GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO

Enfermedades neurológicas

Edulp

ENFERMEDADES NEURÓLOGICAS

ENFERMEDADES NEURÓLOGICAS

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO

EDITORIAL DE LA UNLP

Cónsole Avegliano, Gloria Miriam
Enfermedades neurológicas / Gloria Miriam Cónsole Avegliano. - 1a ed. - La Plata: EDULP, 2025.
Libro digital, PDF/A

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-631-6568-63-2

1. Medicina. 2. Neurología. I. Título.
CDD 616.84

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO

Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (Edulp)
48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina
+54 221 644 7150
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales de las Universidades Nacionales (REUN)

Primera edición, 2025

Queda hecho el depósito que marca la Ley 11723
© 2025 - Edulp
Impreso en Argentina

Dedicatoria

A mi esposo Dr. Hugo Avegliano, a mis hijos Gustavo y Guillermo y a mis queridos nietos Bianca y Lorenzo.

A Dios: generador de las fuerzas para desarrollar mi vocación Docente-Investigadora y para vencer los numerosos obstáculos que me permitieron llegar a los logros obtenidos.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1 **13**
EMBRIOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO 13

1.1 Neurogénesis. 13
1.2 Embriología molecular del sistema nervioso central (SNC) (cuadro 1.1, fig. 1.8 ABC). 17
1.3 Histogénesis. 19
1.4 Desarrollo de las crestas neurales. 23
1.5 Desarrollo del encéfalo (fig. 1.15). 24
1.6 Desarrollo de la médula espinal. 34
1.7 Desarrollo de la glándula hipófisis (pituitaria) (Cónsole GM, 2017). 36
Referencias 47

CAPÍTULO 2 **48**
ASPECTOS ANATÓMICOS DEL SISTEMA NERVIOSO: central, periférico y autónomo 48

2.1 Sistema nervioso central (SNC) (cuadro 2.1, fig. 2.1). 48
2.2 Prosencéfalo. 49
2.2.1 Telencéfalo: 49
2.2.2 Diencéfalo: rodeado por los hemisferios cerebrales. Constituído por: 56
2.3 Mesencéfalo (fig. 2.15 a 2.30). 57
2.4 Metencéfalo: 63
2.5 Mielencéfalo: 66
2.6 Médula espinal (fig. 2.50 a 2.57). 70
2.7 Sistema nervioso periférico (SNP): ganglios nerviosos, nervios craneanos y raquídeos, terminaciones nerviosas, órganos sensoriales (fig. 2.54). 72
2.7.1 Nervios raquídeos: existen 31 pares de nervios raquídeos con dos raíces: anterior y posterior. La raíz posterior presenta el ganglio raquídeo (figs. 2.55-2.6x). 72
2.8 Sistema nervioso autónomo o vegetativo (SNA): 75
Referencias. 81

CAPÍTULO 3 **82**
HISTOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO 82

3.1 Sistema nervioso central (SNC), periférico (SNP) y autónomo (SNA). 82
3.2 Tipos celulares del tejido nervioso. 83
3.3 Ganglios nerviosos. 92
3.4 Barrera hematoencefálica (fig. 3.14). 92
3.5 Hipófisis (pituitaria) (figs. 3.15 a 3.22). 93
Referencias 111

CAPÍTULO 4 **112**
ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL SISTEMA NERVIOSO 112

4.1 Funciones del sistema nervioso central (SNC). 112
4.2 Funciones del sistema nervioso periférico (SNP): 113
4.3 Encéfalo. 116
4.3.1 Telencéfalo. Hemisferios cerebrales: corteza y lóbulos. 116
4.3.2 Núcleos basales: 127
4.4 Diencéfalo (figs. 4.31-4.38). 127
4.5 Mesencéfalo (figs. 4.39- 4.40). 133
4.6 Rombencéfalo: metencéfalo y mielencéfalo. 135
4.7 Médula espinal (fig. 4.67 a 4.xx). 145
4.8 Funciones del sistema nervioso autónomo: simpático y parasimpático (fig. 4.74). 150
Referencias 150

CAPÍTULO 5 **151**
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS 151
DE ORIGEN GENÉTICO 151

5.1 Genética. 151
5.2 Ataxia de Friedreich (AF) (fig. 5.5). 156
5.3 Enfermedad de Huntington (EH). 163
5.4 Distrofinopatías: distrofia muscular de Duchenne (DMD)
y distrofia muscular de Becker (BMD). 171
5.5 Neuropatías periféricas hereditarias. 174
5.5.1 Neuropatía de Charcot-Marie-Tooth (CMT). 174
5.6 Enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular congénita) (EW). 186
Referencias 187

CAPÍTULO 6 **190**
TRASTORNOS DEL LENGUAJE 190

6.1 Disartria. 190
6.2 Afasia. 193
6.3 Agnosia (Kumar y Escrito, 2024). 198
6.4 Apraxia. 204
Referencias 210

CAPÍTULO 7 **212**
ATAXIAS 212

7.1 Ataxia: concepto (fig. 7.1). 212
7.2 Clasificación de las ataxias (figs. 7.2 a 7.4): 213
7.3 Evaluación (figs. 7.6-7.7). 215
7.4 Ataxias hereditarias: 216
7.4.1 Ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (ADCA). 217
7.4.2 Ataxias cerebelosas autosómicas recesivas (ARCA). 221
7.5 Ataxia cerebelosa (sensorial) (figs. 7.17 a 7.21). 229
7.6 Ataxia sensitiva (propioceptiva) (fig. 7.22). 234

7.8 Tratamiento de las ataxias (fig. 7.26). 238
Referencias. 239

CAPÍTULO 8 **241**
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS INFLAMATORIAS 241

8.1 Meningitis. 241
8.2 Encefalitis: *inflamación del encéfalo* con disfunción neuropsicológica difusa o localizada Es ocasionada por virus o bacterias. 246
8.3 Meningoencefalitis. 249
8.4 Absceso cerebral. 249
8.5 Empiema subdural. 251
8.6 Enfermedades virales del sistema nervioso. 254
8.7 Enfermedades priónicas (fig. 8.23). 257
Referencias 263

CAPÍTULO 9 **265**
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS METABÓLICAS 265

A. Enfermedades neurológicas nutricionales. 265
9.1 Encefalopatía de Wernicke (figs. 9.1 a 9.5). 265
9.2 Degeneración subaguda por deficiencia de B12 (mielosis funicular). 267
9.3 Pelagra. 271
B. Enfermedades neurológicas metabólicas hereditarias. 272
9.4 Enfermedad de Wilson. 272
9.5 Lipidosis (figs. 9.29-9.30): 279
9.7 Enfermedad de Niemann-Pick (fig. 9.39). 287
9.9 Leucodistrofia metacromática (figs. 9.44 a 9.46). 291
9.10 Adrenoleucodistrofia (figs. 9.49-9.50). 294
Referencias 300

CAPÍTULO 10 **302**
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS NEOPLÁSICAS 302

10.1 Tumores intracraneales. Consideraciones generales. Clasificación. 302
10.1 Clasificación (fig. 10.1). 303
10.2 Gliomas (derivan de las células gliales). 303
10.2.1 Astrocitomas (deriva de astrocitos) (figs. 10.4 a 10.9). 304
10.2.2 Oligodendrogliomas (derivan de oligodendrocitos) (fig. 10.12). 310
10.2.3 Ependimomas. 310
10.3 Meduloblastoma (figs. 10.16). 312
10.5 Tumores de la región pineal. 315
10.6 Meningiomas: crecen a partir de la aracnoides (leptomeninge) (figs. 10.25 a 10.28). 316
10.7 Hemangioblastoma (deriva de hemangioblastos) (fig. 10.37). 321
10.8 Tumores hipofisarios. 322
10.8.1 Adenomas. 322
10.8.2 Adenomas atípicos. 334
10.8.3 Carcinomas (figs. 10.65 a 10.67). 334
10.9 Tumores de la neurohipófisis (Figs. 10.68-10.69). 335

10.10 Craneofaringiomas (figs. 10.72 a 10.75). 347
10.11 Tumores metastásicos. 349
10.12 Neurinoma del VIII par (schwannoma vestibular) (fig. 10.79). 351
10.13 Linfoma cerebral primario (fig. 10.80). 351
Referencias 353

CAPÍTULO 11 **358**
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS DEGENERATIVAS 358

11.1 Enfermedad de Parkinson (EP). 358
11.2 Enfermedad de Alzheimer (EA). 370
11.3 Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (figs. 11.43-11.44). 385
Referencias 393

CAPÍTULO 12 **396**
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS VASCULARES 396

12.1 Clasificación (fig. 12.1). 396
12.2 Factores de riesgo (fig. 12.2). 397
12.3 AIT (accidente isquémico transitorio) (figs. 12.3 a 12.6). 398
12.4 Infartos (fig. 12.7). 400
12.4.1 Infartos isquémicos. 400
12.4.2 Infartos hemorrágicos (12.12). 404
Referencias 417

CAPÍTULO 13 **419**
ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES 419

13.1. Miastenia gravis (MG). 419
13.2 Síndrome de Lambert- Eaton. 435
12.3 Botulismo (fig. 13.24). 436
Referencias 440

CAPÍTULO 14 **441**
EPILEPSIA 441

14.1 Clasificación (figs. 14.1 a 14.3). 441
14.2 Etiología (fig. 14.4). 443
14.3 Fisiopatología (figs. 14.6 a 14.10). 445
14.4 Tipos de crisis según semiología y etiología (fig. 14.11). 448
14.5 Clasificación de las convulsiones (fig. 14.12). 449
14.7 Tratamiento (figs. 14.20 a 14.x) 455
Referencias 463

CAPÍTULO 15 **464**
NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS 464

15.1 Clasificación de las neuropatías periféricas (figs. 15.1-15.2). 464
15.2 Etiología (figs. 15.8 a 15.21): 468
15.3 Clínica (figs. 15.21 a 15.23). 473

15.4 Diagnóstico (figs. 15.24 a 15.27). 475
15.5 Tratamiento (figs. 1.28-15.29). 477
15.6 Síndrome de Guillain-Barré (SGB) (figs. 15.30 a 15.32). 478
15.7 Neuropatía diabética. (fig. 15.46). 488
15.8 Neuropatías en la infección por VIH. 497
Referencias 497

CAPÍTULO 16 **499**
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS AUTOINMUNES 499

16.1 Miastenia gravis (MG) (Ver capítulo 13). 499
16.2 Esclerosis múltiple (EM). 499
16.3 ELA (Ver capítulo 11). 511
Referencias 512

CAPÍTULO 17 **513**
DISTROFIAS MUSCULARES 513

17.2 Distrofia muscular de Duchenne (DMD) o distrofia muscular de la niñez o distrofia muscular pseudohipertrófica. 514
17.3 Distrofia muscular de Becker (fig. 17.8). 518
17.4 Distrofia miotónica de Steinert (DM1-DM2). 519
17.5 Distrofia muscular congénita (DMC) (fig. 17.10). 522
17.6 Distrofia muscular de Emery- Dreyfuss (EDMD). 523
17.7 Distrofia muscular de cintura 1C. 524
Referencias 525

CAPÍTULO 18 **526**
TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO 526

18.1 Sustrato anatomo-funcional. 526
18.2 Clasificación. 529
18.2.1 Temblor (figs. 18.6 a 18.16). 529
18.2.2 Distonías (figs 18.17 a 18.21). 535
18.2.3 Mioclonías (figs. 18.25-18.26). 541
18.2.4 Tics (fig. 18.27). 542
18.3 Corea (figs. 18.28 a 18.30). 543
18.4 Hemibalismo (fig. 18.41). 549
18.5 Atetosis (fig. 18.42). 549
18.6 Espasmos (figs. 18.43-18.44). 550
18.7 Calambres (FI. 18.45). 551
18.9 Síndromes parkinsonianos o parkinsonismos (figs. 18.60 a 18.70): 559
Referencias 566

CAPÍTULO 19 **568**
TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS Y MEDULARES 568

19. Traumatismos craneoencefálicos (TCE). 568
19.1 Conmoción cerebral. 568
19.2 Contusión cerebral hemorrágica. 569

19.3 Edema cerebral (fig. 19.2). 570
19.4 Lesión axonal difusa (fig. 19.2). 573
19.5 Fracturas craneanas (figs. 19.3-19.4). 573
19.6 Hematoma epidural (figs. 19.5-19.6). 575
19.7 Hematoma subdural (fig. 19.7). 577
19.8 Hematoma intraparequimatoso (fig. 19.8). 581
19.9 Hemorragia subaracnoidea (fig. 19.9). 581
19.10 Clínica de TCE leve, moderado y severo (figs. 19.10 a 19.12). 582
19.11 Diagnóstico (figs. 19.13 a 19.16). 584
19.12 TCE: Evaluación y tratamiento inicial (figs. 19.17-19.18): 586
19.13 Tratamiento. 588
19.14 Complicaciones y secuelas del TCE. 589
19.15 Síndrome del trefinado. 590
Referencias 590

CAPÍTULO 20 **592**
COMA 592

20.1 Niveles de conciencia (fig. 20.1). 592
20.2 Estructuras reguladoras de la conciencia (fig. 20.7): 597
20.3 Fisiopatología del coma. 599
20.4 Etiología del coma (figs. 20.9-20.10). 599
20.5 Clínica del coma (figs. 20.12 a 20.x): 602
20.6 Diagnóstico del coma. 611
20.7 Tratamiento del coma. 611
20.8 Pseudocoma (coma psicógeno) (fig. 20.31): 617
Referencias 617

CAPÍTULO 21 **619**
CEFALEAS 619

21.1 Clasificación (figs. 21.1-21.2). 619
21.2 Cefaleas primarias. 620
21.2.1 Migraña (figs. 21.3-21.4). 620
21.2.3 Cefalea tensional (figs. 21.9-21.13). 625
21.2.4 Cefaleas trigeminoautonómicas. 628
21.3 Cefaleas secundarias (fig. 21.18). 631
Referencias 640

CAPÍTULO 22 **641**
DEMENCIAS 641

22.1. Concepto y clasificación. 641
22.2 Diagnóstico (fig. 22.4). 644
22.3 Enfermedad de Alzheimer (EA). 645
22.4 Demencia frontotemporal (enfermedad de Pick) (fig. 22.20). 655
22.5 Demencias vasculares (fig. 22.21). 656
22.6 Demencia por EP (fig. 22.25) (20-60%). 660
22.7 Demencia por enfermedad de Huntington (EH) (fig. 22.26). 661

22.8 Demencia por enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (fig. 22.27). 663
22.9 Demencia por TCE (fig. 22.28). 664
22.10 Demencia por cuerpos de Lewy (DCL) (figs. 22.29 a 22.32). 665
22.11 Parálisis supranuclear progresiva (PSP) (figs. 22.35 a 22.41). 668
Referencias 673

CAPÍTULO 23 **675**
SÍNDROME DE HIPERTENSIÓN INTRACRANEANA 675

23 Síndrome de hipertensión intracraneana (HTIC). 675
23.1 Fisiopatología (figs. 23.1 a 23.x). 675
23.3 Edema cerebral: vasogénico-citotóxico-intersticial. 684
23.4 Síndromes de herniación cerebral. 691
23.5 Síndrome de hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri) 696
Referencias 697

CAPÍTULO 24 **699**
HIDROCEFALIA 699

24.1 Concepto (fig. 24.1). 699
24.2 Clasificación (figs. 24.7-24.8). 702
24.4 Síndrome de Dandy-Walker (fig. 24.13). 706
24.5 Síndrome de Arnold-Chiari (fig. 24.14). 707
24.6 Síndrome de Parinaud (fig. 24.15). 707
Referencias 711

CAPÍTULO 25 **712**
PATOLOGÍA RAQUIMEDULAR 712

25.1 Anomalías cérvico-cefálicas: 712
25.1.1 Síndrome de Arnold- Chiari (figs. 25.1-25.2). 712
25.1.2 Siringomielia (figs. 25.4- 25.6). 715
25.1.2 Luxación atloaxoidea. 717
25.1.3 Impresión basilar. 718
25.1.4 Platibasia. 719
25.1.5 Síndrome de Klippel-Feil. 719
25.2 Cervicobraquialgia. 720
25.3 Espondilosis cervical (fig. 25.8). 721
25.4 Síndrome cervicocefálico: síndrome de Barré-Lieou. 722
25.5 Lumbalgia (fig. 25.10). 723
25.6 Lumbociática. Hernia discal lumbar. 728
25.7 Lesiones del cono medular y de la cola de caballo. 734
25.8 Estenosis del canal lumbar (fig. 25.32). 738
25.9 Espondilolistesis-espondilolisis (fig. 25.35). 743
25.10 Espondilodiscitis. 749
25.11 Tumores raquídeos. 749
25.11 Absceso epidural espinal. 751
25.12 Hematoma epidural espinal. 752
Referencias 754

CAPÍTULO 1

EMBRIOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

1.1 Neurogénesis.

La **neurogénesis** comprende el desarrollo del sistema nervioso desde las etapas iniciales hasta su maduración al momento del nacimiento. El desarrollo del sistema nervioso activa numerosos procesos: *inducción, proliferación, comunicación intercelular, migración, diferenciación* y formación de *patrones integrados del funcionamiento neuronal.*

A. *Primera etapa:* produce la *histogénesis* de las células nerviosas.

B. *Segunda etapa:* induce el desarrollo de axones y dendritas con conexiones sinápticas.

C. *Tercera etapa:* se caracteriza por la *remodelación de las sinapsis* y aparecen los *patrones del funcionamiento neural.*

a. Placa neural.

El primer esbozo del sistema nervioso es una estructura laminar, ubicada en el ectodermo de la parte central del disco embrionario, y denominada ***placa neural*** (tercera semana del desarrollo) **(fig. 1.1).**

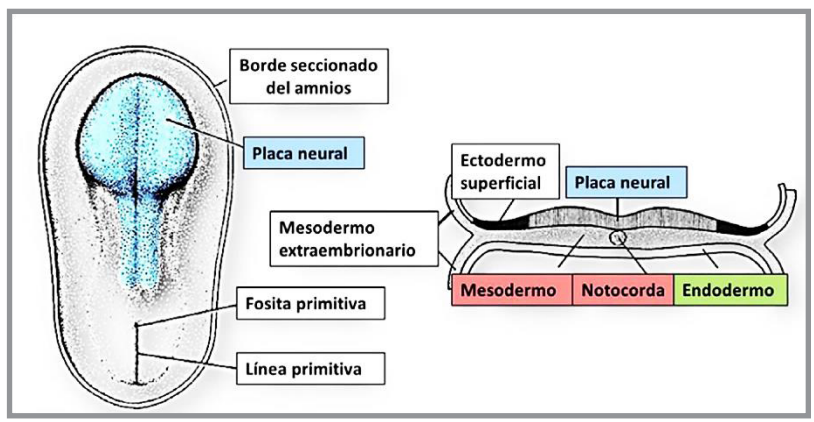


Fig. 1.1 Placa neural (18 días) (vista dorsal, corte transversal) (Langman modificado).

b. Surco neural.

El proceso de diferenciación permite la formación de un canal, con elevación de los bordes de la placa, que constituye el ***surco neural*** **(fig. 1.2).**

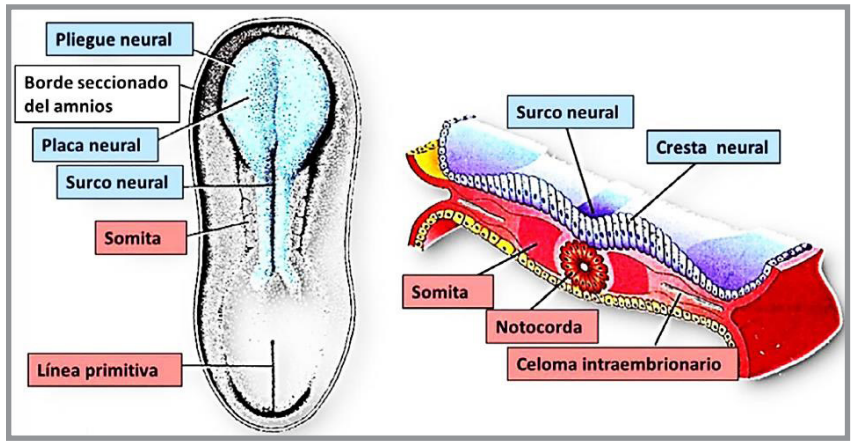


Fig. 1.2 Surco neural (20 días) (vista dorsal, corte transversal) (Langman modificado).

c. Tubo neural.

Alrededor de los días 20-22, el surco neural comienza a cerrarse por fusión de sus bordes, y se forma el *tubo neural.* El cierre se produce primero en la parte media, permaneciendo abiertos los extremos cefálico y caudal. El tubo comunica entonces con el interior de la cavidad amniótica por medio de dos orificios: el *neuroporo anterior* y el *neuroporo posterior*. Los procesos de proliferación celular y la muerte celular programada o apoptosis, confieren al tubo neural un crecimiento diferencial. **(figs. 1.3-1.4).**

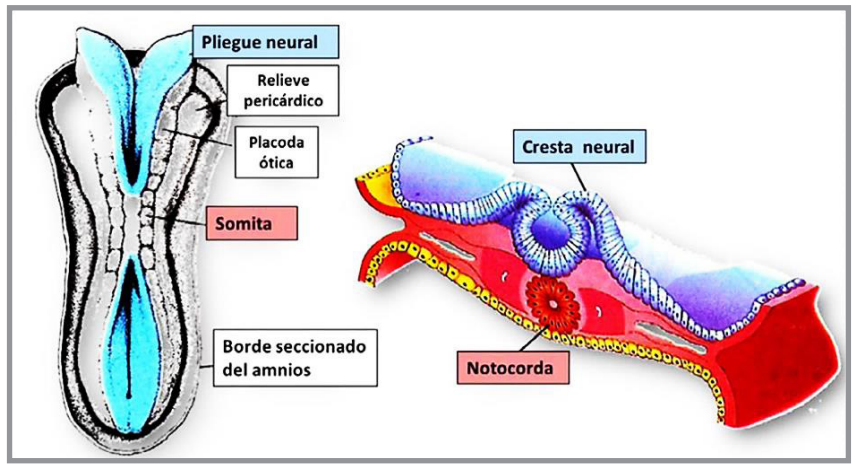


Fig. 1.3 Tubo neural en formación (20 días) (vista dorsal, corte transversal)(Langman).

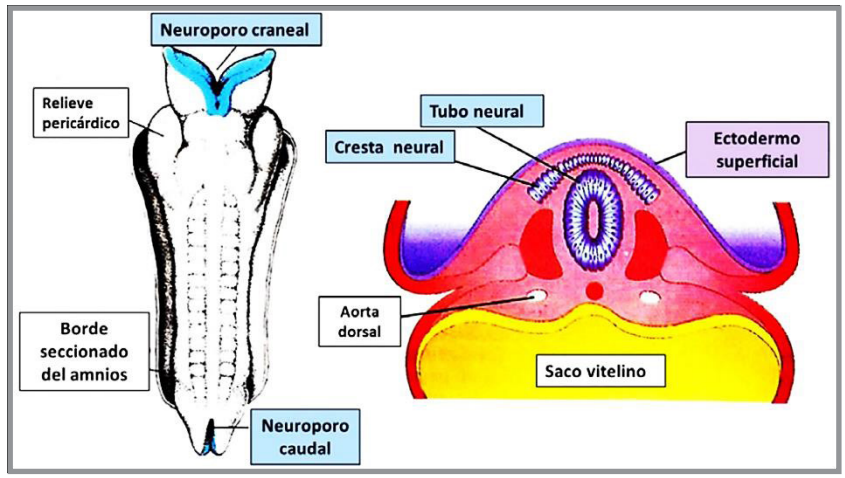


Fig. 1.4 Tubo neural (22 días) (vista dorsal, corte transversal) (Langman modificado).

d. Crestas neurales (fig. 1.5).

Las células de las crestas neurales son pluripotenciales y son llamadas la cuarta hoja germinativa. Se diferencian entre la placa neural y el ectodermo superficial en la tercera semana de desarrollo. Pierden su carácter epitelial y se transforman en células migratorias que experimentan una transición epitelio-mesenquimatosa con procesos de diferenciación, delaminación, migración y relaciones epitelio-mesenquimáticos.

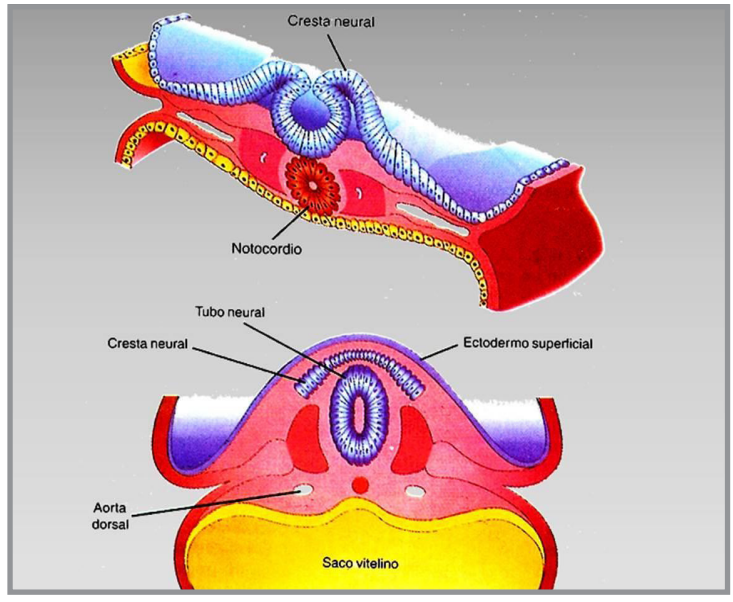


Fig. 1.5 Crestas neurales (Langman).

Tubo neural temprano: presenta un *epitelio seudoestratificado* que asienta sobre una *membrana basal.* Las células progenitoras producen *neuroblastos bipolares* que originan *neuroblastos unipolares* que luego se transforman en *neuroblastos multipolares.* Las células que revisten la luz del tubo forman el *epitelio ependimario* **(fig. 1.6).**

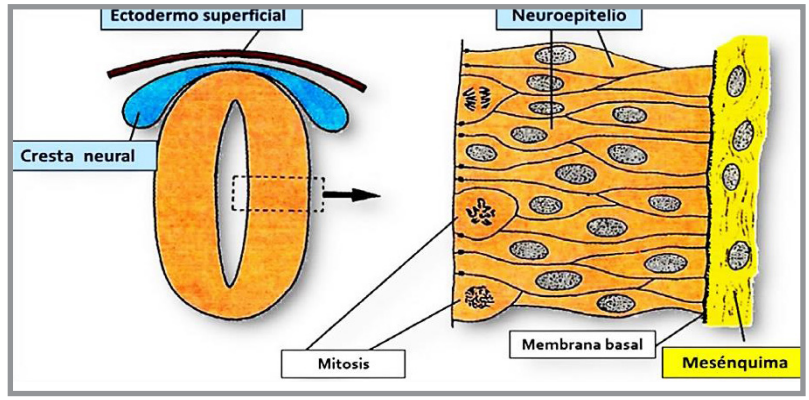


Fig. 1.6 Corte transversal del tubo neural temprano

(Embriología Humana, Gómez Dumm CLA y col.).

d. Tres vesículas primarias y dos acodaduras.

