomography) Part 1. Description of system Br. J. Radiol: 46, 1016-1022, 1973.
- 5.— Ambrose, I.: Computerized transverse axial scanning (tomography). 2 Clinical application. Br. J. Radiol. 46: 1023-1047, 1973.
- 6.— Lin, J.P.: Computed tomography of the head in adults. P.G. Med. 60: 113-119, 1976.