El tubo neural forma una porción cefálica abultada denominada ***encéfalo.*** En este estadío se presentan *tres vesículas cerebrales primarias comunicadas:*

1. Prosencéfalo.

2. Mesencéfalo.

3. Rombencéfalo.

En la **fig. 1.7** se marcan las *tres vesículas primarias* y las *acodaduras cervical y cefálica.*

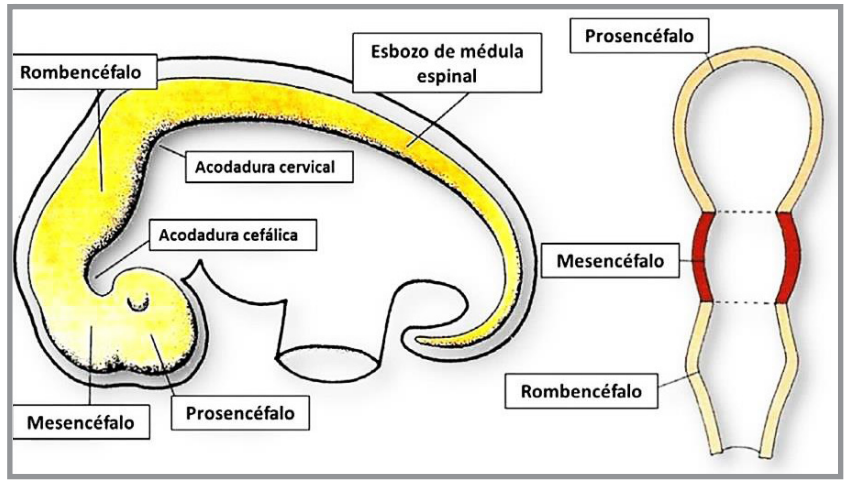


Fig. 1.7 Estadío de tres vesículas primarias y dos acodaduras.

(Embriología Humana. Texto y Atlas, Gómez Dumm CLA y col.).

1.2 Embriología molecular del sistema nervioso central (SNC) (cuadro 1.1, fig. 1.8 ABC).

a. Placa neural: se expresan *factores de transcripción de la caja homeótica:* **Pax-3, Pax-7, Msx-1** y **Msx-2.**

b. Surco-tubo neural: la notocorda libera **Shh,** inductor en la formación de la *placa del piso* en el *surco neural,* que está plegándose para formar el *tubo neural.* Este estímulo se genera luego de una represión de **Pax-3** y **Pax-7,** que permite la *ventralización* de ese sector del neuroectodermo. **Shh** y **Pax-6,** difunden hacia los lados y generan la aparición de *neuronas motoras* en las placas basales. La *placa del piso* puede atraer axones de neuronas distantes.

c. Dorso del futuro tubo neural: ectodermo superficial adyacente (no neural): **BMP-4** y **BMP-7** inducen al factor de transcripción ***slug*** presente en la región de la futura *cresta neural,* manteniendo la expresión dorsal de **Pax-3** y **Pax-7.** Esta *dorsalización* del neuroectodermo lleva a la formación de la *placa del techo* y de las *placas alares.* Una vez completado el cierre del *tubo neural,* las **BMPs** inducen *interneuronas* dorsales.

Células codificadoras	Síntesis	Inducción
Placa neural caudal	Factores de transcripción de genes de caja homeótica: **Pax-3, Pax-7, Msx-1, Msx-2**	1. Formación de ejes **ántero**-superior y cráneo-caudal. 2. Segmentación.
Notocorda	**Shh** (gen erizosónico)	1. Reprime patrón de expresión de Pax y Msx. 2. Forma tubo neural: placa del piso y neuronas de la placa basal
Ectodermo dorsal **no neural**	**BMP-4, BMP-7**	1. Regulan **Pax-3 y Pax-7.** 2. Forman neuronas sensitivas de la placa del techo. 3. Forman células de las crestas neurales. 4. Inducen interneuronas

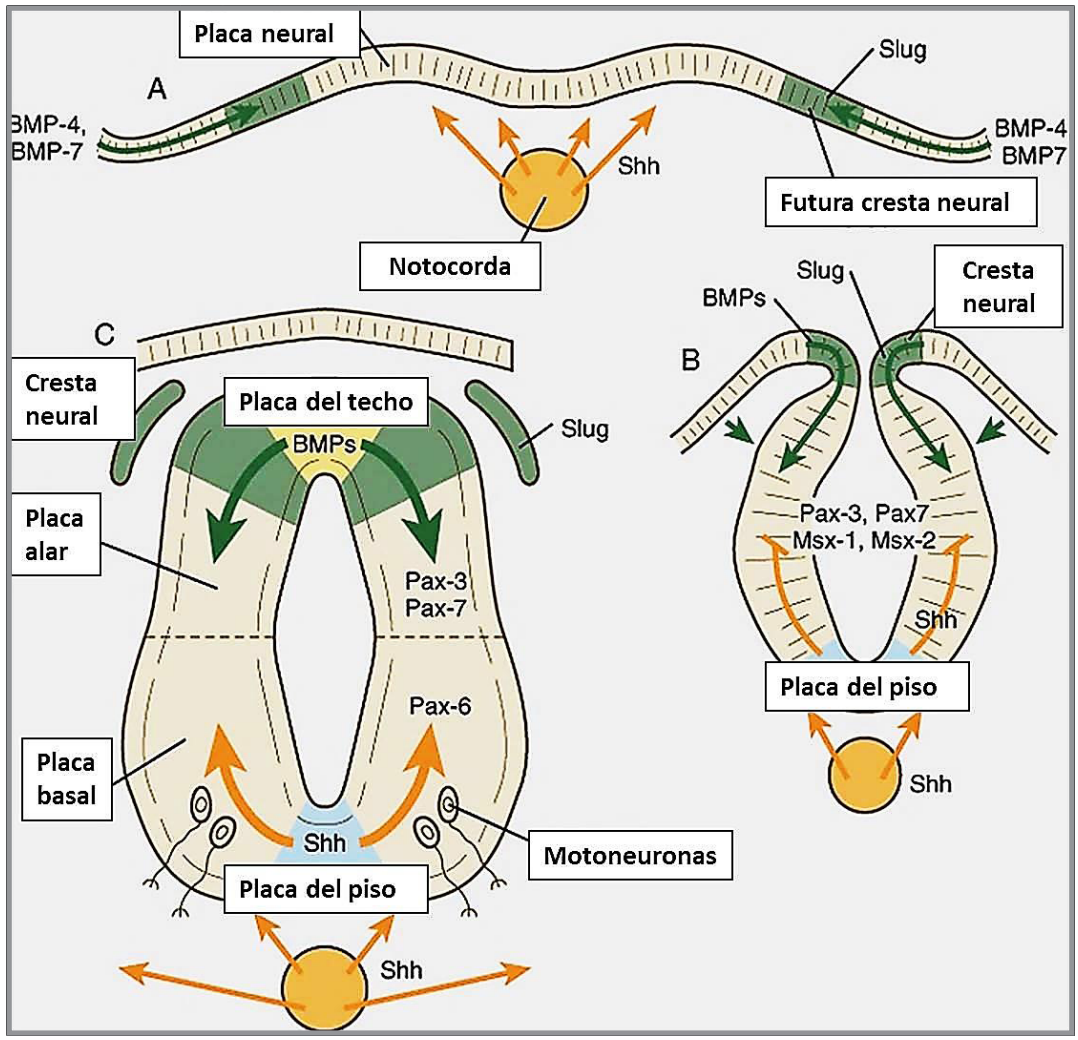


Fig. 1.8 ABC. Plan molecular en el SNC temprano (Carlson BM).

A. Señales Shh (flechas naranjas) de la notocorda: inducen la *placa del piso.* En la parte ventral el **Shh,** producido por la placa del piso →*motoneuronas.*

B. Parte dorsal del tubo neural: BMP4 y BMP7 (flechas verdes): del ectodermo adyacente al tubo inducen la expresión de **slug** en la futura *cresta neural* y mantienen la expresión de **Pax3** y **Pax7.**

C. Shh suprime la expresión de **Pax3** y **Pax7** dorsales en la *mitad ventral del tubo neural.*

En el **cuadro 1.1** se presentan *aspectos moleculares tempranos* a nivel de la placa neural, notocorda y ectodermo dorsal no neural, indicando los factores de transcripción en: células codificadoras, placa neural caudal, notocorda y ectodermo dorsal no neural.

d. Mecanismos moleculares que controlan la regionalización dorso-ventral (DV)

La especificación del destino molecular diferencial de las regiones longitudinales y transversales (planares) en la *placa neural* responde a la señal endodérmica de **FGF8,** a la señal ectodérmica de **BMP** y a la señal **anti-BMP** neuroectodérmica **(fig. 1.9).**

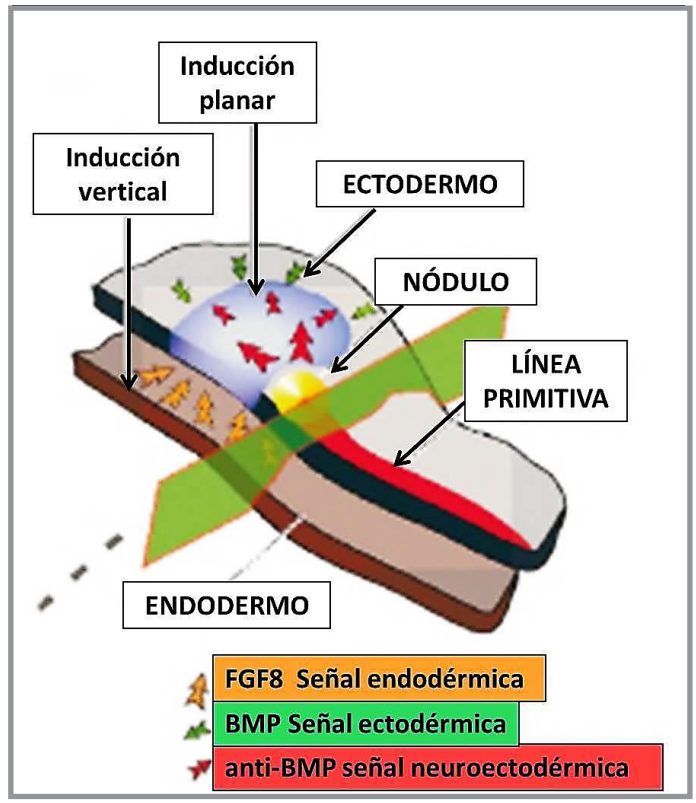


Fig. 1.9 Inducción planar y vertical en la placa neural (Martínez S., 2011).

1.3 Histogénesis.

El *neuroectodermo* forma el ***neuroepitelio*** que origina **(fig. 1.10).**

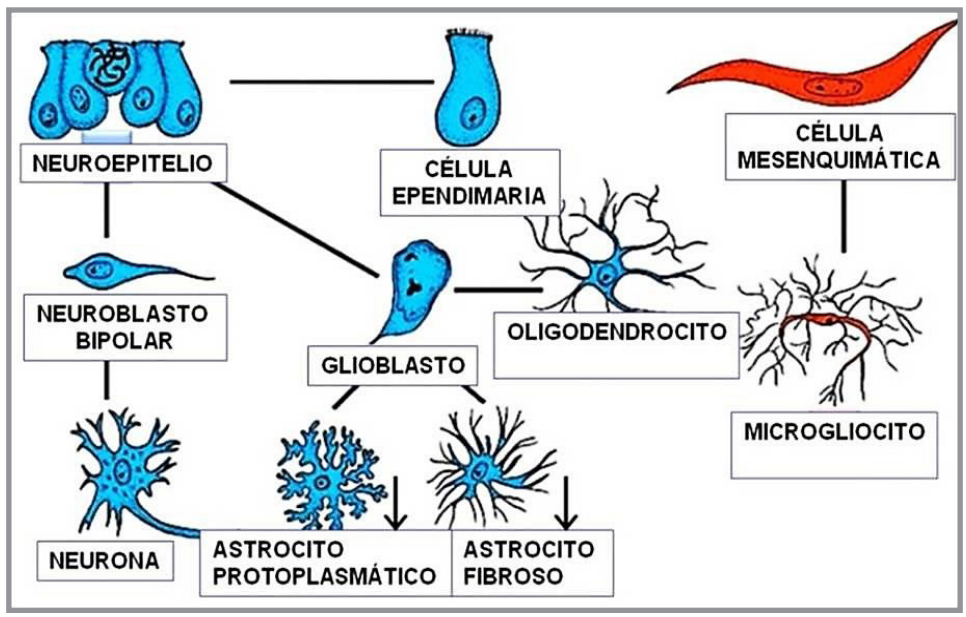


Fig. 1.10 Histogénesis (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

A. *Neuroblastos:*

a. Bipolares: con sustancia de Nissl (retículo endoplásmico rugoso) que emiten dendritas y axones → *neuroblastos multipolares* → ***neuronas multipolares.***

b. De crestas neurales: ***neuronas simpáticas y sensitivas.***

B. *Glioblastos:*

a. Astrocitos protoplasmáticos.

b. Astrocitos fibrosos.

c. Oligodendrocitos.

d. Células gliales radiales: astrocitos fibrosos, epitelio ependimario, glía.

2. Mesénquima:

Microgliocitos de Del Río Hortega: celulas macrofágicas del sistema nervioso.

e. Bases moleculares que especifican neuronas (fig. 1.11).

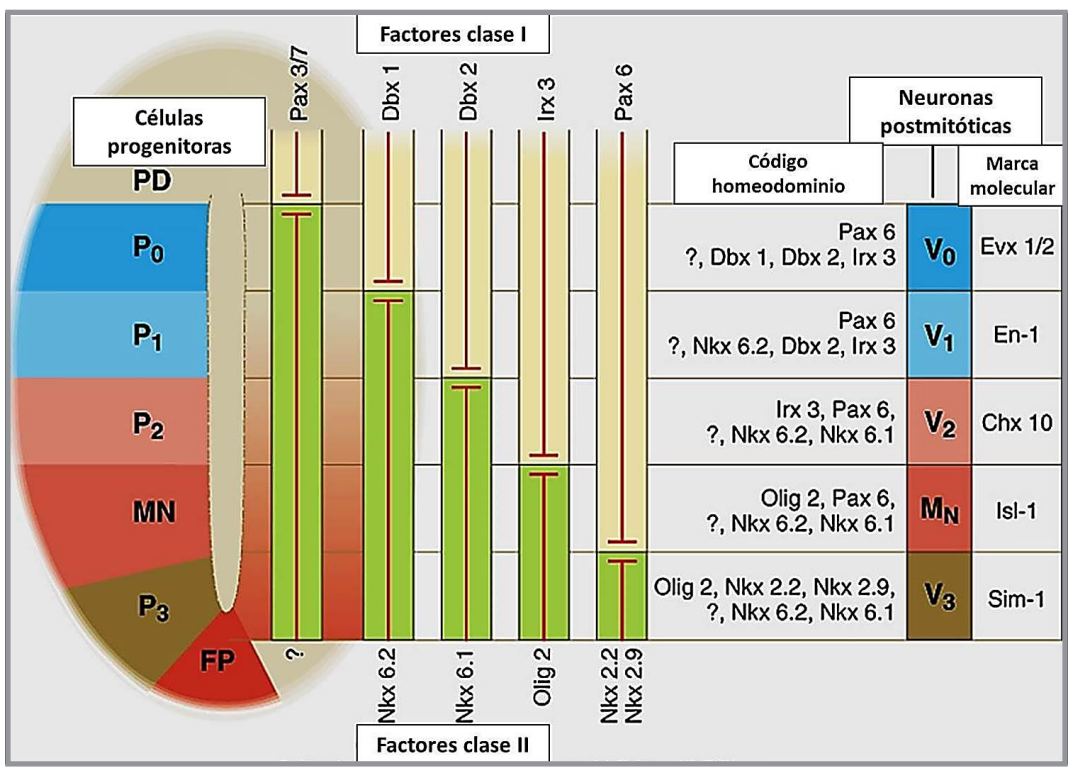


Fig. 1.11 Bases moleculares para la especificación de neuronas (Carlson BM).

Células progenitoras de neuronas: PD (placa del techo), P0, P1, P2, MN, P3, FP (placa del piso); P (prosómeros); MN (precursores de motoneuronas).

Factores clase I (según un gradiente de concentración) reprimidos por Shh, mientras los **factores clase II** son inducidos.

Códigos de homeodominios: especifican niveles de neuronas precursoras.

La combinación de los factores de transcripción en los *niveles dorsoventrales (D/V)* determina los 5 tipos de neuronas con una marca molecular. Diversas subclases de neuronas son generadas en diferentes posiciones D/V en *romboencéfalo* y *médula espinal.* El proceso se especifica por las actividades antagónicas de las proteínas **Shh** y **BMP´s** que forman un gradiente decreciente en el *tubo neural.* Las **BMP´s** aseguran la *diferenciación celular dorsal,* al contrarrestar localmente la influencia ventralizante del **Shh,** proveniente de la *notocorda.* De esta manera, dependiendo de la posición D/V en el tubo neural, las concentraciones de las proteínas **Shh** y **BMP´s** van a ser específicas para la inducción de progenitores neuronales que se caracteriza por expresar una combinación específica de *factores de transcripción,* necesaria para conferir una identidad definida a la neurona en formación.

Diferenciación de las neuronas motoras.

Las *neuronas motoras* se encuentran en el tallo neural desde *mesencéfalo* hasta *médula espinal,* y son las primeras neuronas que se diferencian, siendo precedidas únicamente por algunas clases de *interneuronas.* En períodos tempranos, el **Shh** proveniente de la *notocorda,* confiere a las células de la placa neural un estado ventralizado. Estas células, son capaces de generar neuronas motoras solo cuando se exponen a un segundo período de señalización por **Shh.**

El **Shh** controla la generación de diferentes clases de *neuronas ventrales* al establecer diferentes poblaciones de células progenitoras en el tubo neural ventral, definidas por la expresión de los genes **Pax-6** y **Nkx-2.2.**

Shh regula la expresión de **Pax6,** reprimiéndola. La represión de **Pax-6** permite la generación de una *segunda población de celulas progenitoras ventrales* que se caracterizan por expresar el factor de transcripción **Nkx-2.2.** Así, la expresión de **Nkx-2.2** se restringe a las células progenitoras que no expresan **Pax-6** y es definida indirectamente por **Shh.** La **figura 1.12** muestra el desarrollo de neuronas según gradientes de **Shh, Pax-6, Nkx-2.2.**

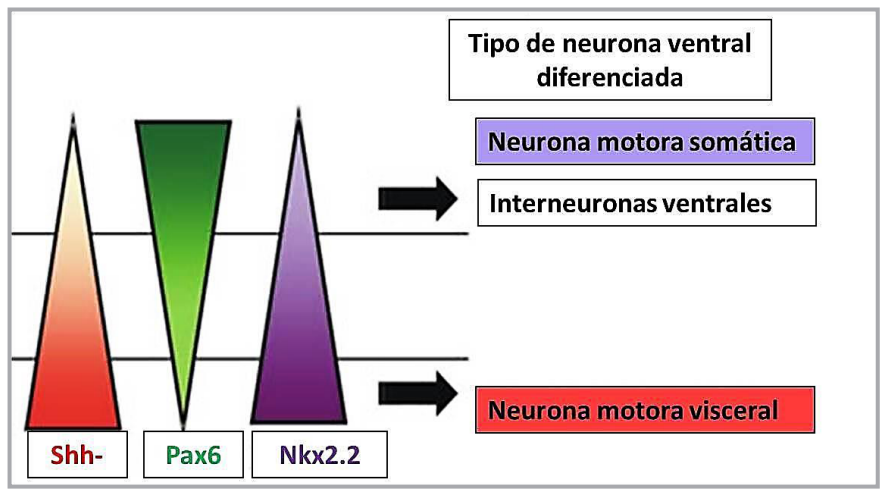


Fig. 1.12 Desarrollo de neuronas según gradientes de Shh, Pax-6 y Nkx-2.2.

(Cepeda Nieto AC, Varela Echeverria A).

a. *Bajas concentraciones o ausencia total de* **Shh:** las células progenitoras ventralizadas se diferencian en *interneuronas.*

b. *Altas concentraciones de* **Shh:** inducen la diferenciación de *neuronas motoras* **(fig. 1.13).**

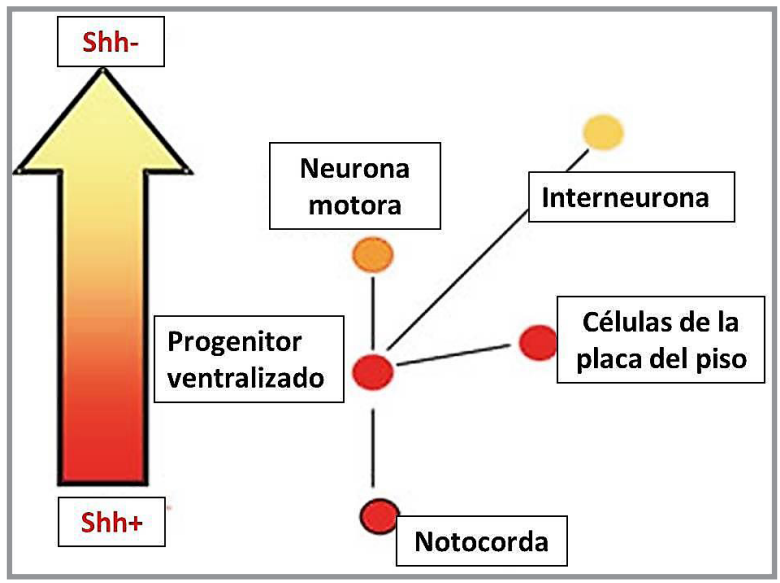


Fig. 1.13 Shh regula la inducción de distintos tipos celulares en la región ventral del tubo neural (Cepeda Nieto AC, Varela Echeverría A).

Factores de transcripción LIM-HD que determinan la identidad neuronal:

El proceso de diferenciación neuronal se inicia en etapas muy tempranas del desarrollo. La identidad de una neurona se caracteriza por:

1. La posición D/V y A/P del cuerpo neuronal.

2. El patrón de proyección axonal.

3. La expresión de genes específicos.

4. La síntesis de neurotransmisores.

Estas características son adquiridas y reguladas en forma coordinada durante el desarrollo. Se han identificado genes que regulan la expresión de los fenotipos neuronales y sugieren que la identidad neuronal está bajo el control de redes regulatorias complejas de *factores de transcripción* que actúan en forma secuencial sobre las células progenitoras neuronales antes que termine el ciclo celular, y son importantes para establecer la identidad de la futura neurona. Algunos factores de transcripción inician su expresión sólo en neuronas postmitóticas.

La formación de las *redes neuronales* depende de la habilidad de los axones individuales de reconocer *moléculas-guías* específicas durante su crecimiento hacia los blancos celulares finales. A medida que el axón crece alejándose del cuerpo neuronal debe elegir entre varios sustratos que encuentra a lo largo de su trayectoria hasta encontrar a la célula blanco con la que hará sinapsis. Para ello, es necesaria la expresión de *moléculas receptoras* en la superficie del axón en

crecimiento que identificarán señales específicas del exterior que pueden ser moléculas secretadas por las células blanco que atraen o repelen el crecimiento de los axones con *señales de largo alcance* o proteínas de membrana/matriz extracelular que producen *señales de corto alcance.*

Las *moléculas-guías* interactúan con los axones por medio de receptores específicos presentes en el *cono de crecimiento.* Esta interacción *molécula-guía-receptor,* induce crecimiento o retracción de los axones porque desencadena cambios en la organización del citoesqueleto axonal. Las *neuronas motoras* poseen identidades intrínsecas que desarrollan un proceso genéticamente controlado que depende de la expresión de receptores para las moléculas guías.

Los genes *Lim homeodominio* **(Lim-hd),** presentan *patrones de expresión diferencial en los subtipos de neuronas motoras.* Los genes **Lim** comprenden una familia de 26 genes de los cuales 14 son expresados en vertebrados (Isl-1, Isl-2, Isl-3, Lhx-1, Lhx-2, Lhx-3, Lhx-4, Lhx-5, Lhx-6, Lxh-7, Lhx-8, Lhx-9, Lmx-1a y Lmx-1b). Los factores **Lim-hd** junto con otros factores regulan la expresión de genes que codifican para *moléculas receptoras axonales.* Las diferentes subclases de neuronas motoras expresan combinaciones específicas de los genes **Lim-hd,** que le confieren una identidad neuronal y regulan una trayectoria axonal específica. Por ejemplo, las neuronas motoras espinales que proyectan sus axones hacia los *músculos ventrales de las extremidades* expresan **Isl-1** y **Isl-2,** mientras que las neuronas motoras que proyectan sus axones hacia *los músculos dorsales de las mismas extremidades,* expresan **Lhx-1** e **Isl-2.**

En el SNC en desarrollo se pueden distinguir dos tipos de crecimiento axonal: crecimiento a lo largo de rutas perpendiculares al eje longitudinal del tubo neural, y crecimiento a lo largo de rutas longitudinales: *crecimiento circunferencial y longitudinal, respectivamente.*

1.4 Desarrollo de las crestas neurales.

Las células neuroectodérmicas ubicadas en los bordes se separan del futuro tubo neural y constituyen las *crestas neurales.* Las células de las crestas neurales tienen gran potencialidad evolutiva, y sus principales derivados son:

1. Neuronas de ganglios sensitivos.

2. Neuronas de ganglios autónomos.

3. Células de Schwann: formadoras de mielina en el sistema nervioso periférico (SNP).

4. Células cromafines de la médula suprarrenal.

5. Melanocitos.

6. Leptomeninges (píamadre y aracnoides).

7. Ondontoblastos.

8. Tejido conectivo y huesos de la cara y cráneo.

9. Dermis de la cara y cuello.

10. Células parafoliculares de la tiroides.

11. Tabique troncoconal (aórtico-pulmonar).

12. Médula suprarrenal.

Aspectos moleculares en el desarrollo de las crestas neurales.

Existe una estrecha relación entre el patrón de migración de las células de la cresta neural en los *rombómeros* y la expresión de productos generados por los genes **Hoxb2, Hoxb3** y **Hoxb4** que expresan una secuencia regular en el *tubo neural.* También se expresan en el mesénquima de los *arcos faríngeos* (2°, 3° y 4°) derivados de la cresta neural. **Hoxb** no se expresa en el rombómero 2, ni en el mesénquima del arco 1°. Las interacciones entre las células de la cresta neural y el ectodermo de superficie de los arcos especifican el ectodermo de los arcos **(fig. 1.14).**

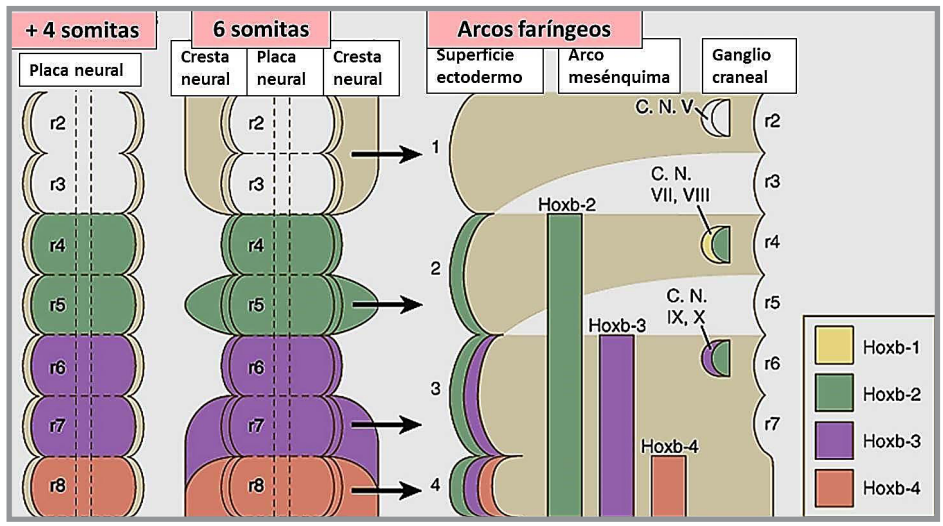


Fig. 1.14 Diseminación del gen Hox desde placa neural a cresta neural en migración y a arcos faríngeos (Hunt P).

NC: nervio craneal; r: rombómero.

1.5 Desarrollo del encéfalo (fig. 1.15).

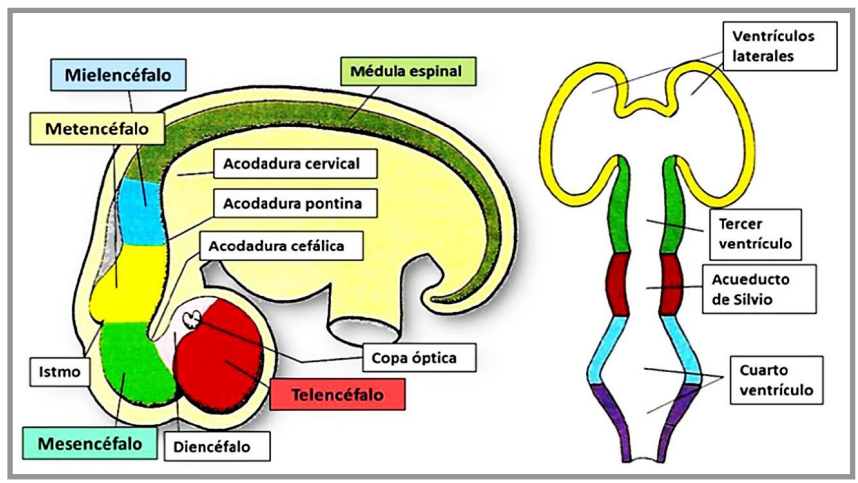


Fig. 1.15 Estadío de cinco vesículas y tres acodaduras.

(Embriología Humana. Texto y Atlas, Gómez Dumm CLA y col.).

1. Prosencéfalo:

A. Telencéfalo: zona media estrecha y dos vesículas laterales: esbozos de los *hemisferios cerebrales* (paleocortex, neocortex).

B. Diencéfalo, ubicado caudalmente al anterior: *epitálamo, tálamo, hipotálamo.*

2. Mesencéfalo: *pedúnculos cerebrales y tubérculos cuadrigéminos.*

3. Rombencéfalo:

A. Metencéfalo: *protuberancia y cerebelo.*

B. Mielencéfalo: *bulbo → médula espinal.*

En su interior se forman: *ventrículos laterales, tercer ventrículo, acueducto de Silvio y cuarto ventrículo.* El tubo neural sufre una incurvación ventral y se marca la *acodadura cefálica* en la zona del mesencéfalo, y una *acodadura cervical*, ubicada entre rombencéfalo y médula espinal, insinuándose una *acodadura pontina.*

En la **fig. 1.16** se muestra una vista dorsal del ***rombencéfalo*** de un embrión al final de quinta semana, donde se ha eliminado el delgado techo de este sector (placa del techo).

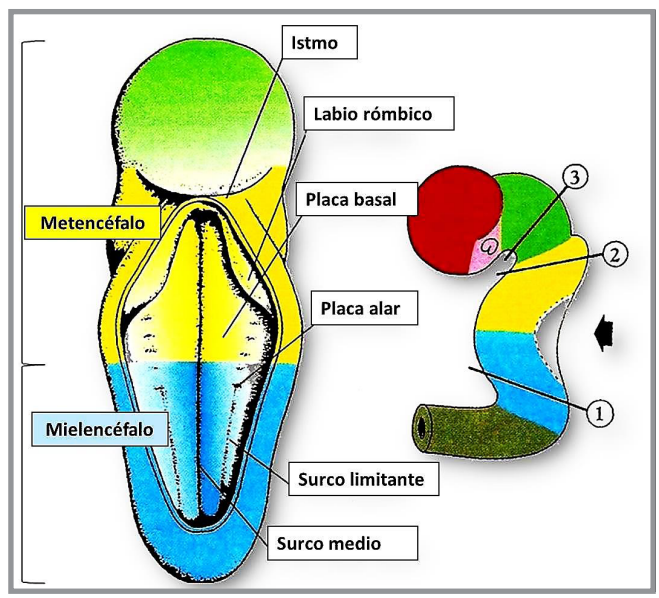


Fig. 1.16 Vista dorsal del rombencéfalo (Embriología Humana. Gómez Dumm CLA y col.).

El ***metencéfalo*** y el ***mielencéfalo*** originan una amplia cavidad en forma de rombo: el *cuarto ventrículo*. En el piso de esta cavidad se observan las *placas basales,* las *placas alares,* los *surcos limitantes* y un *surco medio ventral.* Lateralmente aparece una serie de pequeñas elevaciones o neurómeras, que luego se borran. A nivel del *metencéfalo* se notan dos bordes o *labios rómbicos*, que marcan el origen del *cerebelo.*

La **figura 1.17 A** representa un corte transversal del ***mielencéfalo,*** futuro *bulbo raquídeo*, durante la semana 5. Desde la médula, se continuan en el mielencéfalo las placas alares, las basales

y los surcos limitantes. Las *olivas bulbares* se forman a partir de las placas alares. El conducto del epéndimo se ensancha en el bulbo, formando el *cuarto ventrículo*. El techo de esta cavidad se denomina *tela coroidea* y está constituído por la placa del techo, que a este nivel es muy delgada y está tapizada por la píamadre.

En una etapa más avanzada **(fig. 1.17 B),** la tela coroidea prolifera y penetra en el cuarto ventrículo para formar los *plexos coroideos* de esa región. Las placas alares (sensitivas) originan los núcleos de las fibras nerviosas aferentes: el núcleo más externo (1) es el somático (pares craneales V y VIII). Le sigue el visceral especial (2), vinculado al VII par. Luego el núcleo visceral general (3), correspondiente al X par craneal. Las placas basales (motoras) originan los núcleos de los nervios eferentes: el más externo (4) es el visceral general (pares IX y X). Le sigue el núcleo visceral especial (5) (pares IX, X y XI). Por último, el nucleo somático (6), en relación con el par XII.

El ***metencéfalo*** es el origen de la *protuberancia* y del *cerebelo.* Durante la semana 5, se observa el *cuarto ventrículo,* la *tela coroidea* y los *labios rómbicos.* Las placas alares forman los núcleos de las fibras aferentes (1, 2, 3) de manera semejante a lo que ocurre en el mielencéfalo. Las placas basales originan los núcleos de los nervios eferentes: el visceral general, par VII (4), el visceral especial, pares V y VII (5) y el somático, pares III, IV y VI (6). Las placas alares originan los núcleos del puente **(fig. 1.17 C).**

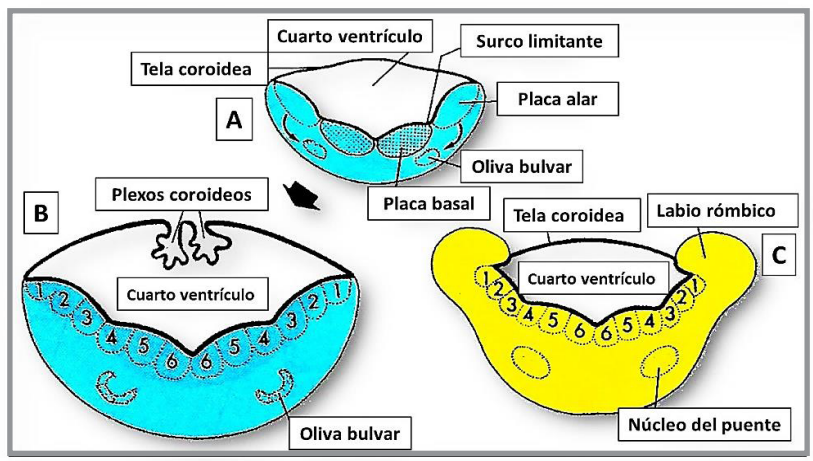


Fig. 1.17 ABC. Cortes transversales de mielencéfalo y metencéfalo.

(Embriología Humana. Texto y Atlas, Gomez Dumm C. y col.).

A. Mielencéfalo: quinta semana. **B. Mielencéfalo:** estadio más avanzado. **C. Corte transversal del metencéfalo** (ver números).

El **romboencéfalo** en desarrollo se caracteriza por estar organizado en ***rombómeras*** que pesentan un *patrón específico de expresión de genes* y una población restringida de células neuroepiteliales en división. Durante la neurogénesis, las células en división no se mezclan entre las rombómeras. Las interfases entre rombómeras adyacentes se vuelven especializadas, tanto en estructura como en la expresión de marcadores moleculares. Los genes reguladores se expresan

en *patrones regionales del cerebro anterior* en desarrollo. Se identificaron los campos de desarrollo en el esbozo cerebral, así como la definición de sus propiedades moleculares e histogenéticas. Se han utilizado dos modelos para interpretar el proceso de regionalización de *placa y tubo neural:*

1) Modelo topográfico o "en columnas": según regiones cerebrales en las que se localizan surcos del diencéfalo: cuatro zonas longitudinales o *columnas de Herrick.*

2) Modelo topológico segmentario o "modelo prosomérico": construído sobre la evidencia de una serie de divisiones transversales del tubo neural. Este modelo es más consistente con los recientes datos morfológicos, moleculares y experimentales. El *modelo prosomérico* propone que el cerebro anterior embrionario se subdivide en un patrón de cuadrícula donde los *patrones moleculares longitudinales:* ***columnas*** y *transversales:* ***segmentos,*** se intercalan para definir los campos de desarrollo. El número de zonas longitudinales y segmentos transversales, y sus subdivisiones principales, son constantes en todos los cerebros de vertebrados. Se expresan señales morfogenéticas con patrones espacio-temporales precisos, que regulan la especificación molecular y su destino diferenciado. Esto se conoce como *patrón dorso-ventral* (DV), que da lugar a las *zonas longitudinales o columnas.* Este patrón básico común repetido es lo que se entiende como *distribución metamérica.* Los límites transversales subdividen el *tubo neural* en una serie de segmentos o ***neurómeros.*** La expresión genética diferencial se regula por señales morfogenéticas independientes.

En el **prosencéfalo** se muestran seis ***prosómeros*** **(P1-P6);** en el **mesencéfalo** se formarán dos ***mesómeros*** **(M1 y M2)** y en el **rombencéfalo,** los segmentos se denominan ***rombómeros*** **(R1 a R11, contando el istmo [I] como R0,** aquí se muestran hasta r8) **(fig. 1.18).**

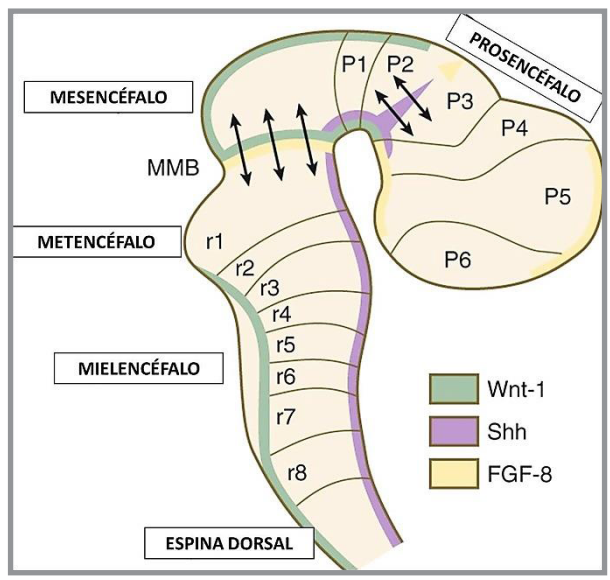


Fig. 1.18 Neurómeros: prosómeros, mesómeros y rombómeros (Carlson BM).

En un corte transversal del ***mesencéfalo*** durante la quinta semana **(fig. 1.19 A),** se observa que la cavidad se estrecha para constituir el *acueducto de Silvio*, que comunica el cuarto ventrículo con el ventrículo medio. Las placas alares originan los esbozos de los *tubérculos cuadrigémi-*

nos, mientras que las placas basales forman probablemente la *sustancia nigra*. La capa marginal da origen a los *pedúnculos cerebrales*.

En un feto de alrededor de 4 meses **(fig. 1.19 B),** los *tubérculos cuadrigéminos* y los *pedúnculos cerebrales* están bien desarrollados. Las placas basales originan núcleos de fibras nerviosas eferentes, viscerales en su porción dorsal (1) en relación con el II par craneal, y somáticas (2) en su porción ventral, en conexión con los pares III y IV. El origen del *núcleo rojo* no es bien conocido.

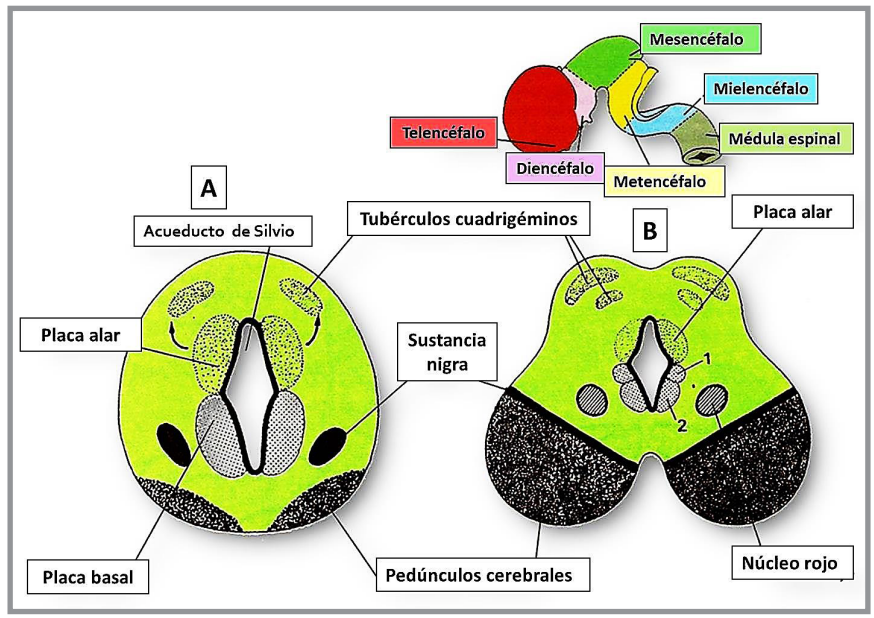


Fig. 1.19 A-B. Cortes transversales del mesencéfalo: A. Semana 5. **B.** Feto de 4 meses.

(Embriología Humana. Texto y Atlas, Gómez Dumm CLA y col.).

En la semana 6 se acentúa la *curvatura pontina* y aparece el *labio rómbico* que representa el esbozo del *cerebelo.* En la pared del ventrículo medio se origina el tálamo. Por arriba y por debajo de esta formación se ubican el *epitálamo* y el *hipotálamo* que origina el *infundíbulo,* el *tallo infundibular* y *la pars neural* de la *hipófisis.* El piso del diencéfalo forma el *quiasma óptico* y el techo del diencéfalo origina la *glándula pineal.*

El tercer ventrículo comunica con cada una de las vesículas telencefálicas por medio de los *agujeros de Monro*. En la zona ventral se forma el *bulbo olfatorio.*

En la semana 8 el *cuarto ventrículo* se ha aplanado. A nivel lateral y ventral se puede observar el origen de los pares craneales.

En el *mielencéfalo* se visualizan el nervio glosofaríngeo (IX), el neumogástrico (X) y el espinal (XI). Ventralmente, el hipogloso (XII). En el metencéfalo, el trigémino (V) y el motor ocular externo (VI). Lateralmente, el facial (VII) y el auditivo (VIII). El mesencéfalo crece hacia atrás. Las vesículas telencefálicas constituyen los *hemisferios cerebrales.*

Durante la semana 10, el *metencéfalo* desarrolla la *protuberancia* en su parte ventral y el *cerebelo* en su parte dorsal. El mesencéfalo crece menos. Por arriba del mismo se desarrolla la *epífisis.*

En la pared del diencéfalo se originan el *tálamo,* el *epitálamo* y el *hipotálamo.* Los *ventrículos laterales* se han excavado en los hemisferios cerebrales. La *lamina terminalis* forma los esbozos del *cuerpo calloso y v*entralmente, se forma el *bulbo olfatorio,* el *quiasma óptico* y la *neurohipófisis.* En el curso de la semana 13 los neuroblastos del manto atraviesan la zona marginal y forman la *capa granulosa externa* que prolifera y origina las diferentes neuronas de la *corteza cerebelosa.* El manto desarrolla los *núcleos cerebelosos internos.* Las placas alares del mesencéfalo formaron los esbozos de los *tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores* **(fig. 1.20)**.

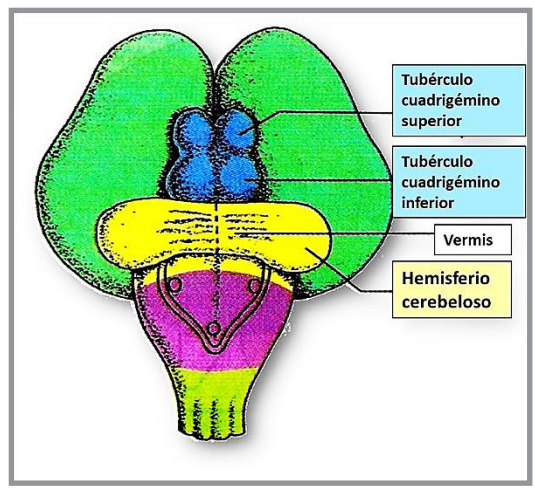


Fig. 1.20 Formación del cerebelo (semana 13, vista dorsal).

(Embriología Humana. Texto y Atlas, Gómez Dumm CLA y col.).

En la **figura 1.21 A-B** se ven cortes transversales del cerebelo con *labios rómbicos, cuarto ventrículo, corteza cerebelosa, hemisferios cerebelosos* y *núcleos dentados.*

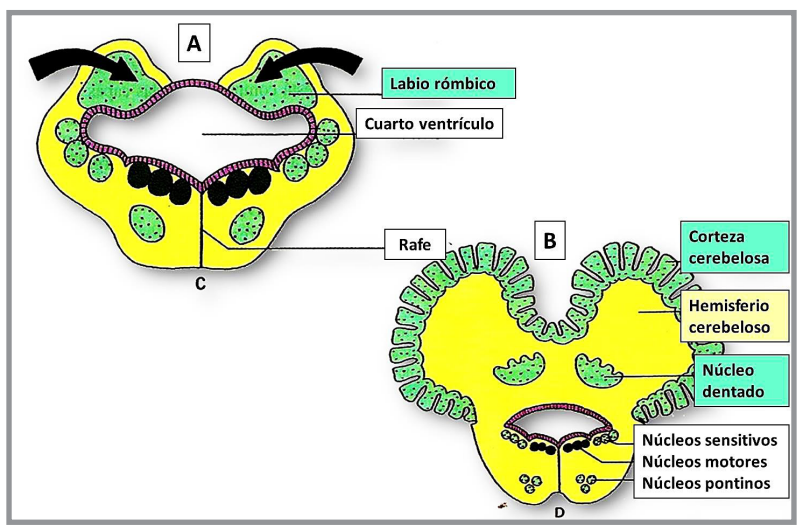


Fig. 1.21 A-B. Cortes del cerebelo (web).

En la **figura 1.22 ABC** se observa el ***telencéfalo:***

A. *Ventrículos laterales y medio.*

B. *Cuernos anterior, posterior e inferior.*

C. Vista superior del telencéfalo (feto de 3 meses): el *hemisferio cerebral izquierdo* está seccionado y permite reconocer: *hipocampo, cuerpo estriado y plexo coroideo.*

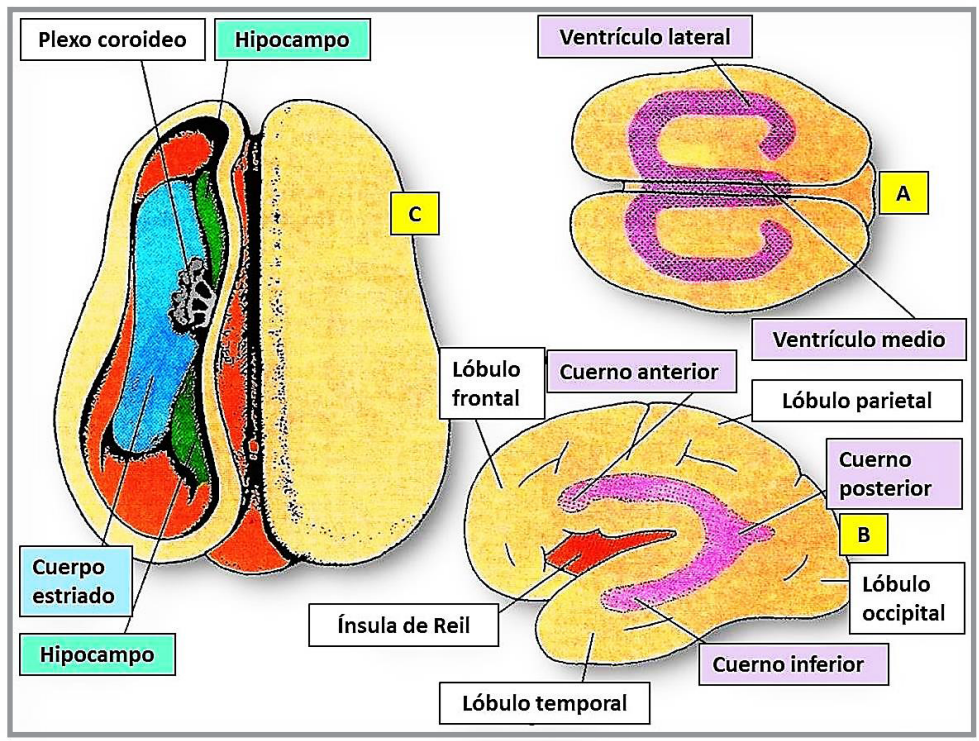


Fig. 1.22 ABC. Telencéfalo (Embriología Humana. Texto y Atlas, Gómez Dumm CLA y col.).

En el ***hemisferio cerebral derecho*** se señalan **(fig. 1.23):**

1: *Quiasma óptico.*

2: *Comisura anterior.*

3: *Comisura del hipocampo.*

4: *Cuerpo calloso.*

5: *Comisura interhabenular.*

6: *Comisura posterior.*

7. *Neurohipófisis, bulbo olfatorio, septum lucidum, plexo coroideo, epífisis.*

8. *Mesencéfalo: tubérculos cuadrigéminos y acueducto de Silvio.*

9. *Protuberancia y cerebelo:* corteza, médula y núcleos centrales.

10. Cuarto ventrículo con plexo coroideo.

11. Bulbo raquídeo.

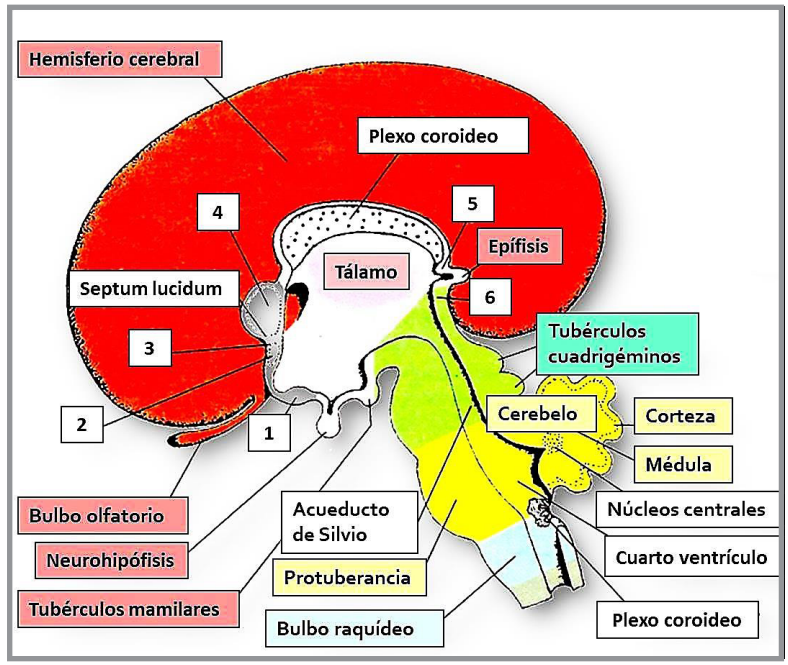


Fig. 1.23 Encéfalo (feto de 4 meses) (Embriología Humana. Gómez Dumm CLA y col.)

Mecanismos moleculares que controlan la regionalización ventro-dorsal (VD)

Los *patrones de expresión génica* **Hox** y otros se muestran en la **figura 1.24.**

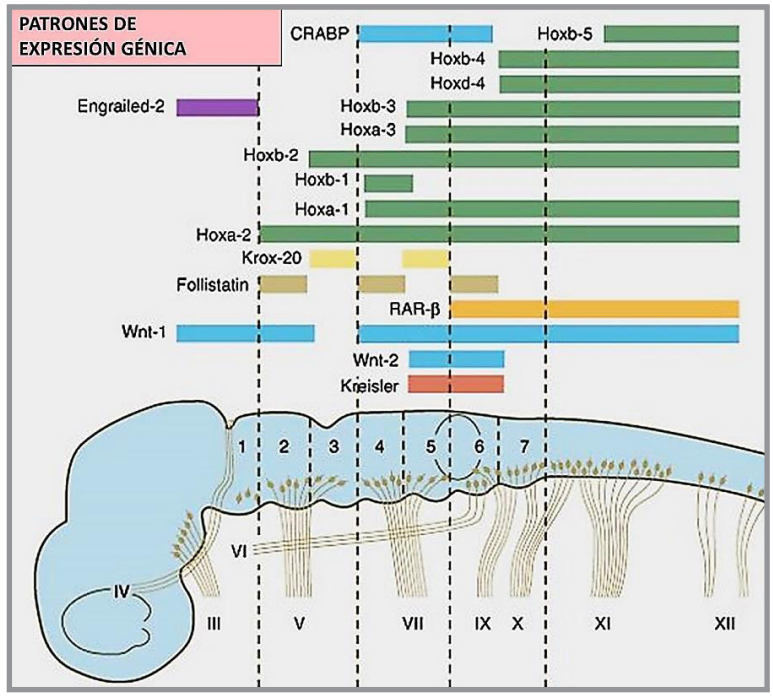


Fig. 1.24 Patrones de expresión de los genes Hox y otros. Las barras se refieren a los niveles craneocaudales de expresión de un producto génico determinado. CRABP: proteína ligadora de ácido retinoico. RAR: receptor de ácido retinoico (Nodem DM).

Mecanismos moleculares que controlan la regionalización ventro-dorsal (VD).

Los patrones regulan la generación de dominios de progenitores con propiedades histogenéticas diferentes y son la base de la diversidad neuronal y estructural del cerebro adulto. Los *patrones de expresión génica* **Hox** y otros se muestran en la **figura 1.24**.

- **Ventralización:** nuestro conocimiento de los procesos ventralizantes está basado en los resultados obtenidos del estudio de la regionalización DV de la *médula espinal,* que se deriva de la parte caudal de la placa neural. Moléculas señalizadoras producidas por los tejidos subyacentes no neurales (mesodermo axial) especifican la identidad ventral de las diversas áreas neurales supradyacentes. Esta señalización ventral está representada por la expresión del gen *Sonic hedgehog* **(Shh)** que se expresa en la *notocorda* y codifica para una proteína secretable que sigue un gradiente de difusión y actúa como morfógeno del tubo neural ventral. La proteína **Shh,** secretada por la notocorda, induce su propia expresión en la línea media de la placa neural que se convertirá en la *placa del piso.* La activación de la señal mediada por **Shh** confiere a esta región una identidad de placa del piso y la capacidad de funcionar como una fuente secundaria de un morfógeno ventralizante. En el polo rostral de la placa y tubo neural, la notocorda termina ejerciendo una actividad ventralizante de forma radial, y junto con la actividad del mesodermo precordal (placa precordal), van a influenciar el especial desarrollo del ***diencéfalo basal*** y el ***hipotálamo*** (placa basal del prosencéfalo secundario).

- **Dorsalización:** se especifica en los *territorios alares.* Se ha demostrado que sus moléculas señalizadoras son **BMP-4, BMP-7** o **Wnt.** Estas señales son producidas por el ectodermo perineural primero, y más tarde por la placa del techo. **BMPs** y **Wnts** difunden por las regiones dorsales del tubo neural y junto con las señales ventralizantes, establecen un código donde la combinación molecular implica información posicional a lo largo del eje DV en el tubo neural. El **FGF-8** es necesario para el normal desarrollo de la *placa alar diencefálica y telencefálica,* con interacción local de los genes **Wnt-1** y **Wnt-3a.**

El resultado de este *proceso de regionalización DV,* que afecta a todo el tubo neural, es la especificación de las cuatro zonas básicas longitudinales de la pared neuroepitelial: **las placas del piso, basal, alar y del techo.** Estos cuatro territorios van a generar todas las estructuras neurales presentes en el eje transversal del cerebro:

1. La ***placa del piso*** formará una *glia radial* especial que se mantiene durante mucho tiempo, incluso después del desarrollo. Produce, ademas de **Shh,** moléculas guías **(netrinas)** atrayentes para los *axones comisurales ventrales.* La placa del piso del *rombencéfalo* produce las neuronas de los *núcleos del rafe* y en el *mesencéfalo* las de la *sustancia nigra* y el área *tegmental ventral.*

2. La ***placa basal*** va a originar las regiones eferentes para realizar la actividad del SNC sobre los otros órganos del cuerpo como son: *neuronas motoras* e *interneuronas,* que regulan la actividad motriz, la *integración sensitivo-motora* y las *neuronas eferentes del sistema nervioso autónomo,* así como el *control de las secreciones glandulares.*

3. La ***placa alar*** es donde se desarrollan los *centros de procesamiento sensorial* y las funciones neurales de *análisis e integración más avanzadas.* Su desarrollo es paralelo al aumento de complejidad estructural y funcional de los cerebros. La placa alar del prosencéfalo secundario es el *telencéfalo,* donde el desarrollo de la *corteza cerebral* es el proceso de mayor variabilidad evolutiva del cerebro de vertebrados. En paralelo al desarrollo de la placa alar del *diencéfalo (tálamo),* marca las mayores diferencias en las funciones cerebrales, con la aparición de las *funciones mentales.*

4. La ***placa del techo*** va a desarrollar las *comisuras dorsales: cuerpo calloso, comisura del hipocampo, comisuras anterior y posterior.* También derivan de la misma los *plexos coroideos* y la *glándula pineal.*

Mecanismos moleculares que controlan la regionalización ántero-posterior (AP).

La regionalización en el eje AP es el proceso que conduce a la generación de los distintos *territorios transversales del tubo neural.* Hay evidencias de que en la *placa neural* ya van apareciendo patrones moleculares diferenciales a lo largo del eje AP durante la gastrulación. Señales moleculares verticales propagadas desde tejidos subyacentes (mesodermo y endodermo) y señales planares actuando desde el organizador primario (nódulo) así como desde el ectodermo, van a contribuir a la especificación AP del *tubo neural.*

Dos tipos de señales moleculares actúan sobre la ***placa neural:***

- La primera señal induce diferenciación hacia el *cerebro anterior* y el *mesencéfalo.* La molecula señal es la proteína de **Cerberus** que regula la expresión de los factores de transcripción: **Lim1 (LHX-1)** y **Otx-2,** que son moléculas clave para el desarrollo del organizador endomesodérmico anterior. Alteraciones de la función de cualquiera de estos genes producen embriones que carecen de cerebro anterior y mesencéfalo en los modelos animales, y alteraciones oculares y del telencéfalo en humanos.

- Más tarde, señales secundarias ejercen influencia sobre la placa neural, lo que permite la inducción del ***rombencéfalo*** y la ***médula espinal.*** Las moléculas candidatas para esta actividad incluyen el ácido retinoico, **FGF-2** y **Wnt** que regulan la expresión de los genes de la familia **Hox.** En los mamíferos, esta familia de genes está compuesta por 39 genes relacionados con la codificación de factores de transcripción, organizados en cuatro grupos homólogos. La combinación de las expresiones de los genes **Hox** va segmentando el neuroepitelio de estas regiones en *rombómeros y mielómeros.*

Combinación de los ejes DV y AP: red de primordios de las áreas cerebrales.

Como hemos visto, la regionalización de la placa neural anterior es el resultado de la superposición de múltiples patrones témporo-espaciales de expresión de genes del desarrollo, que regulan los principales procesos del desarrollo neural: *proliferación, migración y diferenciación celular.* La combinación de los patrones en los ejes DV y AP genera la *red de primordios de las áreas cerebrales.* Los campos regularán sus programas de proliferación y diferenciación en función de la información posicional, codificada en forma de expresión de un grupo específico de genes para cada campo. El mapa resultante será una representación cartesiana de los esbozos de los territorios cerebrales, en las dos dimensiones topológicas principales. En el interior de los esbozos cada célula progenitora adopta *programas de desarrollo específicos según su identidad molecular.* Sobre este mapa cartesiano de información posicional, la identidad neuronal o glial es adquirida por las células neurales, que sufren una restricción progresiva de su potencial histogenético, bajo el control de su programa genético y la influencia de las señales ambientales de origen local, que tienen carácter morfogenético y se producen en los denominados organizadores secundarios. Estas regiones expresan genes que codifican moléculas señalizadoras, que difunden dentro del campo de desarrollo, estableciendo las identidades regionales y la polaridad de las células neuroepiteliales. Los *gradientes de difusión* para las señales morfogenéticas se interpretan en términos de regulación diferencial de la transcripción genómica de las células dentro del campo sobre el que actúan, regulando las identidades neuronales a lo largo de los ejes AP y DV.

Tres regiones de la *placa* y el *tubo neural* se han identificado como *organizadores secundarios: el polo neural anterior* (ANR; a nivel de los bordes del neuroporo anterior en el techo del prosencéfalo secundario), *la zona limitante intratalámica* (ZLI; en el diencéfalo entre tálamo y pretálamo) y *el organizador del istmo* (ISO; entre las vesículas mesencefálica y rombencefálica). Son bien conocidos los procesos moleculares y celulares que subyacen a la actividad del ISO, controlando el desarrollo del ***mesencéfalo*** por delante y del ***cerebelo*** por detrás. La señal morfogenética del ANR y el ISO es el **FGF-8.** El gradiente de difusión de **FGF-8** en el neuroepitelio actúa sobre receptores específicos y regula el desarrollo de las regiones anteriores de ***corteza cerebral, mesencéfalo y cerebelo.*** La molécula señalizadora de la ZLI es el **Shh,** cuya actividad tiene también distribución en gradiente para modular la expresión local de marcadores regionales en el *tálamo.* Cuando se interrumpe la producción de neuronas, los factores estimulan la aparición de *células progenitoras gliales* a partir del neuroepitelio ventral que conduce al origen de *oligodendrocitos.* El cruce y posición de los axones es controlado por el sistema **Slit-Robo.** Cuando un axón cruza la línea media, los receptores **Robo** se retiran y dejan de ser repelidos por las proteínas **Slit.**

1.6 Desarrollo de la médula espinal.

La *sustancia gris* constituye la *zona del manto* que se dispone en forma de columnas dorsales: *placas alares* y ventrales: *placas basales*. En la línea media, el tubo neural presenta paredes delgadas y a nivel dorsal forma la *placa del techo* y a nivel ventral la *placa del piso*. Luz del tubo: tapizada por el *neuroepitelio ependimario.* Muestra los *surcos limitantes* entre las placas alares y basales. La *sustancia blanca* medular está representada por una *capa marginal* periférica **(fig. 1.25).**

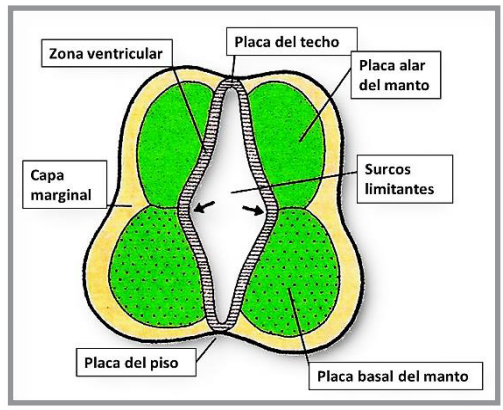


Fig. 1.25 Corte transversal de la médula espinal en desarrollo (corte transversal).

(Embriología Humana. Texto y Atlas, Gómez Dumm CLA y col.)

El *neuroepitelio* origina los *neuroblastos,* cuyos cuerpos celulares constituyen la *capa del manto.* Las fibras nerviosas que emiten los neuroblastos se mielinizan y forman la *capa marginal.* Una cubierta de *mesénquima* envuelve el exterior del tubo neural, mientras que el canal central muestra la *zona ventricular*, futuro origen del *epitelio glioependimario.* La mielinización de los axones del SNC, a cargo de los *oligodendrocitos* (cuarto mes del desarrollo), se completa entre el segundo y tercer año luego del nacimiento. En la *placa basal* (semana 6), los *neuroblastos* forman células multipolares que representan *neuronas motoras primitivas* cuyos axones que atraviesan la capa marginal y comienzan a formar la *raíz anterior del nervio raquídeo.* Las *neuronas de asociación (interneuronas)* se desarrollan en la *placa alar.* Las *neuronas sensitivas bipolares* derivan de las *crestas neurales* y forman los *ganglios raquídeos* **(fig. 1.26)**.

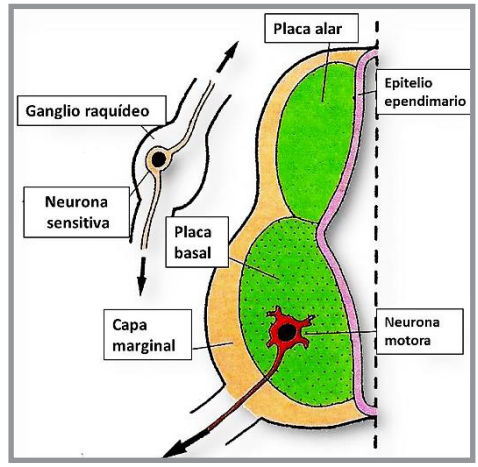


Fig. 1.26 Desarrollo de la médula espinal (6 semanas).

(Embriología Humana. Gómez Dumm CL y col.).

La **figura 1.27** muestra un estadío más avanzado, donde las *placas basales* forman las *astas anteriores motoras* y las *placas alares* corresponden a *las astas posteriores sensitivas.* Se forman

las *raíces anteriores y posteriores del nervio raquídeo.* La neurona sensitiva es unipolar. Ambos axones contribuyen para formar el *nervio raquídeo.* Se ve el *glioepitelio* que cubre el *conducto ependimario*, el *surco anterior* y el *tabique posterior.*

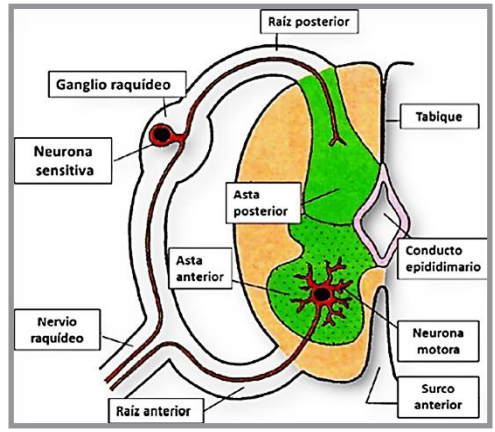


Fig. 1.27 Estadío más avanzado del desarrollo de la médula espinal.

(Embriología Humana. Gómez Dumm CL y col.).

En la región cervical de la *médula espinal,* las *interneuronas V1 y V2,* así como las *neuronas motoras somáticas,* derivan de las células progenitoras que expresan **Pa-6;** mientras que las *neuronas motoras viscerales* derivan de las células progenitoras que expresan **Nkx-2.2.** Estas dos clases de neuronas motoras expresan distintos tipos de proteínas LIM-homeodominio **(LIM-HD).** Los axones longitudinales que proyectan desde el cerebro hacia la médula espinal en desarrollo se concentran formando dos tractos:

A. Fascículo longitudinal medio que corre a lo largo de la línea media ventral del tubo neural, a ambos lados de la placa del piso.

B. Tracto lateral vestíbulo-espinal que corre de forma *dorsolateral.* El tracto longitudinal contiene axones de diversos grupos neuronales: axones retículo-espinales, vestíbulo-espinales y rafe-espinales. Las neuronas retículo-espinales son las primeras neuronas que se diferencian en el romboencéfalo y las primeras que alcanzan la médula espinal durante el desarrollo embrionario.

1.7 Desarrollo de la glándula hipófisis (pituitaria) (Cónsole GM, 2017).

La hipófisis se desarrolla a partir de dos esbozos *ectodérmicos* **(fig. 1.28).**

A) Epiblástico: es una evaginación *ectodérmica* ubicada en el techo del estomodeo que origina un divertículo aplanado denominado **bolsa de Rathke.** El esbozo se extiende en profundidad, se pediculiza y forma un canal hipofisario que se abre en la cavidad bucal primitiva (estomodeo) (semanas 6 a 8).

B) Neuroblástico: se desarrolla un divertículo en el *neuroectodermo* del diencéfalo que se extiende hacia la bolsa de Rathke y se denomina **infundíbulo.** El hueso esfenoides forma una cavidad que aloja el primordio hipofisario. El esbozo neuroblástico conserva su relación con la

vesícula diencefálica. La extremidad distal se elonga y toma contacto con las áreas laterales de la hoja anterior de la bolsa de Rathke. Desde los núcleos hipotalámicos **supraóptico** y **paraventricular** se desarrollan fibras nerviosas que terminan en la ***pars nervosa*** y constituyen el **haz hipotálamo-hipofisario.**

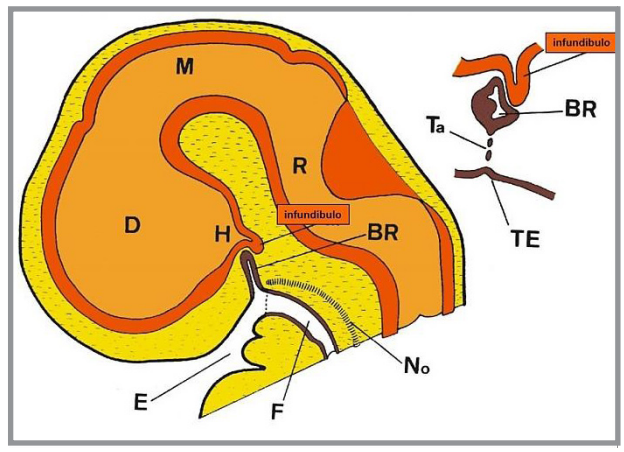


Fig. 1.28 Desarrollo de la hipófisis. Esbozos epiblástico y neuroblástico.

(Atlas de Embriología Humana, Gómez Dumm CLA, 1978, modificado).

Infundíbulo y bolsa de Rathke (BR). H: hipotálamo; D: diencéfalo; M. mesencéfalo; R: rombencéfalo; No: notocorda; E: estomodeo; F: faringe; TE: techo del estomodeo; Ta: tallo infundibular.

La **bolsa de Rathke** se cierra y el canal hipofisario se transforma en el **tracto faringo-hipofisario** que desaparece cuando se desarrolla el hueso esfenoides. La bolsa de Rathke engrosa su pared y se separa del techo del estomodeo por una involución del tallo infundibular (semana 8) y en ese momento, ambos esbozos toman contacto.

La bolsa de Rathke presenta dos hojas:

A) ***Hoja anterior:*** con dos divertículos laterales y uno anteromedial que tiende a desarrollarse lateralmente y muestra gran actividad mitótica. En el curso del tercer mes de vida intrauterina, la hoja anterior proliferante constituye el **lóbulo anterior** y la hendidura residual tiende a borrarse.

B) ***Hoja posterior:*** sus células permanecen en estado de reposo. El hueso esfenoides forma una cavidad que aloja el primordio hipofisario (semana 11). La pared de la bolsa de Rathke origina: ***pars distalis*****,** ***pars tuberalis*** **y** ***pars intermedia*** de la glándula, cuyo conjunto comprende la **adenohipófisis.**

El **esbozo neuroblástico** conserva su relación con la vesícula diencefálica. La extremidad distal se elonga y toma contacto con las áreas laterales de la hoja anterior de la bolsa de Rathke. El eje está ocupado por una cavidad elongada denominada **receso infundibular.** La **neurohipófisis** se forma a partir del **infundíbulo.** El tejido mesenquimático se diferencia en el conectivo-vascular estromal y en la cápsula conjuntiva glandular (semana 12).

La **hipófisis** es la reguladora central del crecimiento, la reproducción y la fisiología endocrina y trasmite señales hipotalámicas a varios órganos diana. El **hipotálamo** es la principal estructura neural que regula la homeostasis en los vertebrados. Existen arborizaciones terminales neurales en la eminencia media que liberan factores reguladores de la liberación de hormonas en las células endocrinas pituitarias.

La hipófisis envía señales a los órganos periféricos para que regulen procesos vitales como el crecimiento, la pubertad, el metabolismo, respuestas al estrés, reproducción y lactancia. La glándula, situada dentro de la silla turca en un receso en el hueso esfenoides, se compone de la **adenohipófisis** (lóbulos anterior e intermedio) y la **neurohipófisis** (lóbulo posterior).

Los procesos que determinan el destino celular, los patrones de migración y la ubicación final de las diferentes células endocrinas durante el desarrollo de la bolsa de Rathke embrionaria requieren de un **programa genético.**

El **lóbulo posterior** contiene pituicitos y proyecciones axonales terminales de las neuronas magnocelulares de los **núcleos paraventricular y supraóptico** del hipotálamo secretan **oxitocina,** necesaria durante el parto y la lactancia, y **arginina vasopresina,** que interviene en la regulación del equilibrio osmótico.

Los **factores hipotalámicos** se transportan a través del sistema sanguíneo portal hipofisario a la adenohipófisis, donde regulan la proliferación de células endocrinas, la síntesis de hormonas y su liberación. Las conexiones neurales y vasculares son transportadas por el **tallo pituitario,** que se encarga de transmitir toda la información desde el hipotálamo a la glándula pituitaria.

A. Adenohipofisis:

a) Lóbulo anterior o *pars distalis* (PD).

b) Lóbulo intermedio o *pars intermedia* (PI).

c) Lóbulo infundibular-tuberal o *pars tuberalis* (PT).

B. Neurohipófisis

d) Eminencia media (EM).

e) Tallo infundibular (TI).

f) Lóbulo posterior o *pars neural* (PN).

Desarrollo molecular de la hipófisis.

El desarrollo normal del eje hipotálamo-hipofisario depende de una cascada genética de *factores de transcripción* y de *moléculas de señalización* que regulan la diferenciación tisular y el balance entre proliferación-apoptosis. Dichos factores son fundamentales para la *proliferación, diferenciación y morfogénesis* témporo-espacial de la glándula pituitaria.

La embriogénesis hipofisaria implica **señales extrínsecas** proveedoras de *morfógenos* que crean un microambiente para la aparición de las *células progenitoras o madres.* Estas señales inductoras son mediadas a través de una familia de moléculas tales como el factor de crecimiento transformante beta **(TGF**β), factores de crecimiento epidérmico **(EGFs), Wnts, hedgehogs,**

factores de crecimiento fibroblástico **(FGFs)** y **retinoides.** Dichas señales extrínsecas actúan sobre **programas intrínsecos** autónomos que inducen *patrones de expresión* en una cascada de *factores de transcripción* y de *moléculas de señalización* para cada tipo celular, creando una **genealogía hipofisaria.** Las mutaciones génicas de dichos factores y moléculas originan alteraciones en la histogénesis pituitaria, explicando el *hipopituitarismo.* Las alteraciones moleculares determinan las reconocidas deficiencias hormonales que pueden ser aisladas o combinadas. Se requieren al menos 3 cajas homeóticas **(Lhx-3, Lhx-4 y Tif-1)** durante la embriogénesis. Las mutaciones revelaron 2 cajas más: **Pit-1 y Prop-1** que resultaron críticas para la especialización y proliferación de las poblaciones adenohipofisarias.

En el proceso de **embriogénesis molecular** se pueden señalar 3 fases:

- **Fase 1:** señal de la *proteína morfogénica ósea* (**BMP)** en el diencéfalo ventral que expresa **BMP-4, Wnt5a** y **FGF-8.**

- **Fase 2:** se presenta un centro pituitario organizador ventral con señal **BMP2** y expresión de **Shh.** La señal **BMP-2** junto con la señal **FGF-8** dorsal, crean gradientes de oposición generando factores de transcripción que determinan cada linaje celular pituitario, necesitándose **Wnt4** para la expansión de los fenotipos ventrales.

- **Fase 3:** se requiere la pérdida temporal de la señal **BMP-2** para permitir la diferenciación terminal. Los diferentes tipos celulares pituitarios siguen un gradiente ventro-dorsal que conforman la organogénesis pituitaria (Dasen y Rosenfeld, 1999b).

Las mutaciones en los genes explican una pequeña proporción de casos de **hipopituitarismo** en humanos. Sin embargo, estas mutaciones han llevado a una mayor comprensión de las interacciones genéticas que conducen al desarrollo pituitario normal. Las mutaciones pueden ser informativas en cuanto a los mecanismos subyacentes que impulsan la invaginación y la configuración de la bolsa, la migración celular, el patrón del tejido y la especificación de los destinos celulares. La bolsa de Rathke definitiva contiene **progenitores** proliferativos que se reubicarán ventralmente, lejos de la luz a medida que se diferencian, pero una zona proliferativa con progenitores se mantiene en el embrión en un área **perilumenal y** persiste en el adulto.

El **cuadro 1.2** presenta la *expresión de factores de transcripción hipofisarios.*

Gen	Bolsa Rathke	ACTH	GH	PRL	TSH	LH/FSH
Drd2				X		
Egr1			X	X	X	X
Ftzf1						X
Gata2					X	X
Hesx1	X					
Isl-1	X					
Lbd1,3				X	X	
Lhx2.		X	X	X	X	X
Lhx3	X	X	X	X	X	X
Lhx4	X					
Msx1	X				X	
Nhlh2	X					
Nkx3.1	X					
Otx1						X
Pax6	X					
Pit1			X	X	X	
Pitx1	X	X	X	X	X	X
Pitx2	X	X	X	X	X	X
Prop1	X					
Six1	X					
Six3	X					
Tef				X		
Titf2	X					
Zfp15			X			

X: alta expresión, x: baja expresión (Burrows y col., 1999).

En la **figura 1.29** se muestra el desarrollo hipofisario (Kelberman, 2009).

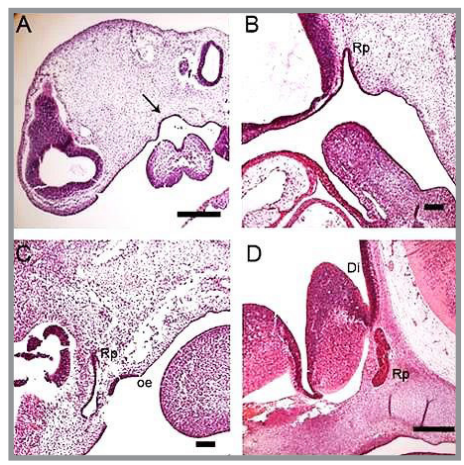


Fig. 1.29 Desarrollo hipofisario (Kelberman, 2009).

A. Carnegie 13 (5 semanas): *invaginación del ectodermo oral* para formar la *bolsa de Rathke* (flecha). **B.** *Bolsa de Rathke* (Rp) que toma contacto con el *neuroectodermo.* **C.** Carnegie 15: *bolsa de Rathke definitiva* separada del *ectodermo oral* **(oe). D.** Carnegie 17: *bolsa de Rathke definitiva* **(Rp):** separada del *ectodermo oral*, mantiene contacto con el *neuroectodermo del diencéfalo* **(Di).**

En la **fig. 1.30** se presenta la *embriogénesis molecular pituitaria.*

- **e8.5: Shh y P-OTX** se expresan en el *ectodermo oral.* Las señales del *diencéfalo ventral,* en especial **BMP4,** suprimen la expresión de **Shh** y crean una zona de desarrollo del *primordio de la bolsa de Rathke*. Se inducen **P-LIM/LHX3.** El límite entre el ectodermo oral que expresa **Shh** y la bolsa de Rathke funciona como un centro organizador para la inducción génica ventral, incluida la **BMP2.**

- **e10.5:** se forma la *bolsa de Rathke* y el *infundíbulo* que expresa **FGF8** como antagónico a **BMP2,** lo que da como resultado gradientes de actividad de **BMP ventrodorsal** y **FGF dorsoventral.** Esto induce factores de transcripción restringidos en lo temporal y espacial, postulados para dividir la *bolsa de Rathke* en zonas que darán las diferentes poblaciones hipofisarias. El gradiente de actividad de **BMP2** en la bolsa de Rathke se ve reforzado por la expresión ventral de **BMP2** en el *mesénquima,* contrarrestado por la expresión dorsal de **FGF8** y la expresión caudal de **cordina.**

- **e12.5:** diferenciación de las poblaciones hipofisarias:

a. Corticotropas **(ACTH)** y melanotropas **(MSH):** dorsales.

b. Somatotropas **(GH)** y lactotropas **(PRL):** campo intermedio.

c. Tirotropas **(TSH)** y gonadotropas **(LH/FSH)**: ventrales.

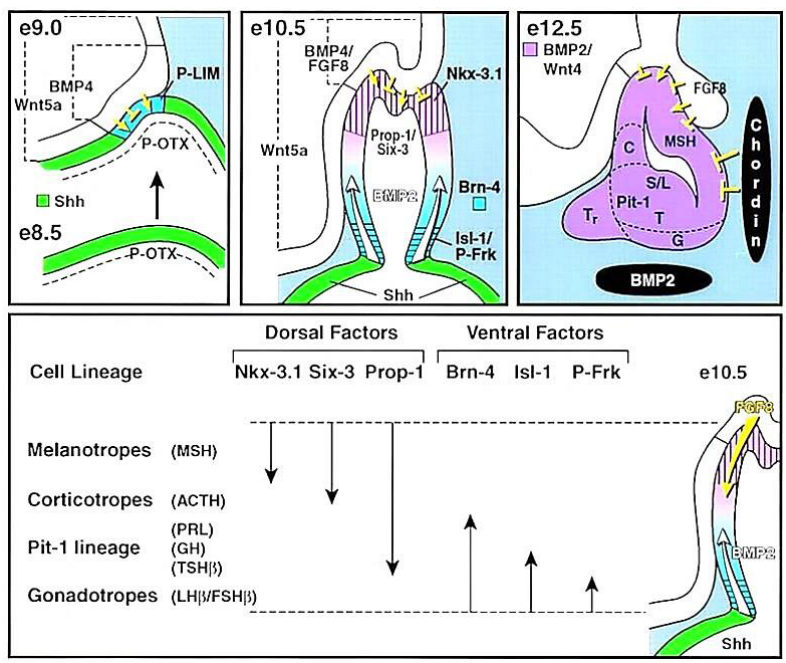


Fig. 1.30 Embriogénesis pituitaria molecular (Gaston-Massuet y col., 2008).

- Histoembriología hipofisaria molecular (fig. 1.31).

La regulación del desarrollo de la glándula pituitaria anterior se hace mediante la señalización de **proteínas y factores de transcripción** (Mullen y col., 2007).

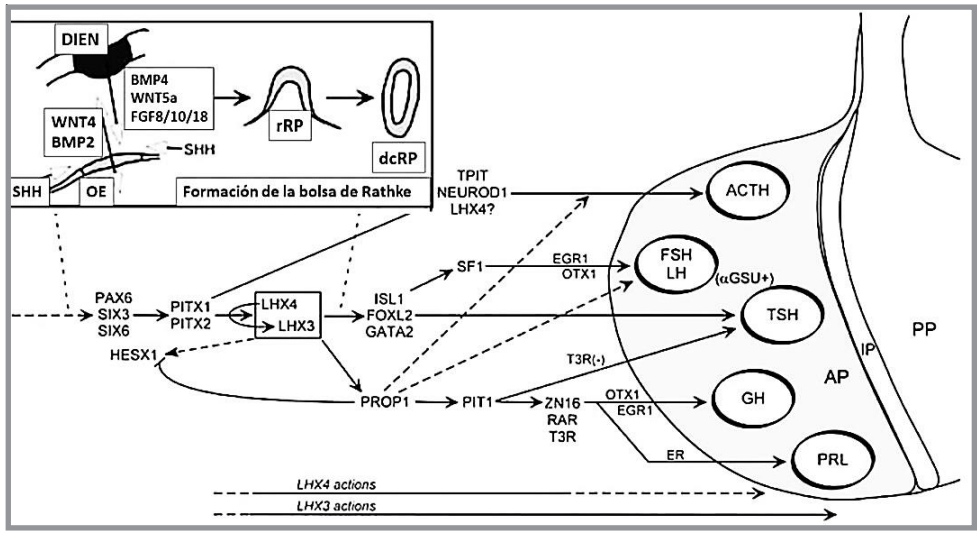


Fig. 1.31 Histoembriología hipofisaria molecular (Mullen y col., 2007).

DIEN: diencéfalo ventral; **OE:** ectodermo oral/cresta neural anterior; **rRP:** bolsa de Rathke rudimentaria; **dcRP:** bolsa de Rathke cerrada definitiva.

En la **figura 1.32** se observa la *histodiferenciación hipofisaria* (Dasen y Rosenfeld, 1999b). Se ven: célula primordial, comprometida (E9.5), proliferante (E10.5-11.0), líneas celulares (E12.5), determinación celular (E13.5) y diferenciación final (E16.0).

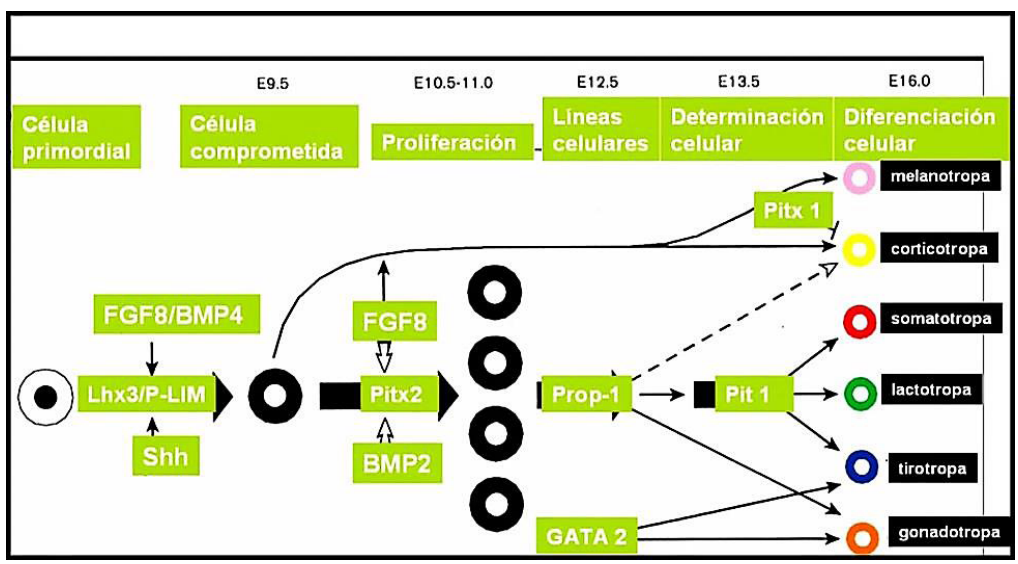


Fig. 1.32 Histoembriología adenohipofisaria (Dasen y Rosenfeld, 1999b).

La **figura 1.33** muestra las moléculas de señalización en primeras etapas del desarrollo hipofisario.

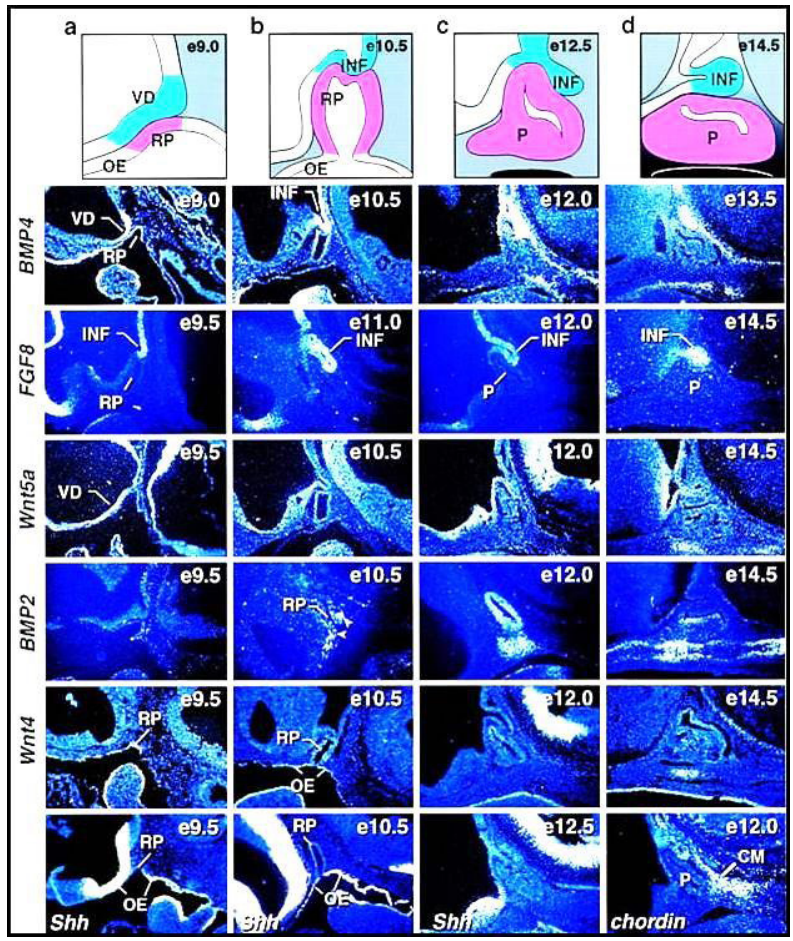


Fig. 1.33 Primeras etapas del desarrollo hipofisario (Treier y col., 2001).

e9.5: BMP4: se detecta temprano en el diencéfalo ventral y luego se expresa de modo temporal en el infundíbulo. **FGF8:** se expresa de modo temporal en el infundíbulo. **Wnt5a:** aparece en el diencéfalo ventral. **BMP2:** sin expresión cerca de la bolsa de Rathke.

e10.5: expresión de **BMP2** en la parte más ventral del ectodermo de la bolsa de Rathke y en células mesenquimáticas adyacentes (flechas).

e12.0: BMP2 se expresa a lo largo de la bolsa de Rathke. Dos días después, la expresión de **BMP2** se limita a las células periluminales en la bolsa de Rathke.

Wnt4: aparece en el ectodermo oral y en la bolsa de Rathke durante todo el desarrollo de la pituitaria. **Shh:** en el ectodermo oral. **Cordina:** en el mesénquima caudal (CM) adyacente a la bolsa de Rathke. **BMP2** y **Wnt4:** en el mesénquima de condensación.

(INF) infundíbulo; (RP) bolsa de Rathke; (OE) ectodermo oral; (P) pituitaria; (VD) diencéfalo ventral.

En la **figura 1.34** se observan los **factores progenitores de nicho, factores de transcripción y hormonas periféricas.**

Las células endocrinas derivan de una célula progenitora común que depende de factores de transcripción y componentes de nicho. La diferenciación de las células endocrinas está coordinada por factores de transcripción y hormonas periféricas.

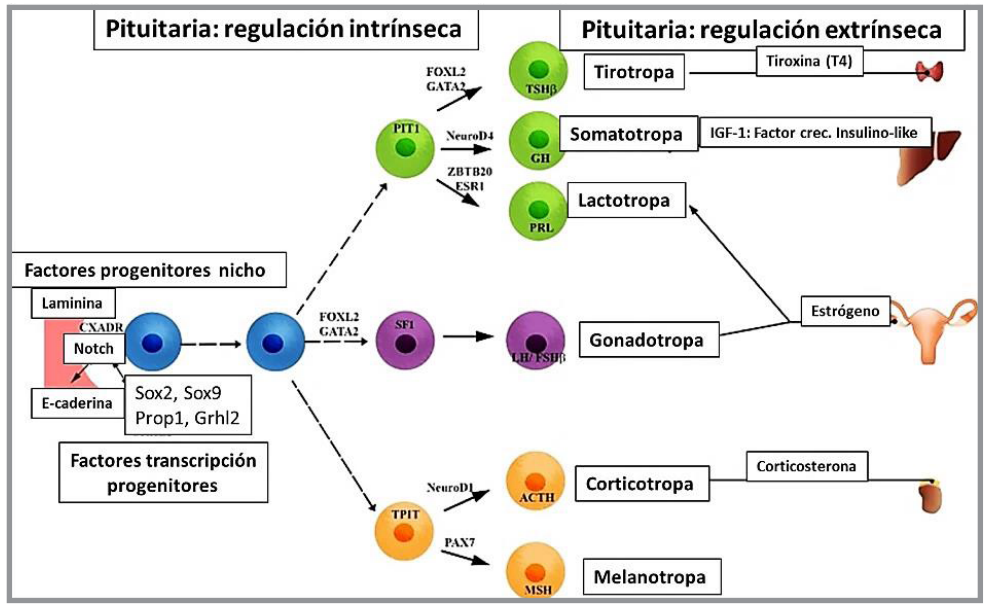


Fig. 1.34 Factores progenitores de nicho, factores de transcripción progenitores y hormonas periféricas (Whitney ED, Raetzman L).

En la **figura 1.35** se ven los genes implicados en el desarrollo de la hipófisis humana con especial referencia a la diferenciación celular (Kelberman D, 2009).

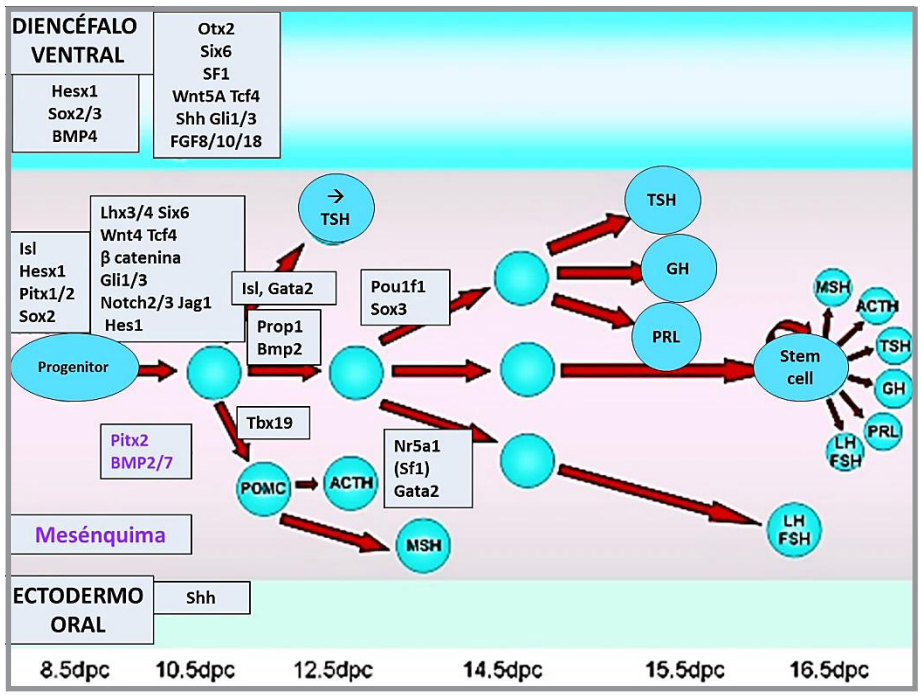


Fig. 1.35 Histoembriología hipofisaria molecular a partir del diencéfalo ventral, mesénquima y ectodermo oral (Kelberman D, 2009).

Factores que especifican el linaje pituitario.

En la **figura 1.36** se muestra la diferenciación final de las células hipofisarias.

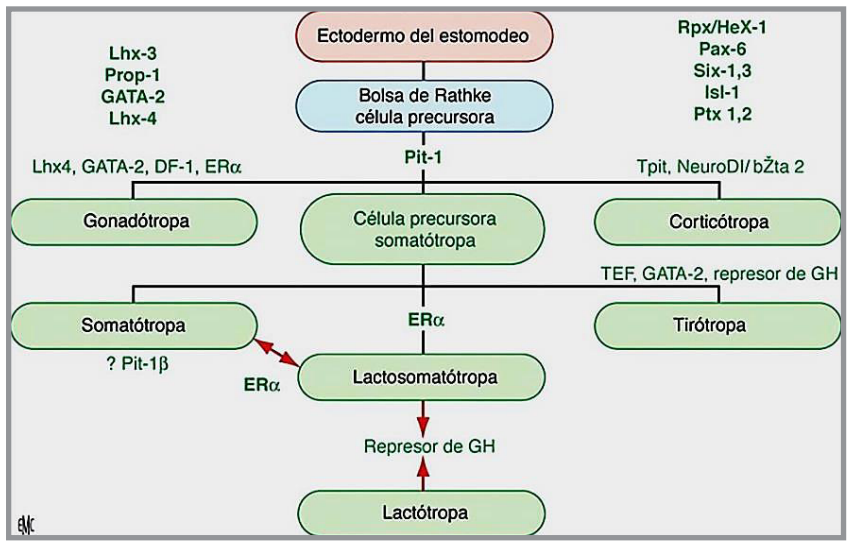


Fig. 1.36 Diferenciación de las células adenohipofisarias (ScienceDirect).

a. Corticotropas y melanotropas (Tpit o Tbx-19):

La diferenciación terminal de los dos tipos de células que expresan **POMC,** las melanotropas que escinden **POMC** en la hormona estimulante de los melanocitos: αMSH y las corticotropas que escinden POMC en la **ACTH,** es impulsada por la expresión de **Tbx-19,** también conocido como **Tpit.** Las mutaciones inactivadoras en **Tpit** se asocian con deficiencia aislada de **ACTH.** La señalización **Notch** regula el equilibrio entre los linajes **Tpit** y **Pit1.** Los modelos de señalización reducida de **Notch** en la pituitaria muestran una diferenciación precoz de las corticotropas. Además, la activación de la señalización **Notch** en las células que expresan **POMC** previene la diferenciación de melanotropas y corticotropas. Esta incapacidad para diferenciarse está marcada por una mayor expresión de **Sox2** en el lóbulo intermedio.

- **NeuroD1:** se expresa en corticotropas y no solo es un regulador de la transcripción de **POMC,** sino que también está implicado en la diferenciación del linaje corticotropo. La pérdida de **Neurod1** retrasa la diferenciación de corticotropas.

- **PAX7:** es un regulador importante de la identidad de melanotropas y se detecta en las células del lóbulo intermedio que coexpresan **Tpit.**

b. Somatotropas, lactotropas y tirotropas (Pit1).

El dominio **POU,** factor de transcripción 1 **(Pit1),** es un determinante principal de la diferenciación terminal de tres tipos de células productoras de hormonas: somatotropas, lactotropas y tirotropas. **Pit1** es necesario para la expansión posnatal y se detecta por primera vez en e13.5, aumenta su expresión en la edad adulta. Se cree que la vía de señalización **Notch** y **Prop1** son los reguladores primarios de expresión **Pit1.**

- **Somatotropas:** provienen del **Pit1** y necesitan del **NeuroD4** para su diferenciación. Los estudios que utilizaron la ablación dirigida de somatotropas demostraron una disminución signi-

ficativa de las células lactotropas, lo que indica que las lactotropas maduras pueden derivar de una célula precursora que expresa **GH** denominada **mamosomatotropa.** Sin embargo, estos estudios son algo controvertidos ya que el rastreo de linajes sugiere que la mayoría de las lactotropas derivan de células progenitoras de la hipófisis.

- **Lactotropas:** derivan del **Pit1** y completan su diferenciación con **ZBTB20** y **ESRI.**

- **Tirotropas:** inducidas por **Pit1** y completan la diferenciación con **FOXL2, GATA2, TEF.**

- **Gonadotropas:** necesitan **FOXL2, GATA2, Lhx4** complemetado con **SFI.**

Influencia hormonal en la diferenciación pituitaria.

La glándula pituitaria es una directora de orquesta endocrina y está regulada por retroalimentación de los tejidos periféricos. La liberación de hormonas: esteroides sexuales, hormonas tiroideas, glucocorticoides (GC) y factor de crecimiento similar a la insulina 1 **(IGF-1)** en los tejidos periféricos retroalimentan a la hipófisis para asegurar el equilibrio homeostático. Las células endocrinas pituitarias están controladas por las hormonas periféricas que pueden regular su diferenciación y especificación.

En respuesta a la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), las corticotropas liberan **ACTH** que actúa sobre la glándula suprarrenal induciendo la liberación de glucocorticoides **(GC)** que regulan los tejidos periféricos y retroalimentan negativamente tanto a la pituitaria como al hipotálamo. El aumento en el número de células y la capacidad de la dexametasona para atenuar esta respuesta indican que los GC son capaces de regular la diferenciación de las corticotropas. Se demostró que los GC regulan positivamente la diferenciación somatotrópica. La secreción de **GH** en las somatotropas estimula la producción de **IGF-1** desde el hígado y retroalimenta negativamente al eje hipotalámico-pituitario para suprimir la liberación de GH. El **IGF-1** es necesario para mantener el número correcto de somatotropas. Los **estrógenos** actúan sobre la diferenciación de las lactotropas y gonadotropas. El tamoxifeno, un modulador del receptor de estrógeno, tiene un mayor número de gonadotropas. Además, la gonadectomía provoca un aumento de gonadotropas.

Sintetizando, la regulación hormonal de la pituitaria es importante para la diferenciación del linaje hipofisario.

Referencias

- Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo. Elsevier Mosby, 2009.

- Cónsole GM. The pituitary gland: normal and pathologic morphology. EDULP y Red de Universidades Nacionales (REUN). Ed. UNLP, 2017. ISBN 978-987-4127-32-7. Link: http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/61267.

- Gaston-Massuet C et al. Genetic interaction between the homeobox transcription factors HESX1 and SIX3 is required for normal pituitary development. Dev Biol 324:322-333, 2008.

- Gómez Dumm y col. Embriología humana. Atlas y texto. Ed. El Ateneo, 2003.

- Hayward P et al. Wnt/Notch signalling and information processing during development. Development 135:411-424, 2008.

- Kelberman D et al. Mutations withinSox2/SOX2 associated with abnormalities in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in mice and humans. J Clin Invest 116:2442-2455, 2006.

- Kelberman D et al. SOX2 plays a critical role in the pituitary, forebrain and eye during human embryonic development. J Clin Endocrinol Metab 93:1865-1873, 2008.

- Kelberman D. Genetic Regulation of Pituitary Gland Development in Human and Mouse. Medicina 76(4):258-260, 2016.

- Langman-Sadler. Embriología médica. Lippincot, Williams y Wilkins, 2010.

- Martínez-Barbera JP et al. The homeobox gene Hesx1 is required in the anterior neural ectoderm for normal forebrain formation. Dev Biol 223:422-430, 2000.

- Mullen RD et al. Funciones de los factores del homeodominio LIM de LHX3 y LHX4 en el desarrollo hipofisario. Endocrinol Cel Mol 265-266:190-5, 2007. Endocrinol Cel Mol 265-266:190-5, 2007.

- Treier M et al. Hedgehog signaling is required for pituitary gland development. Development 128:377-386, 2001.

- Treier M. et al. Requisitos de señalización de varios pasos para la organogénesis hipofisaria in vivo. Desarrollo de genes 12(11):1691-704, 1998.

- Whitney E, Raetzman LT. Se requiere una integración compleja de la señalización intrínseca y periférica para el desarrollo de la glándula pituitaria. Biol Reprod 99(3):504-513, 2018.

CAPÍTULO 2

ASPECTOS ANATÓMICOS DEL SISTEMA NERVIOSO: central, periférico y autónomo

2.1 Sistema nervioso central (SNC) (cuadro 2.1, fig. 2.1).

- **Prosencéfalo:** *telencéfalo:* hemisferios cerebrales) y *diencéfalo:* tálamo, hipotálamo, epitálamo, neurohipófisis.

- **Mesencéfalo:** tronco encefálico: tubérculos cuadrigéminos y pedúnculos cerebrales.

- **Rombencéfalo:** *metencéfalo:* protuberancia, cerebelo y *mielencéfalo:* bulbo.

Médula espinal.

- **Sistema nervioso periférico (SNP)**: nervios y ganglios nerviosos.

- **Sistema nervioso autónomo (SNA):** sistemas simpático y parasimpático **(cuadro 2.1).**

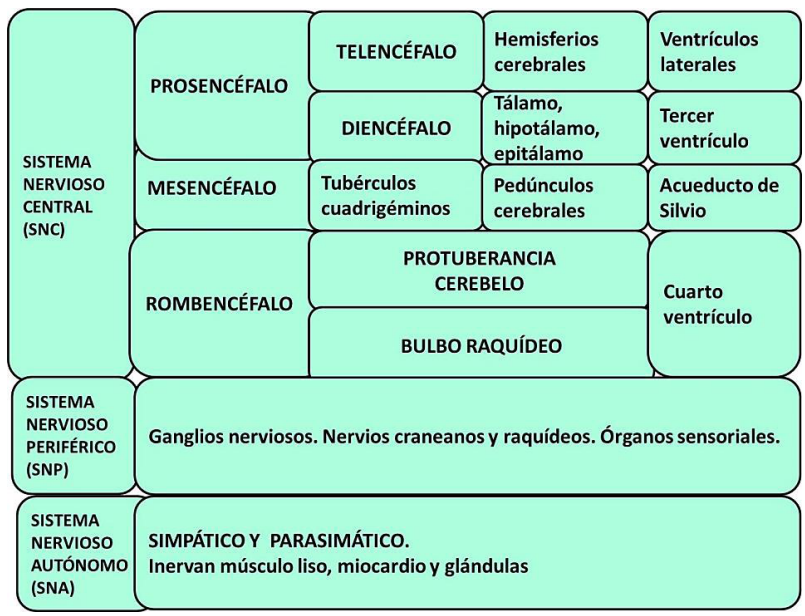


Fig. Cuadro 2.1 Partes del sistema nervioso central.

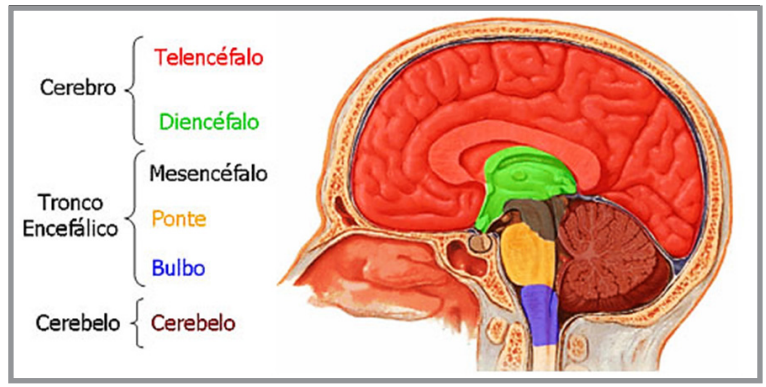


Fig. 2.1 Partes del encéfalo.

2.2 Prosencéfalo.

2.2.1 Telencéfalo:

a. Hemisferios cerebrales: presentan lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital **(fig. 2.2).**

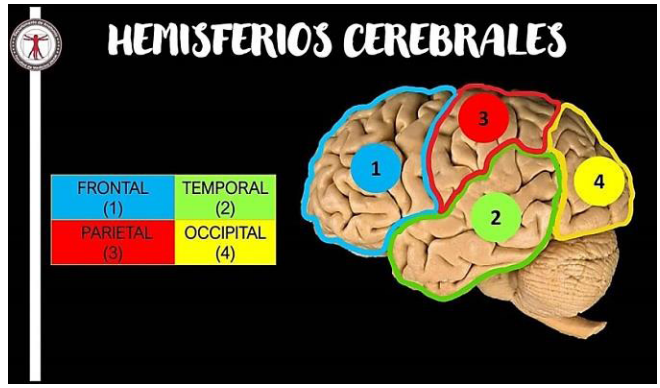


Fig. 2.2 Lóbulos en los hemisferios cerebrales (UNAM).

b. Núcleos:

- Caudado (cabeza, cuerpo, cola).
- Lenticular.
- Amigdaloide.
- Tálamo.

c. Fibras:

- *De asociación intrahemisféricas o arciformes:*
- Fibras de asociación largas: unen regiones separadas de la corteza e intrahemisféricas.
- Fascículo uncinado.

- Cíngulo

- Fascículo longitudinal superior.
- Fascículo occípito-frontal inferior.
- Fascículo longitudinal inferior.
- Comisuras cerebrales: cuerpo calloso (cuerpo, rodilla, esplenio): las fibras conectan los lóbulos frontales a través de la rodilla y forman el fórceps mayor y hacia atrás unen los lóbulos occipitales con el fórceps menor.
- Fibras transversas: forman la radiación del cuerpo calloso.
- Comisura anterior: une estructuras basales de los lóbulos frontales con los lóbulos temporales. Originan: bulbos olfatorios, corteza piriforme, corteza del polo temporal, tubérculos olfatorios, núcleos amigdaloides.

- Comisura interna: forman la cápsula interna. Sus fibras pasan del tálamo a la corteza. Presenta: rama interna, rodilla y rama posterior.

d. Ventrículos:

En el encéfalo existe un sistema de 5 cavidades intercomunicadas revestidas por epitelio ependimario y llenas de líquido cefaloraquídeo (LCR) **(fig. 2.3).**

- Dos ventrículos laterales.
- Tercer ventrículo.
- Acueducto cerebral.
- Cuarto ventrículo.

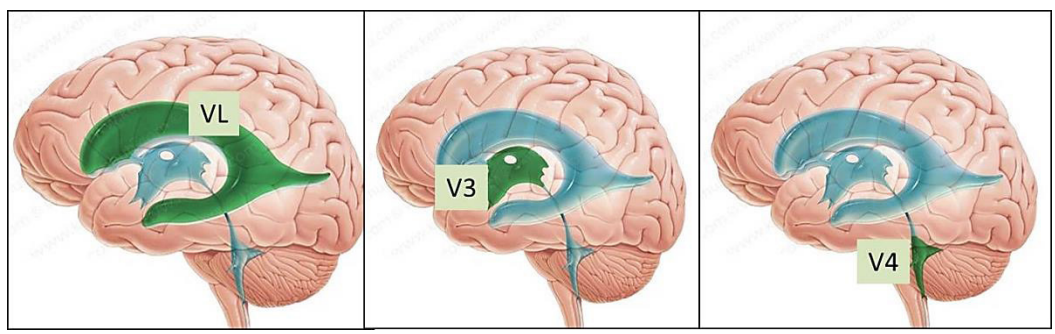


Fig. 2.3 Ventrículos laterales (VL), tercer ventrículo (V3), acueducto y cuarto ventrículo (V4).

e. Corteza cerebral: manto de tejido nervioso que cubre la superficie de los hemisferios cerebrales. Funciones: percepción, imaginación, pensamiento, juicio, decisión. Está formada por sustancia gris y aumenta su superficie con las circunvoluciones.

f. Hipocampo: parte del cerebro ubicado en el lóbulo temporal. Participa en la memoria y la orientación espacial **(fig. 2.4).**

Fig. 2.4 Hipocampo (slideplayer).

g. Núcleos basales (fig. 2.5):

- Caudado.
- Lenticular: globo pálido + putamen.
- Claustro.
- Cuerpo estriado: caudado + lenticular.
- Neoestriado: caudado + putamen.
- Cuerpo amigdalino: núcleo amigdaliano.

Fig. 2.5 Núcleos basales (slideplayer).

- Configuración externa del cerebro (fig. 2.6):

- *Cara superior:* convexa. En su parte media se presenta la cisura interhemisférica y el cuerpo calloso que une ambos hemisferios.

- *Cara inferior:* se ve el lóbulo frontal u orbitario casi plano (1/4 anterior), el lóbulo témporo-occipital (3/4 posteriores) cóncavo.

El cerebro tiene forma ovoidea y presenta cisuras, surcos y circunvoluciones.

- *Cisuras:* hendiduras profundas que dividen al cerebro en lóbulos.

a. Cisura interhemisférica.

b. Cisura de Rolando: separa lóbulo frontal del lóbulo parietal.

c. Cisura de Silvio: separa lóbulo frontal-parietal del lóbulo temporal.

d. Cisura perpendicular externa: separa lóbulo parietal del lóbulo occipital.

- *Surcos:* hendiduras superficiales que dividen a los lóbulos en circunvoluciones.

- *Circunvoluciones (giros):* elevaciones tortuosas de la superficie cerebral.

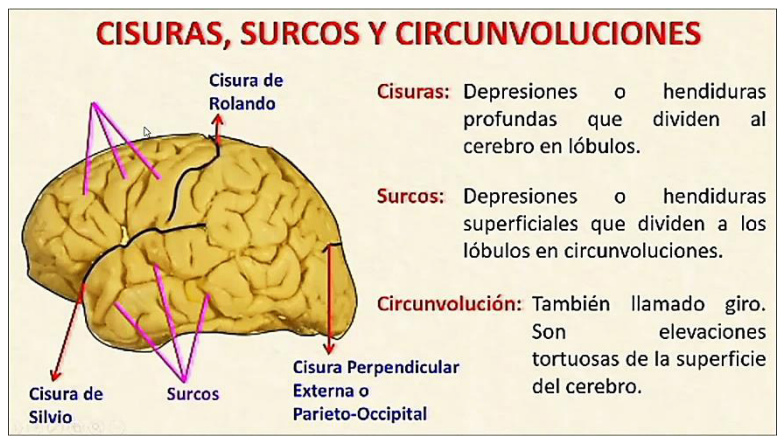


Fig. 2.6 Cisuras, surcos y circunvoluciones.

- Surcos de cara lateral (fig. 2.7):

- Central.
- Precentral.
- Postcentral.
- Frontal superior.
- Frontal inferior.
- Lateral.
- Temporal superior.
- Temporal inferior.
- Parieto-occipital.
- Calcarino.
- Témporo-occipital.

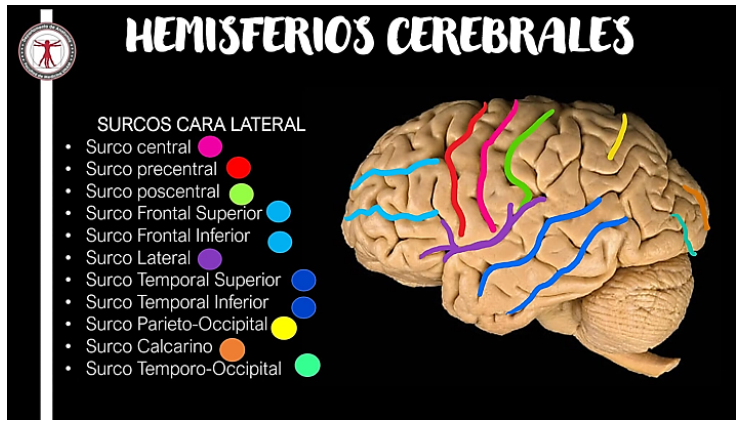


Fig. 2.7 Surcos de cara lateral (UNAM).

- Surcos de cara medial (fig. 2.8):

- Paracentral.
- Central.
- Marginal.
- Del cíngulo.
- Del cuerpo calloso.
- Parieto-occipital.
- Calcarino.

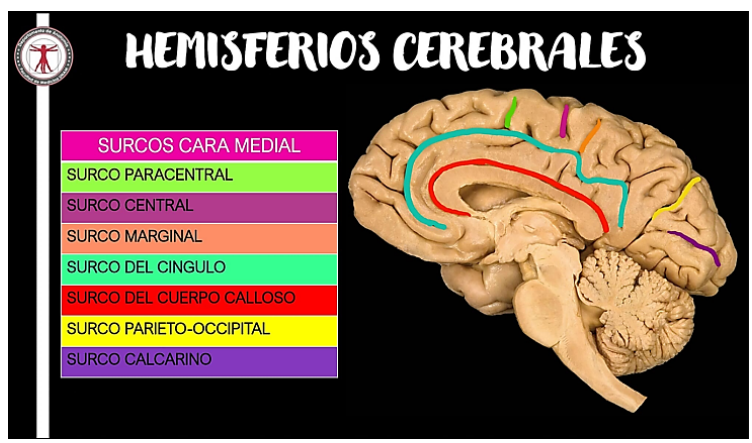


Fig. 2.8 Surcos de cara medial (UNAM).

- Giros y lobulillos de cara medial (fig. 2.9):

1. Corteza prefrontal.
2. Lobulillo paracentral.
3. Giro del cíngulo.

4. Lóbulo precúneo.

5. Lóbulo de la cuña o triangular.

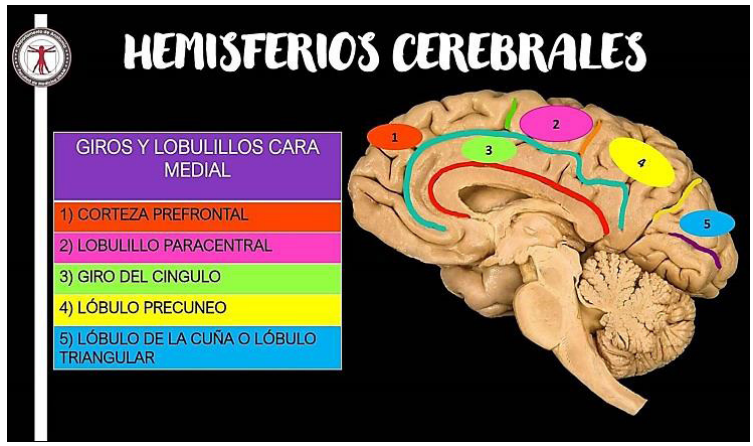


Fig. 2.9 Giros y lobulillos de cara medial (UNAM).

Los hemisferios cerebrales presentan *sustancia gris y sustancia blanca.* La sustancia gris (corteza cerebral y núcleos internos) corresponde a los cuerpos neuronales y la sustancia blanca contiene las fibras nerviosas que pueden ser de asociación (intrahemisféricas), comisurales (interhemisféricas) y de proyección (conexión entre cerebro y médula) **(fig. 2.10).**

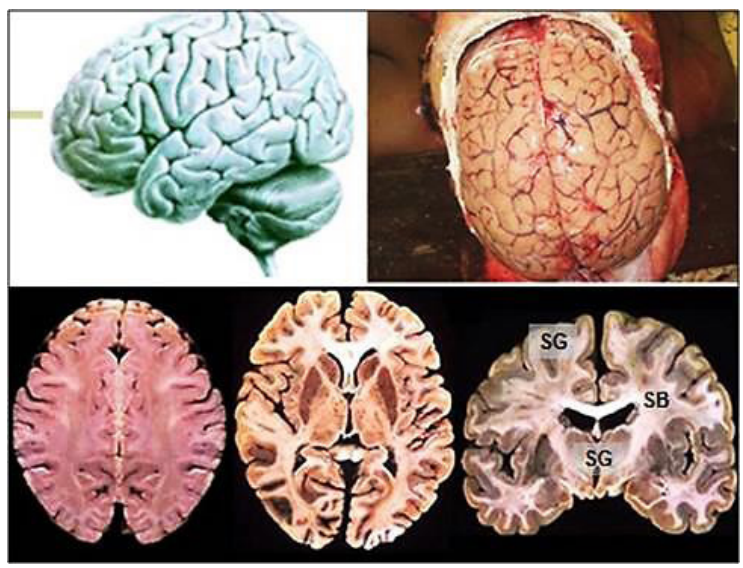


Fig. 2.10 Sustancia gris (SG) y sustancia blanca (SB) en los hemisferios cerebrales.

- Superficie lateral del hemisferio:

1. Surco precentral: por delante de la cisura de Rolando y paralelo al mismo.
2. Surcos frontal superior y frontal inferior.
3. Giro frontal medio y giro frontal inferior: por encima del surco frontal superior.
4. Surco post-central: detrás de la cisura de Rolando. Entre los dos está el giro postcentral.

5. Surco intraparietal: divide al lóbulo parietal en giro parietal superior e inferior.
6. Giro supramarginal y giro angular: se localizan en la parte inferior del parietal.
7. Surcos y giros del lóbulo temporal: surcos temporal superior, medio e inferior.

- **Meninges:** membranas que brindan protección al encéfalo y médula espinal. Permiten el flujo del LCR y amortiguan impactos **(fig. 2.11).**

a. Píamadre: adherida a la superficie encefálica.

b. Aracnoides: membrana intermedia por donde fluye el LCR.

c. Duramadre: adosada al hueso.

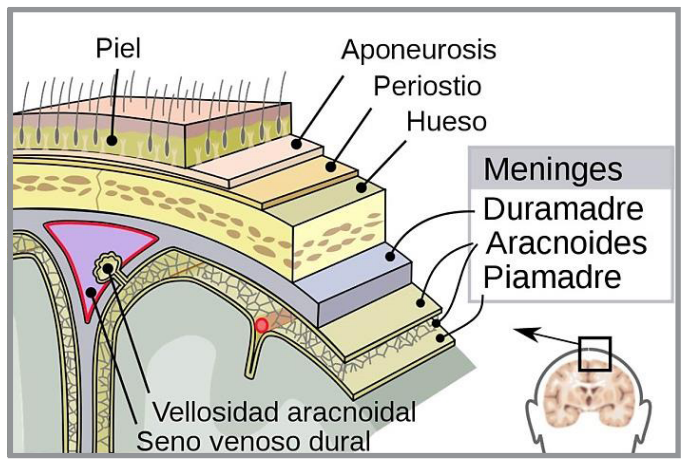


Fig. 2.11 Meninges (slideshare)

- Plexos coroideos (fig. 2.12).

El LCR se produce en los plexos coroideos a un ritmo de 14-35 ml/hora. Volumen total: 120 -150 ml. Circula en el espacio subaracnoideo y sistema ventricular y es reabsorbido por las vellosidades aracnoideas.

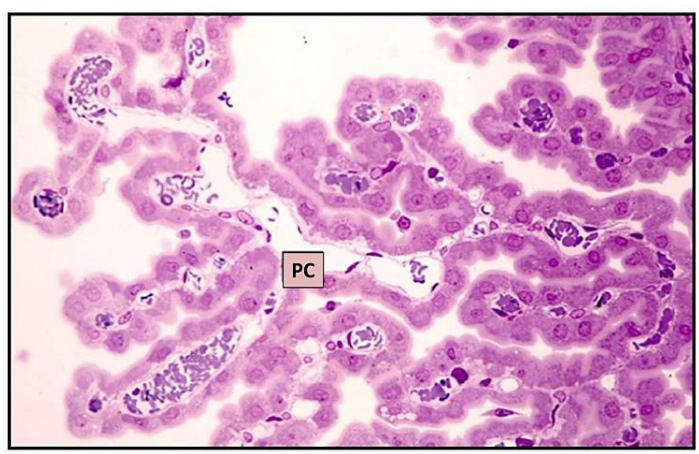


Fig. 2.12 Plexos coroideos.

2.2.2 Diencéfalo: rodeado por los hemisferios cerebrales. Constituído por:

- Tálamo.

- Epitálamo.

- Hipotálamo.

- Región subtalámica **(fig. 2.13).**

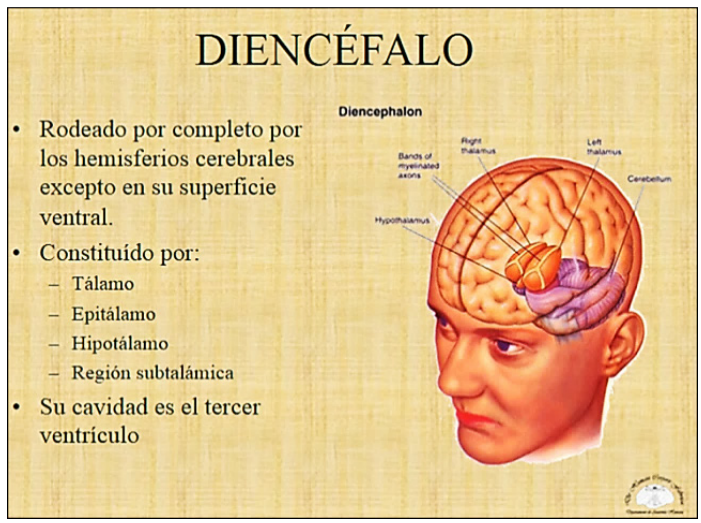


Fig. 2.13 Diencéfalo (slideplayer).

Núcleos de tálamo (fig. 2.14).

- Anterior.
- Interno.
- Ventro-lateral.
- Línea media.
- Interlaminares.

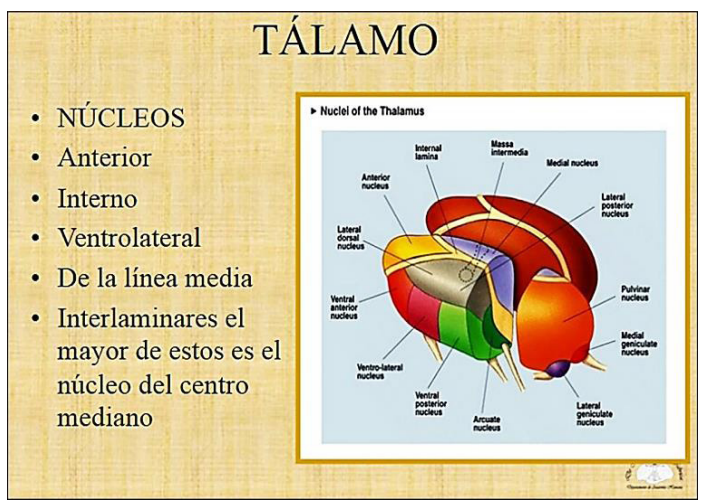


Fig. 2.14 Núcleos del tálamo (slideplayer)

2.3 Mesencéfalo (fig. 2.15 a 2.30).

Presenta los *tubérculos cuadrigéminos* y los *tubérculos cerebrales.* Está atravesado por el *acueducto de Silvio.* Presenta en su morfología:

Cara anterior: pedúnculos cerebrales, fosa interpeduncular que fija el núcleo craneal (NC) III. Su base es atravesada por las ramas perforantes de la arteria cerebral posterior. Los tubérculos mamilares forman el límite anterior **(fig. 2.16).**

Cara posterior: presenta los tubérculos cuadrigéminos. La cruza: NC IV, cintilla óptica y arteria cerebral posterior **(fig. 2.17).**

Caras laterales: formada por los pedúnculos cerebrales. Es cruzada por: NC IV, cintilla óptica y arteria cerebral posterior **(fig. 2.18).**

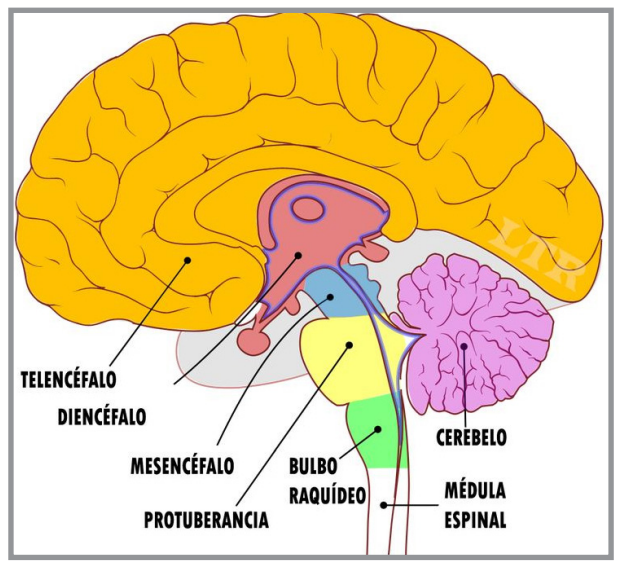


Fig. 2.15 Encéfalo y médula espinal (web).

Fig. 2.16 Cara anterior del mesencéfalo (slideplayer).

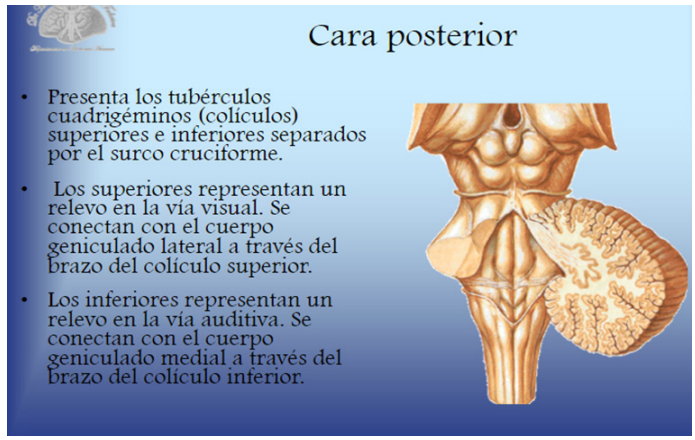


Fig. 2.17 Cara posterior del mesencéfalo (slideplayer).

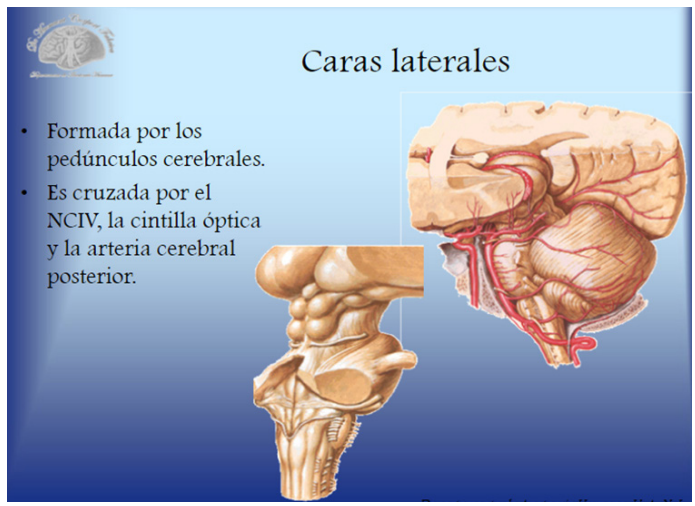


Fig. 2.18 Caras laterales del mesencéfalo (slideplayer).

Corte transversal (fig. 2.19):

- El mesencéfalo está dividido en techo y pedúnculo por el acueducto.

- El pedúnculo es dividido por la *sustancia nigra* en:

1. Calota: porción de pedúnculo localizada entre el acueducto hacia atrás y la *sustancia nigra* hacia adelante.

2. Base o pie: porción del pedúnculo localizada por delante de la *sustancia nigra.*

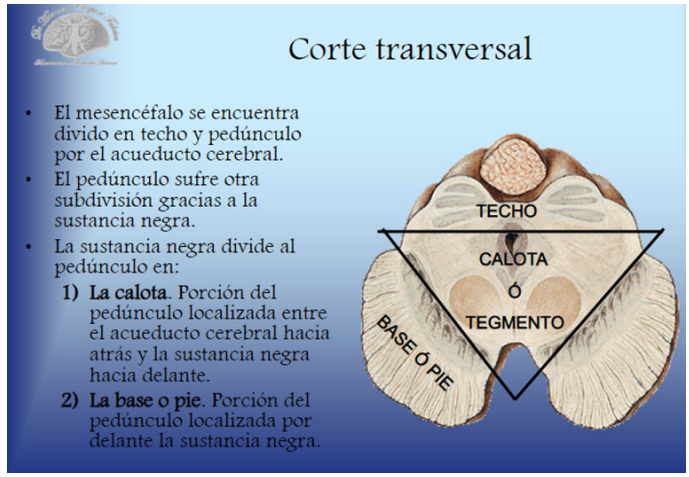


Fig. 2.19 Corte transversal del mesencéfalo (slideplayer).

- *Pedúnculos superiores:* son la conexión entre cerebelo y mesencéfalo. Conducen vías aferentes: tracto espinocerebeloso ventral y tracto trigeminocerebeloso.

- *Vías eferentes:* fibras cerebelotalámicas y cerebelorubrales que decusan y terminan en el tálamo y en el núcleo rojo del lado opuesto.

Zona lemniscal (fig. 2.20):

Lemnisco medial: se forma en el bulbo y conduce la propiocepción consciente.

Lemnisco trigeminal: se forma por las aferencias del NCV.

Lemnisco espinal: conduce la sensibilidad exteroceptiva del cuello hacia abajo.

Lemnisco lateral: forma parte de la vía auditiva y termina en el NCI.

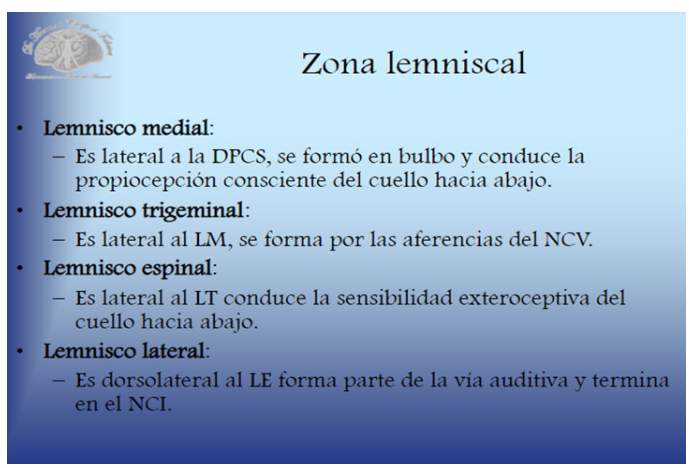


Fig. 2.20 Zona lemniscal (slideplayer).

Fig. 2.21 Núcleo del NC IV (slideplayer).

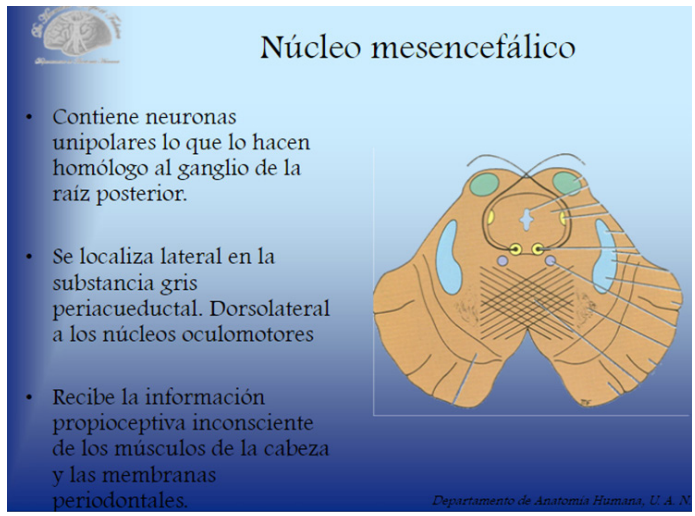


Fig. 2.22 Núcleo mesencefálico (slideplayer).

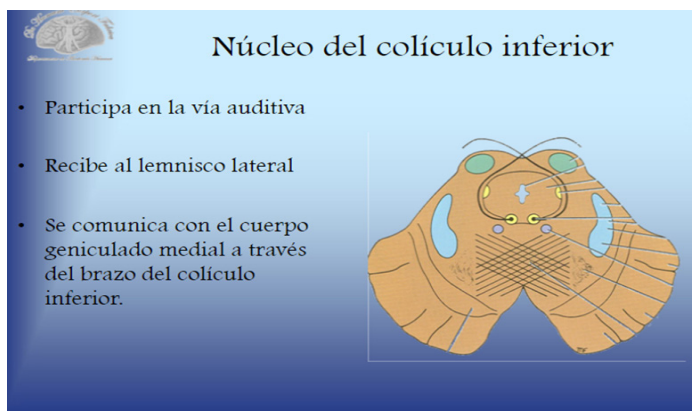


Fig. 2.23 Núcleo del colículo inferior (slideplayer).

Corte superior: calota: núcleos: rojo, lemniscos medial, trigeminal y espinal, NC III, de Edinger Westphal, mesencefálico del trigémino. Techo: núcleo del colículo superior y núcleo pretectal **(fig. 2.24).**

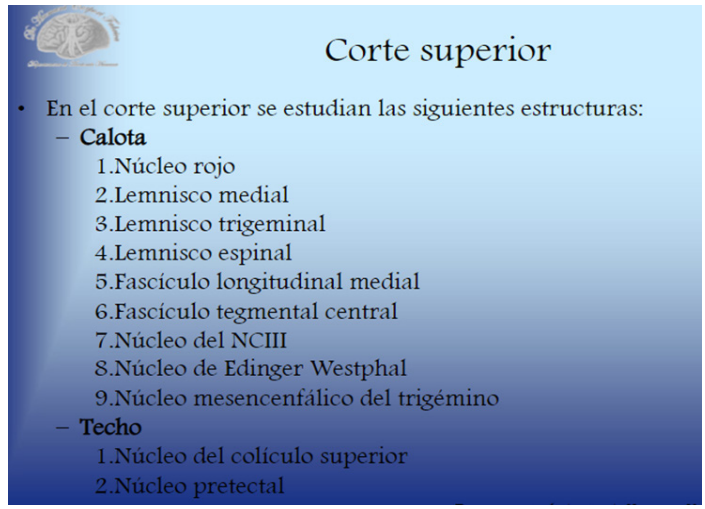


Fig. 2.24 Corte superior: núcleos y fascículos (slideplayer).

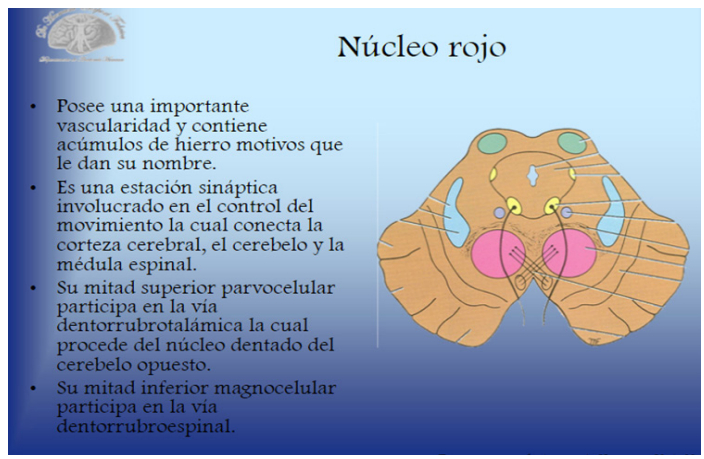


Fig. 2.25 Núcleo rojo (slideplayer).

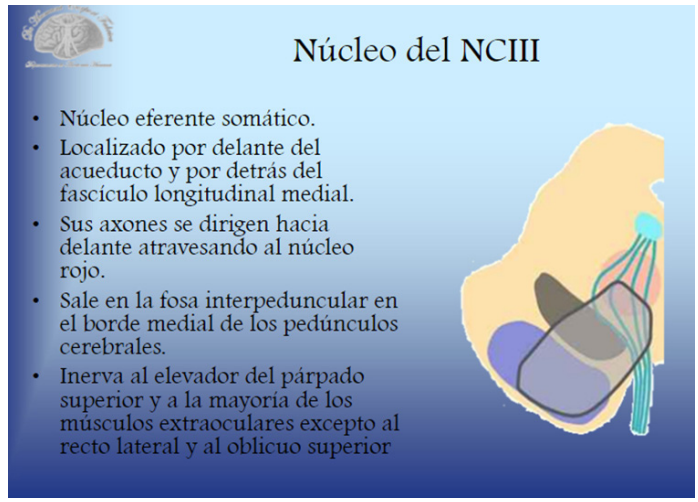


Fig. 2.26 Núcleo del NC III (slideplayer).

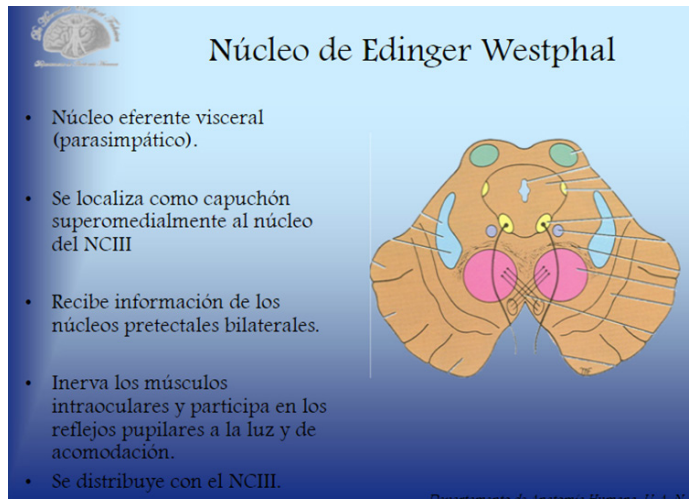


Fig. 2.27 Núcleo de Edinger Westphal (slideplayer).

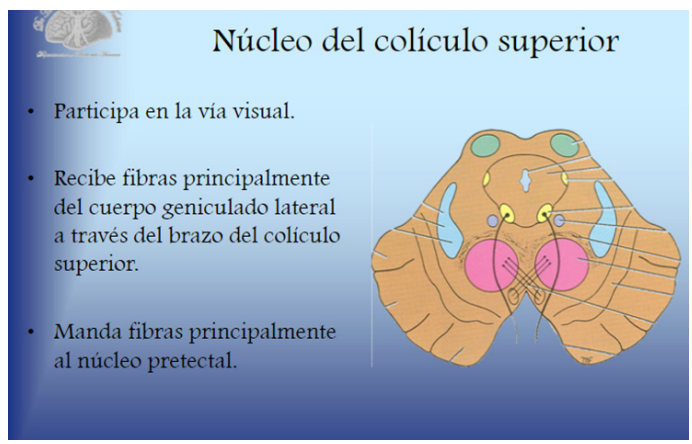


Fig. 2.28 Núcleo del **colículo superior** (slideplayer).

Fig. 2.29 Núcleo del **colículo superior** (slideplayer).

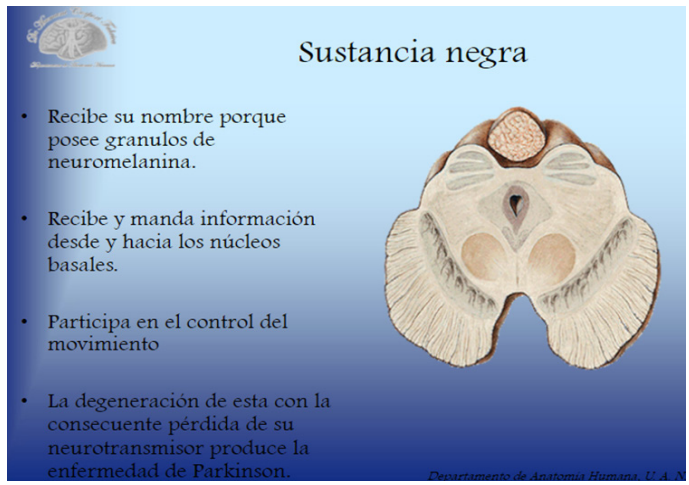


Fig. 2.30 Sustancia negra (slideplayer).

2.4 Metencéfalo:

a. Protuberancia (figs. 2.31 a 2.33).

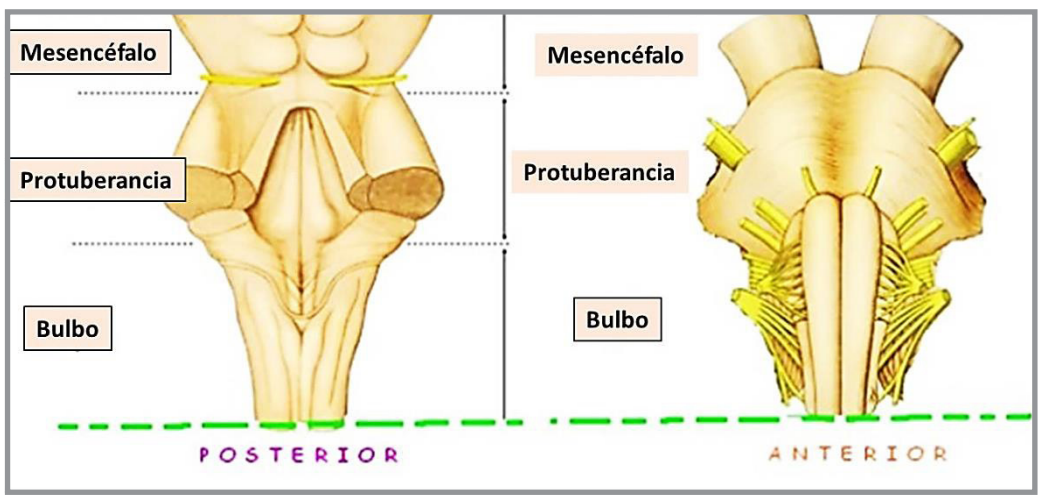


Fig. 2.31 Protuberancia (puente) (slideplayer).

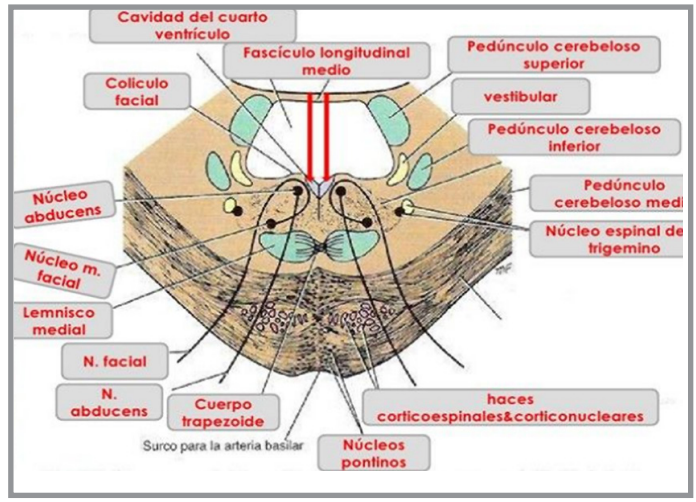


Fig. 2.32 Protuberancia (slideplayer).

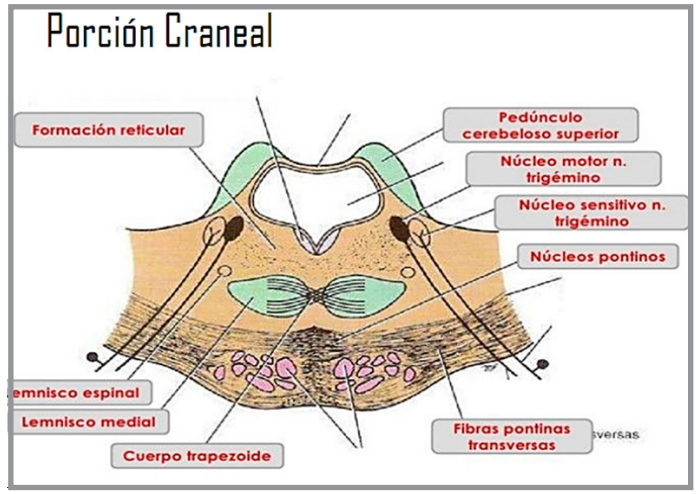


Fig. 2.33 Protuberancia (slideplayer).

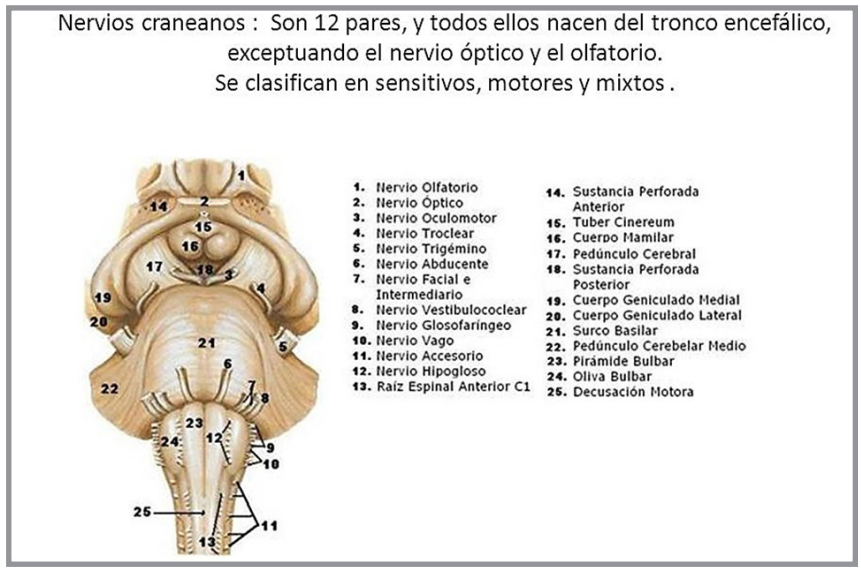


Fig. 2.34 Tronco encefálico: pares craneanos (slideplayer).

b. Cerebelo (figs. 2.35 a 2.39).

Se ubica en la fosa craneal posterior. Tiene una función motora predominante. Peso: 140g; ancho 10 cm; alto 5 cm. Presenta lóbulos anterior, posterior y flóculo-nodular.

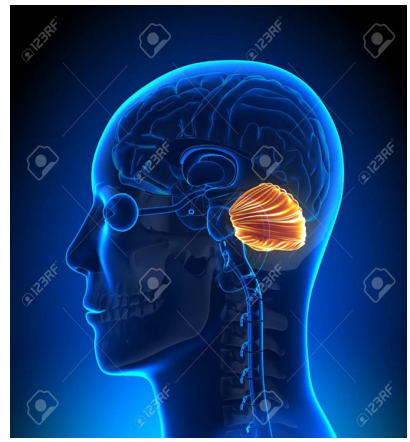


Fig. 2.35 cerebelo (123RF).

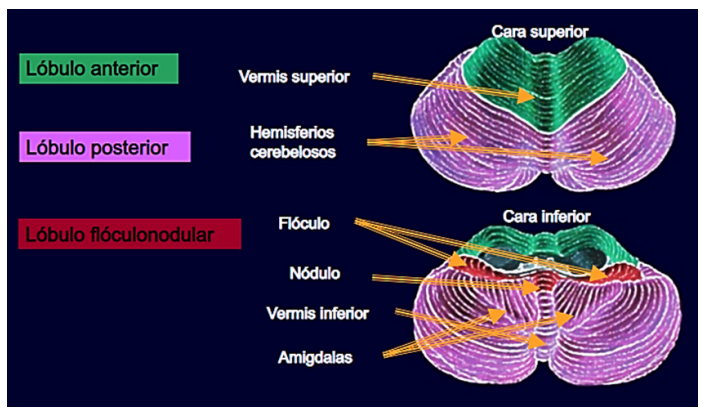


Fig. 2.36 Cerebelo: lóbulos (slideplayer).

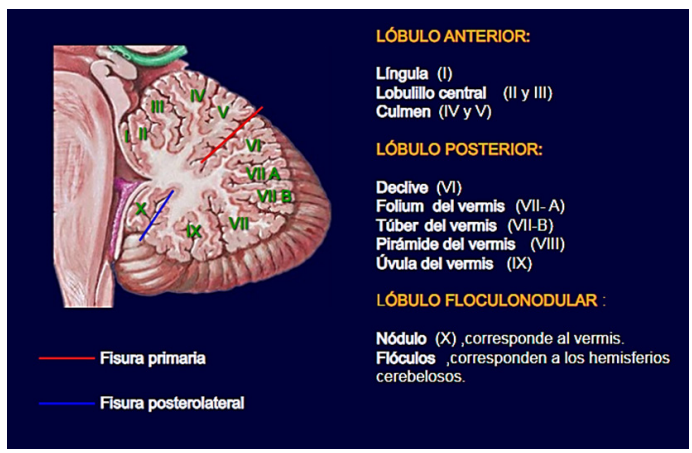


Fig. 2.37 Estructuras de los lóbulos (slideplayer).

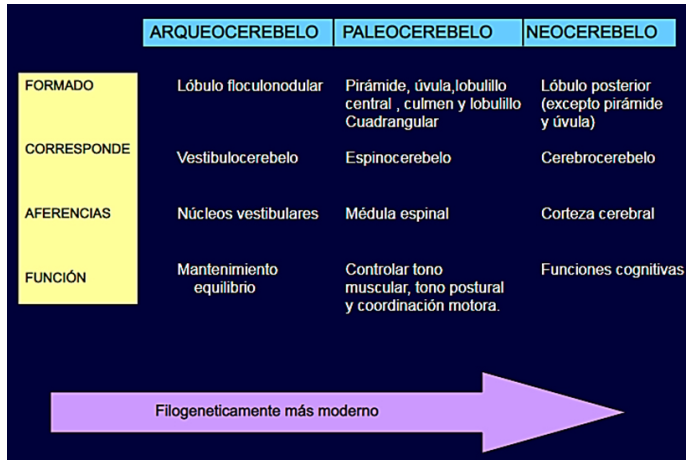


Fig. 2.38 Arqueo-paleo y neocerebelo (slideplayer).

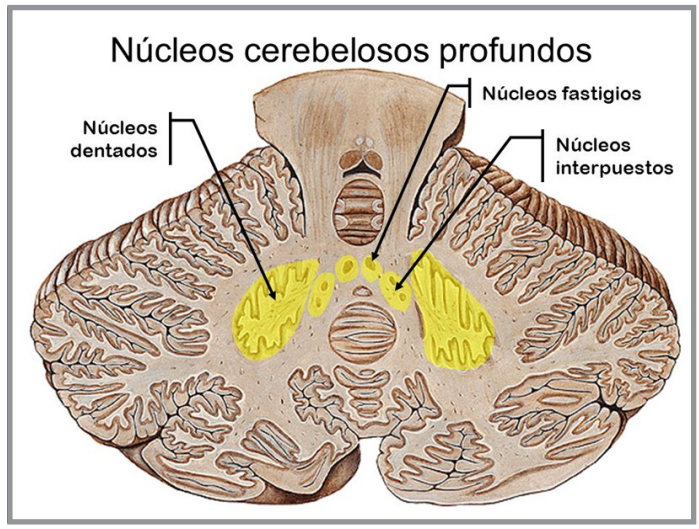


Fig. 2.39 Núcleos **cerebelosos: dentados, fastigios, interpuestos** (slideplayer).

2.5 Mielencéfalo:

- Bulbo raquídeo (figs. 2.40-2.49).

Localizado por delante del IV ventrículo y del cerebelo. Forma parte del tronco encefálico.

Fig. 2.40 Bulbo raquídeo: cara anterior (slideplayer).

Fig. 2.41 Bulbo raquídeo: cara posterior (slideplayer).

Fig. 2.42 Bulbo raquídeo: porción intraventricular (slideplayer).

Fig. 2.43 Bulbo raquídeo: corte transversal (nivel inferior) (slideplayer).

Fig. 2.44 Bulbo raquídeo: pares craneales (nivel inferior) (slideplayer).

Núcleos: del fascículo solitario, ambiguo, del haz espinal del trigémino, vestibulares.

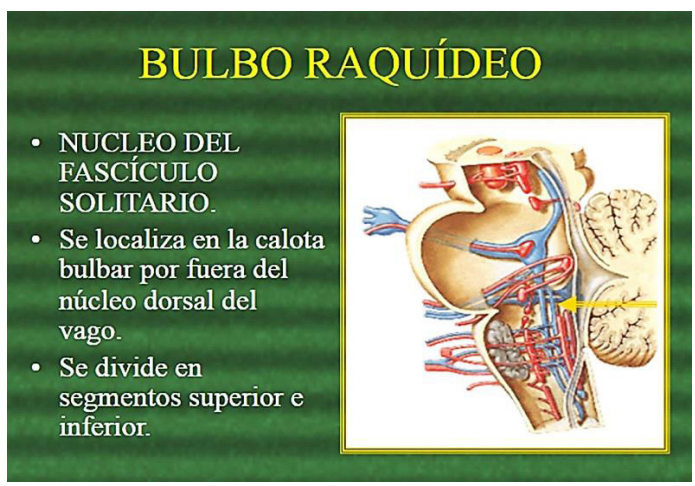


Fig. 2.45 Bulbo raquídeo: núcleo del fascículo solitario (slideplayer).

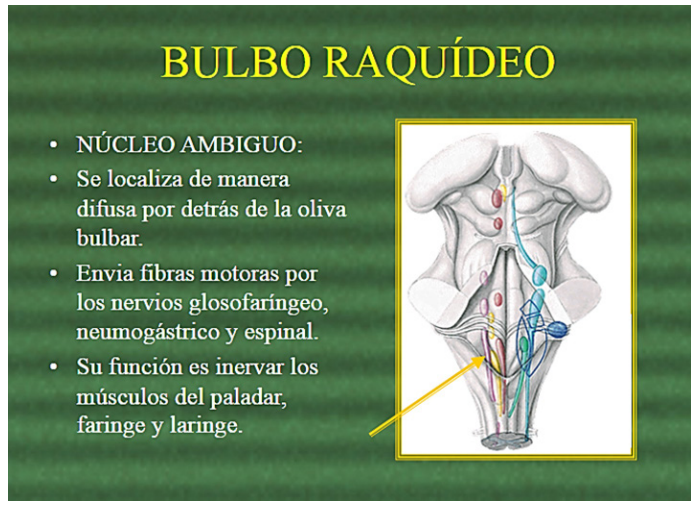


Fig. 2.46 Bulbo raquídeo: núcleo ambiguo (slideplayer).

Fig. 2.47 Bulbo raquídeo: núcleo del haz espinal del trigémino (slideplayer).

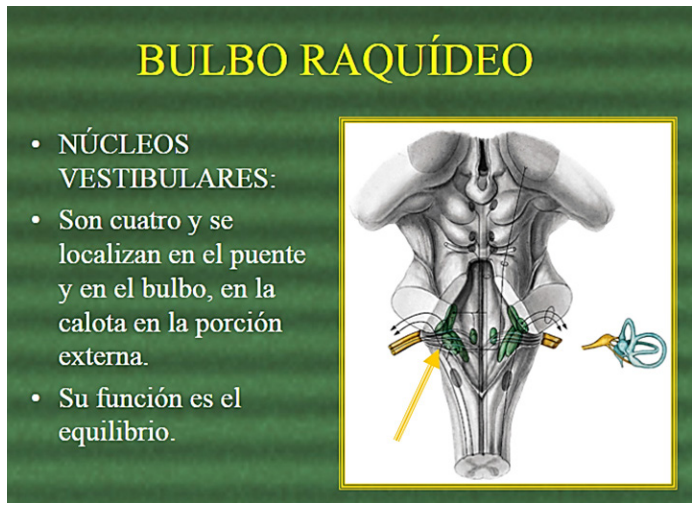


Fig. 2.48 Bulbo raquídeo: núcleos vestibulares (slideplayer).

Partes propias: oliva bulbar, núcleo de Goll y Burdach, núcleo de von Monakow, arcuato, paraolivas.

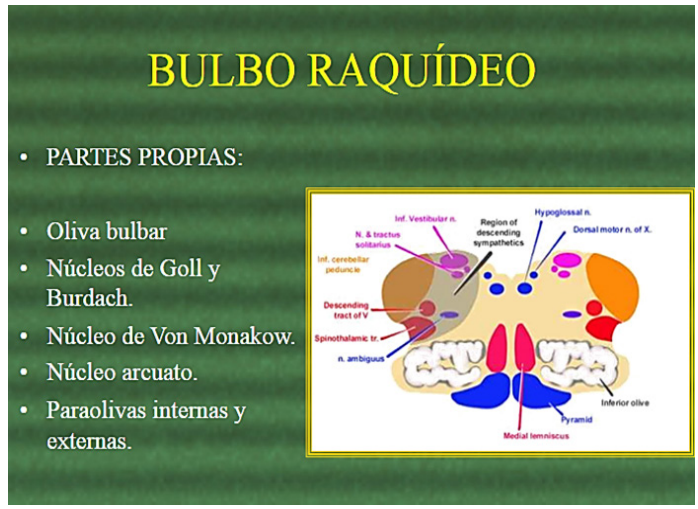


Fig. 2.49 Bulbo raquídeo: partes propias (slideplayer).

2.6 Médula espinal (fig. 2.50 a 2.57).

Porción del SNC situada dentro del conducto vertebral. Se extiende desde el agujero magno hasta altura de L1/L2 en el adulto. Mide 45 cm en varones y 42 cm en mujeres. Posee un abultamiento cervical y uno lumbar donde se forman los plexos de las extremidades. Protegida por las meninges y el LCR. Su extremo caudal forma el cono medular del que se desprende el *filum terminale*. De cada segmento medular se desprende un nervio raquídeo que sale del canal medular por el agujero intervertebral, excepto el primer cervical.

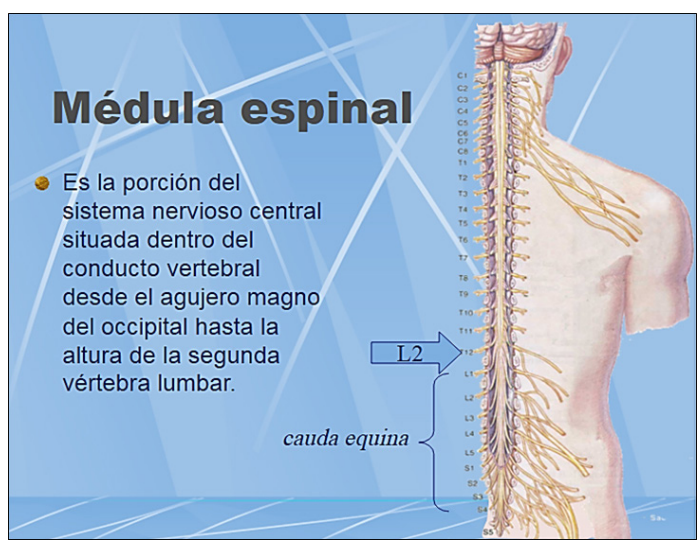


Fig. 2.50 Médula espinal (slideplayer).

Presenta los surcos **(fig. 2.51):**

- Medio anterior.
- Medio posterior.
- Paramedios posteriores.
- Colaterales posteriores.

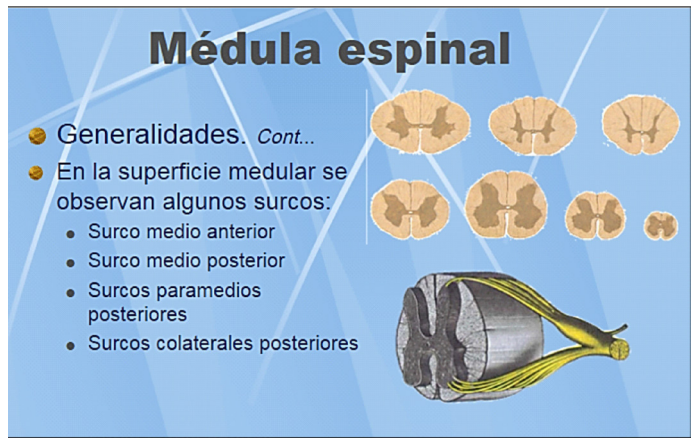


Fig. 2.51 Surcos de la médula espinal (slideplayer).

- **Corte transversal:** presenta sustancia gris (en H o mariposa) con conducto del epéndimo y comisura gris; sustancia blanca con comisura blanca y tabique medio posterior **(fig. 2.52).**

Fig. 2.52 Sustancia gris, sustancia blanca y tabique medio posterior (slideplayer).

La sustancia gris muestra astas anteriores, lateral, posteriores y comisura gris **(fig. 2.53)**.

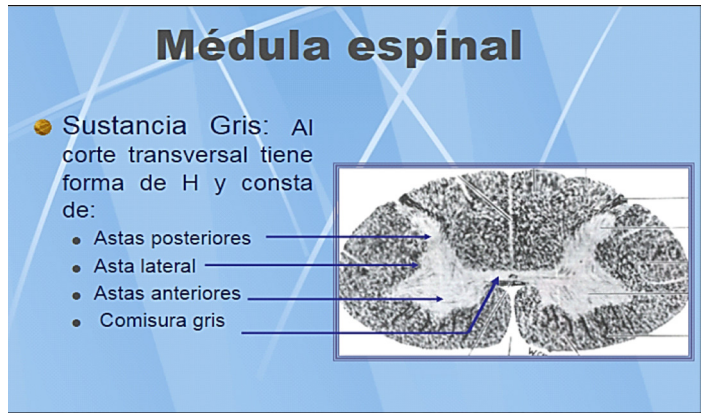


Fig. 2.53 Sustancia gris: astas posteriores, lateral, anteriores y comisura gris (slideplayer).

2.7 Sistema nervioso periférico (SNP): ganglios nerviosos, nervios craneanos y raquídeos, terminaciones nerviosas, órganos sensoriales **(fig. 2.54).**

Fig. 2.54 Sistema nervioso periférico (slideshare).

2.7.1 Nervios raquídeos: existen 31 pares de nervios raquídeos con dos raíces: anterior y posterior. La raíz posterior presenta el ganglio raquídeo **(figs. 2.55-2.6x).**

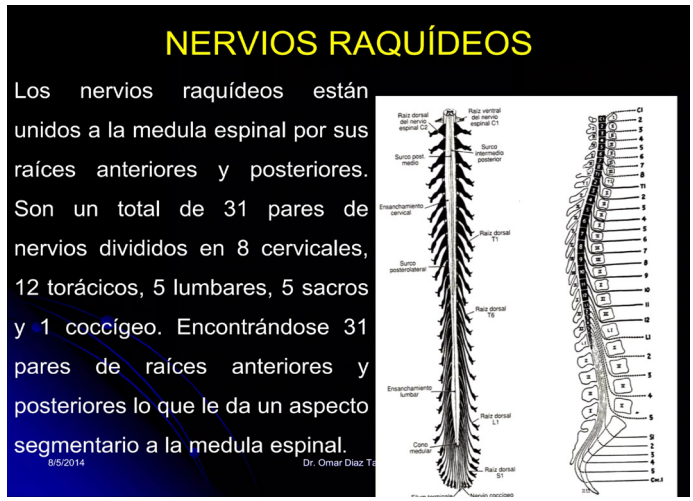


Fig. 2.55 Nervios raquídeos (slideshare).

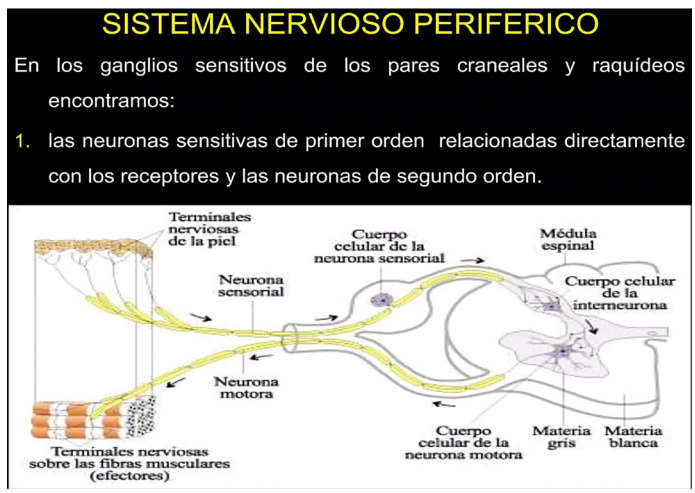


Fig. 2.56 Nervios raquídeos (slideshare).

Fig. 2.57 Nervios raquídeos: raíces anterior y posterior, ganglio raquídeo (slideplayer).

Fig. 2.58 Nervios raquídeos (slideplayer).

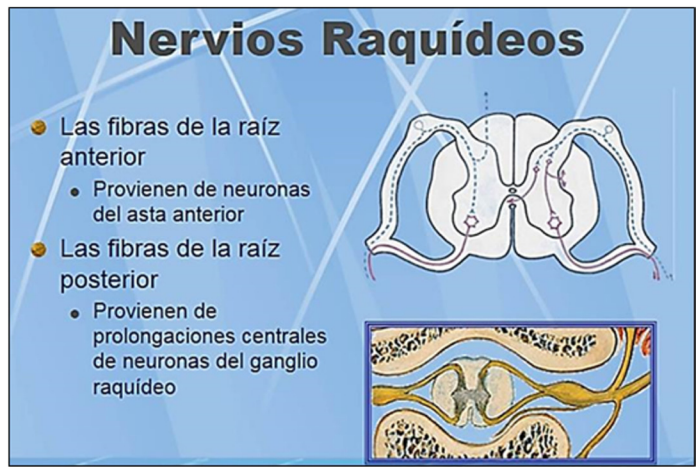


Fig. 2.59 Nervios raquídeos (slideplayer).

- Nervios craneales y nervios espinales (figs. 2.60-2.61).

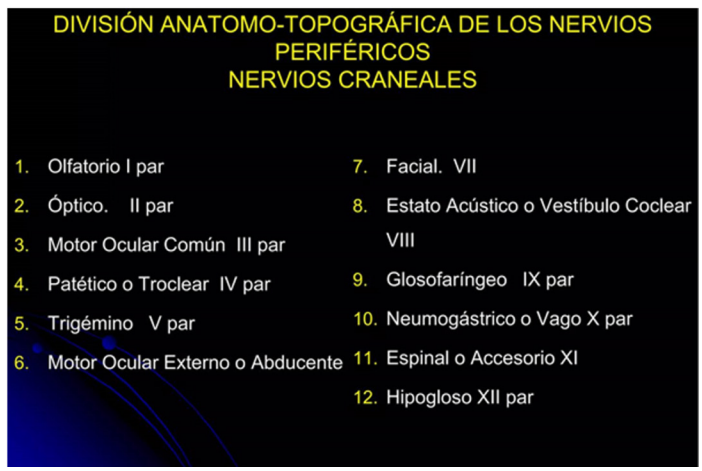


Fig. 2.60 Nervios craneales (slideshare).

Fig. 2.61 Nervios espinales (slideshare).

2.8 Sistema nervioso autónomo o vegetativo (SNA):

1. Sistema nervioso simpático o adrenérgico.

2. Sistema nervioso parasimpático o colinérgico.

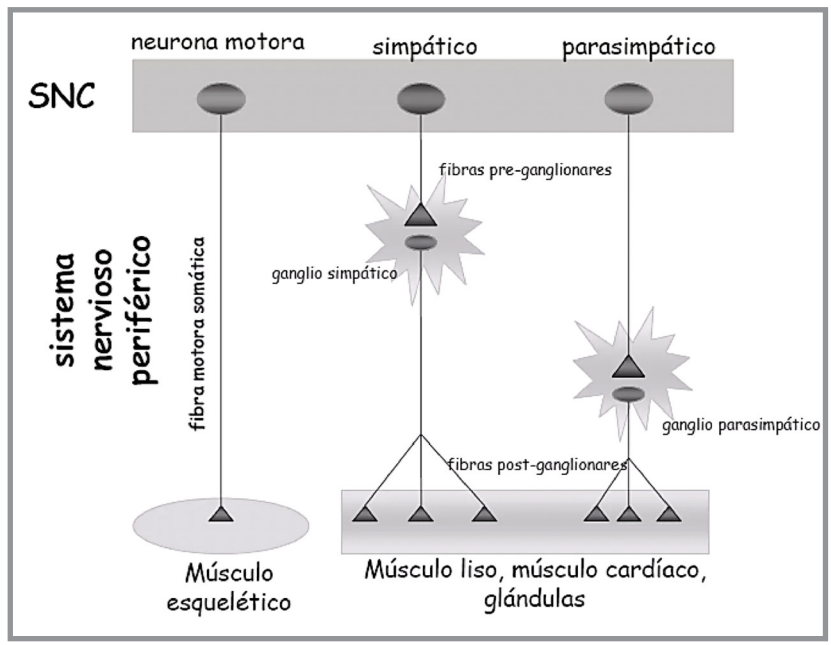


Fig. 2.62 Sistema nervioso periférico (slideshare).

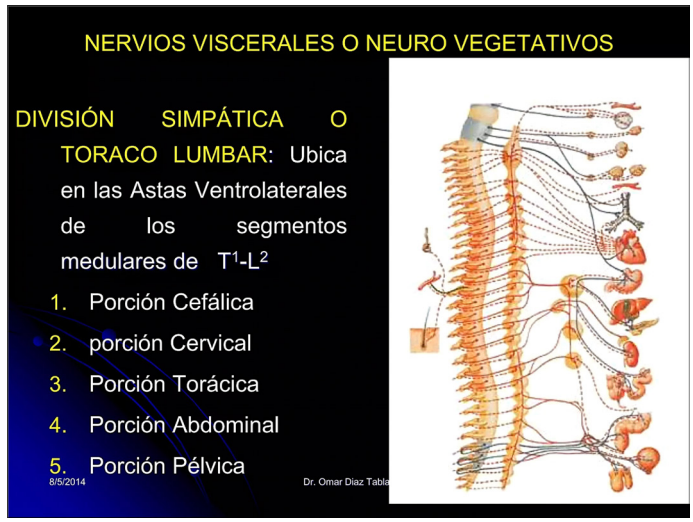


Fig. 2.63 Nervios viscerales o neurovegetativos (slideshare).

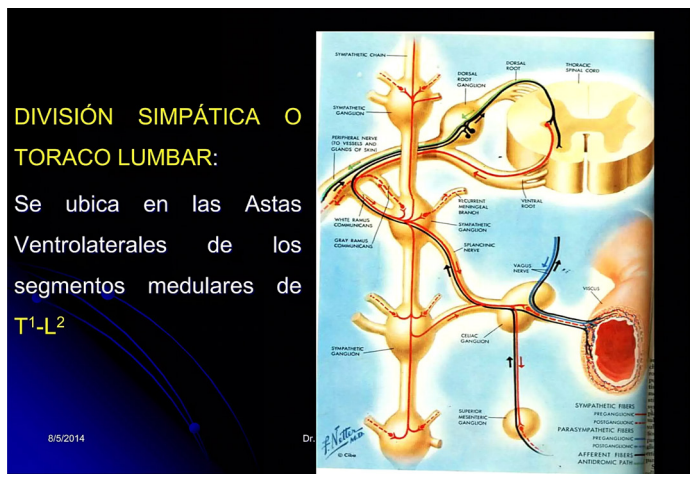


Fig. 2.64 División simpática o tóraco lumbar (slideshare).

Fig. 2.65 Nervios viscerales o neurovegetativos: porción sacra (slideshare).

Los nervios simpáticos y parasimpáticos eferentes son bipolares a diferencia de los nervios somáticos que son unipolares. La neurona preganglionar está mielinizada (conducción rápida) y la postganglionar no está mielinizada (conducción lenta).

En el sistema nervioso simpático (SNS) la fibra preganglionar es corta y la sinapsis con la neurona postganglionar se hace en los ganglios autónomos ubicados a nivel paravertebral.

En el sistema nervioso periférico (SNP) la fibra ganglionar es larga y la sinapsis se hace en un ganglio autónomo localizado a nivel distal o en la pared del órgano efector, y la fibra postganglionar es corta.

Los nervios simpáticos se originan en los segmentos T1 y L2 de la médula espinal y se dirigen a la cadena simpática paravertebral y luego a los tejidos periféricos. El soma de las fibras preganglionares se localiza en el cuerno intermedio-lateral espinal. Dichas fibras salen por el agujero de conjunción junto con las fibras motoras y forman las ramas comunicantes blancas mielinizadas, dirigiéndose hacia la cadena simpática paravertebral **(fig. 2.66).**

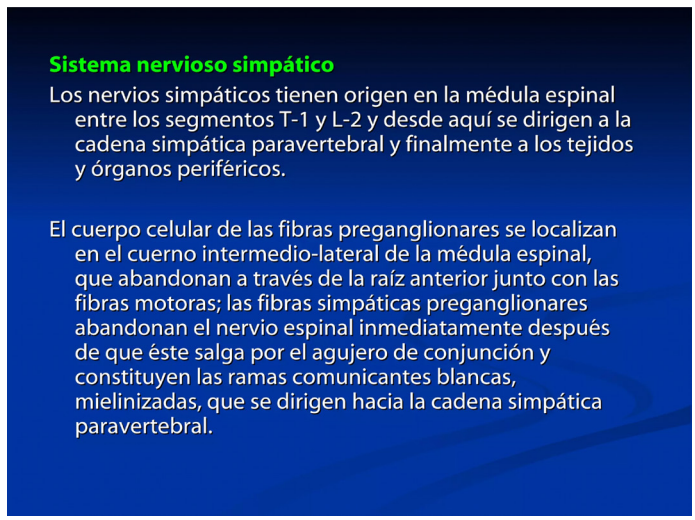


Fig. 2.66 Sistema nervioso simpático (slideshare).

Las fibras simpáticas siguen dos rutas:

a. Pueden hacer sinapsis con las neuronas postganglionares del ganglio simpático deligual nivel espinal.

b. Pueden dirigirse a otros niveles de la cadena.

c. Pueden recorrer la cadena simpática o salir sin hacer sinapsis llegando a los ganglios simpáticos distales en donde hacen sinapsis con la neurona postganglionar. Dichos ganglios son impares y se denominan ganglios colaterales: ganglio celíaco, mesentérico superior e inferior.

El cuerpo de la neurona postganglionar se ubica en los ganglios simpáticos y sus fibras se dirigen al órgano efector. Estas fibras simpáticas van con los nervios somáticos y se distribuyen en glándulas sudoríparas, vasos sanguíneos cutáneos y músculos.

Las fibras simpáticas originadas en T1 siguen la cadena simpática hacia la cabeza y las T2 van hacia al cuello. De T3 a T6 se dirigen al tórax, de T7 a T11 van al abdomen y T12 a L2 van a

extremidades inferiores. La cadena simpática cervical originan los ganglios cervicales superior, medio y cérvico-torácico (ganglio estrellado) que es la fusión del ganglio cervical inferior con el primer torácico. Inerva cara, cuello, extremidades superiores, corazón y pulmones. Respecto a las suprarrenales, las fibras preganglionares llegan a las células cromafines de la médula donde hacen sinapsis. Cada neurona preganglionar simpática puede hacer sinapsis con 20-30 neuronas postganglionares que se distribuyen en los órganos. Esta respuesta está aumentada por la liberación de adrenalina por la médula suprarrenal. Las fibras parasimpáticas se originan en el tronco encefálico (núcleos de III, VII, IX y X) y en la médula sacra (segundo y tercer nervio sacro). El vago (X) es responsable del 75% de la actividad parasimpática. Inerva corazón, pulmones, esófago, estómago, intestino delgado, mitad proximal del colon, hígado, vesícula biliar, páncreas y parte alta de uréteres. La neurona postganglionar se ubica en la pared de los órganos **(fig. 2.67).**

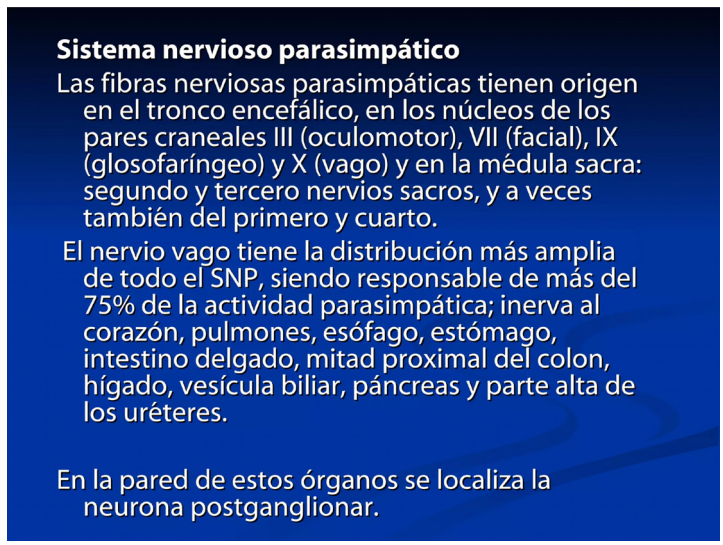


Fig. 2.67 Sistema nervioso parasimpático (slideshare).

Neurotransmisores: fibras simpáticas liberadoras de noradrenalina y fibras parasimpáticas liberadoras de acetilcolina. El estímulo excitatorio se trasmite a la hendidura sináptica mediante la liberación de neurotransmisores **(fig. 2.68).**

Fig. 2.68 Neurotransmisión del sistema nervioso autónomo (slideshare).

- **Sistema nervioso parasimpático (SNP):** craneal y sacro y sistema nervioso simpático (SNS): torácico y lumbar **(fig. 2.69).**

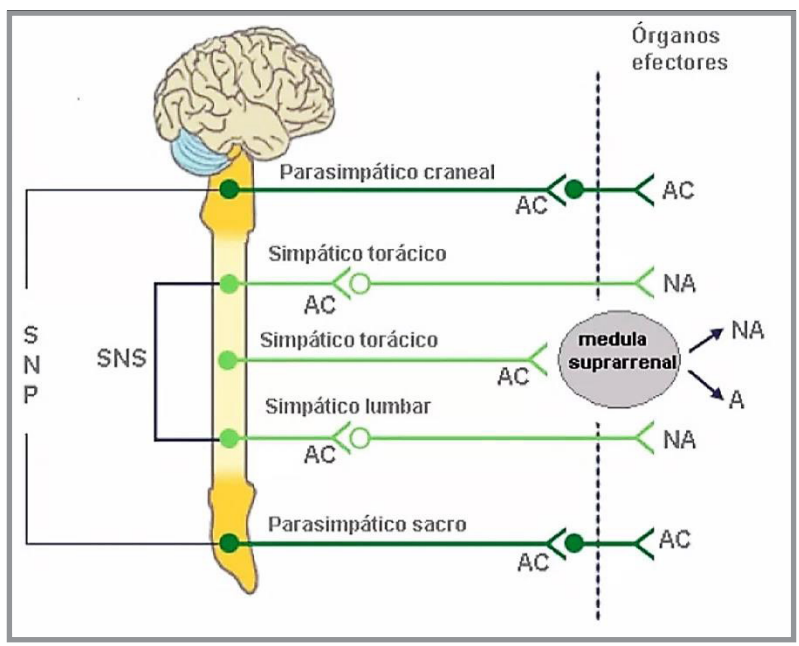


Fig. 2.69 SNP y SNS (slideshare).

La síntesis de acetilcolina se hace en la terminación presináptica por acetilación de la colina con acetil-coenzima A. La reacción es catalizada por la acetilcolinesterasa. Todas las neuronas preganglionares (simpáticas y parasimpáticas) son colinérgicas, mientras que las neuronas postganglionares simpáticas son adrenérgicas y secretan noradrenalina, excepto las que van a las glándulas sudoríparas que son colinérgicas. La síntesis de noradrenalina comienza en el axoplasma de las fibras adrenérgicas y termina en las vesículas de las terminaciones nerviosas. La dopamina se sintetiza en el axoplasma y es transportada hacia las vesículas del interior donde se formará noradrenalina.

El sistema nervioso entérico está formado por el plexo mientérico (plexo de Auerbach) y el plexo submucoso que se divide en tres plexos: plexo de Meissner, plexo de Henle y plexo intermedio. El plexo mientérico regula la actividad muscular, mientras que el plexo submucoso se involucra en las funciones mucosas. Las células enterocromafines gastrointestinales contienen el 95% de la serotonina corporal.

La dopamina es un neurotrasmisor adrenérgico porque es un precursor en la síntesis de noradrenalina y adrenalina, pero actúa sobre receptores diferentes.

Activación del sistema nervioso simpático: puede activarse de manera masiva en el caso del estrés. Hay aumento de la presión arterial, incremento del flujo sanguíneo muscular y del metabolismo.

Activación del sistema nervioso parasimpático: se relaciona con el descanso y genera ahorro de energía. Presenta bradicardia, broncoconstricción, miosis. Hay náuseas, vómitos, aumento del peristaltismo intestinal, enuresis y defecación.

Neuromediadores:

No peptidérgicos:

Acetilcolina.

Óxido nítrico.

Monoaminas:

Noradrenalina.

Adrenalina.

Dopamina.

Serotonina.

Histamina.

Aminoácidos.

Glutamato.

Aspartato.

Glicina.

Ácido gamma aminobutírico (GABA).

Taurina.

Péptidos.

Ubicados en tránsito gastrointestinal.

Bombesina.

Colecistoquinina.

Gastrina.

Glucagon.

Insulina.

Motilina.

Neurotensina.

Polipéptido pancreático.

Sustancia P.

Polipéptido intestinal vasoactivo.

Polipéptidos asociados al eje hipotálamo-hipofisario:

Hormonas liberadoras hipotalámicas.

Hormonas liberadoras de hormonas hipofisarias.

Vasopresina.

Somatostatina.

Oxitocina.

Propiomelanocortina.

Hormona estimuladora de melanocitos.

Otros péptidos.

Angiotensina.

Bradiquinina.

Péptido natriurético.

Factores de crecimiento del sistema nervioso.

Referencias.

- Cónsole GM. The pituitary gland: normal and pathologic morphology. EDULP y Red de Universidades Nacionales (REUN). Ed. UNLP, 2017. ISBN 978-987-4127-32-7. Link: http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/61267.
- Moore-Dalley. Anatomía con orientación clínica. Ed. Panamericana.
- Anatomía de Gray. Publicación de Harcourt Brace.

CAPÍTULO 3

HISTOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

3.1 Sistema nervioso central (SNC), periférico (SNP) y autónomo (SNA).

El **cuadro 3.1** muestra los tres tipos de sistema nervioso: **central** (SNC), **periférico** (SNP) y **autónomo** (SNA), con sus vesículas de origen, estructuras y cavidades.

<table>
<tr><td colspan="5">SISTEMA NERVIOSO</td></tr>
<tr><td rowspan="5">SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)</td><td>PROSENCÉFALO</td><td colspan="2">HEMISFERIOS CEREBRALES
PLEXOS COROIDEOS</td><td>VENTRÍCULOS LATERALES</td></tr>
<tr><td>DIENCÉFALO</td><td colspan="2">TÁLAMO. HIPOTÁLAMO
TALLO INFUNDIBULAR
NEUROHIPÓFISIS</td><td>TERCER VENTRÍCULO</td></tr>
<tr><td>MESENCÉFALO</td><td colspan="2">TUBÉRCULOS CUADRIGÉMINOS
PEDÚNCULOS CEREBRALES</td><td>ACUEDUCTO DE SILVIO</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ROMBENCÉFALO</td><td>METENCÉFALO</td><td>PROTUBERANCIA
CEREBELO</td><td rowspan="2">CUARTO VENTRÍCULO</td></tr>
<tr><td>MIELENCÉFALO</td><td>BULBO</td></tr>
<tr><td>SN PERIFÉRICO (SNP)</td><td colspan="4">GANGLIO NERVIOSOS. NERVIOS CRANEANOS Y RAQUÍDEOS
TERMINACIONES NERVIOSAS. ÓRGANOS SENSORIALES</td></tr>
<tr><td>SN AUTÓNOMO O VEGETATIVO (SNA)</td><td colspan="4">SIMPÁTICO - PARASIMPÁTICO
INERVAN MÚSCULO LISO, MIOCARDIO Y GLÁNDULAS</td></tr>
</table>

3.2 Tipos celulares del tejido nervioso.

En el **cuadro 3.2** se presentan los *tipos celulares* del tejido nervioso.

<table>
<tr><td colspan="3">TEJIDO NERVIOSO: TIPOS CELULARES</td></tr>
<tr><td colspan="3">NEURONAS</td></tr>
<tr><td rowspan="5">NEUROGLÍA</td><td colspan="2">MICROGLÍA → MICROGLIOCITO</td></tr>
<tr><td rowspan="3">MACROGLÍA</td><td>GLIOEPITELIO EPENDIMARIO</td></tr>
<tr><td>ASTROGLÍA → ASTROCITO</td></tr>
<tr><td>OLIGODENDROGLÍA → OLIGODENDROCITO</td></tr>
<tr><td colspan="2">CÉLULA DE SCHWANN</td></tr>
<tr><td colspan="2">CÉLULA SATÉLITE</td></tr>
</table>

El **cuadro 3.3** y la **figura 3.1** muestran los tipos celulares del sistema nervioso.

TIPOS CELULARES
1. NEURONAS: excitabilidad y conductividad.
2. NEUROGLÍAS:
A. MICROGLÍAS: MICROGLIOCITOS: fagocitosis e inmunidad.
B. MACROGLÍAS:
- ASTROCITOS PROTOPLASMÁTICOS: trofismo, barrera hematoencefálica.
- ASTROCITOS FIBROSOS: trofismo, barrera hematoencefálica.
- OLIGODENDROGLÍAS: OLIGODENDROCITOS: forman mielina en SNC.
3. GLIOEPITELIO EPENDIMARIO: cubre cavidades ventriculares - epéndimo.
4. CÉLULAS DE SCHWANN: fibras mielínicas y amielínicas en SNP.
5. CÉLULAS SATÉLITES: sostén.
* **Sustancia gris:** somas neuronales, axones amielínicos y neuroglías.
* **Sustancia blanca:** axones mielínicos y neuroglías.

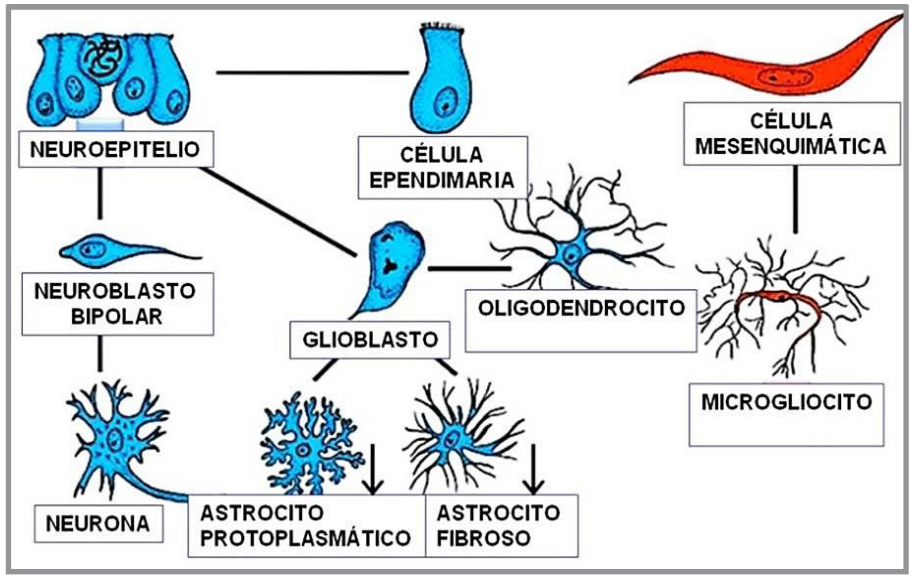


Fig. 3.1 Tipos celulares del sistema nervioso (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2017).

1. Neuronas: unidades estructurales y funcionales del tejido nervioso y están capacitadas para recibir estímulos (excitabilidad) y transmitirlos (conductibilidad). En el humano se calcula la existencia de **10.000 millones a 10 billones de neuronas.**

En el **cuadro 3.4** las neuronas se clasifican por sus prolongaciones.

- Sin axón-sin dendrita: células amacrinas de retina.

- Monopolar: neuronas del embrión.

- Seudomonopolar: neurona sensitiva de ganglios raquídeos.

- Bipolar: neurona sensorial del bulbo olfatorio.

- Multipolar: neurona motora.

TIPOS DE NEURONAS POR SUS PROLONGACIONES
NEURONAS: 10.000 millones a 10 billones! **Propiedades:** excitabilidad-conductividad.
Sin Ax- sin D: ej.: células amacrinas (retina) → prolongaciones: **neuritas.**
MONOPOLAR: ej.: neuronas del embrión: una prolongación.
SEUDOMONOPOLAR: ej.: neurona sensitiva: **Y** o **T (**ganglios raquídeos).
BIPOLAR: sensorial: ej.: bulbo olfatorio: 2 prolongaciones.
MULTIPOLAR: ej.: motora: con dendritas, cuerpo neuronal y axón.

La **figura 3.2** clasifica a las neuronas por su función: neuronas sensitivas, neuronas sensoriales, interneuronas, neuronas motoras y neuronas autónomas.

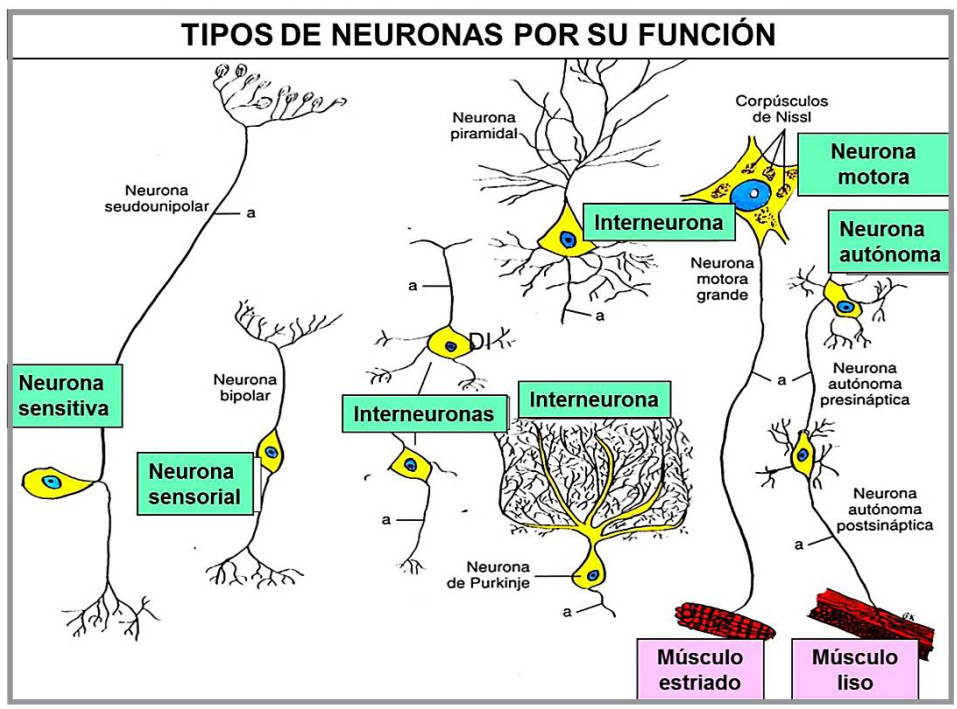


Fig. 3.2 Tipos de neuronas por su función (Ross, modificado).

La neurona motora típica tiene numerosas *dendritas* ramificadas, con *espinas* que aumentan la superficie de contacto y un *axón ú*nico. El *soma neuronal (pericarion)* aloja un *núcleo* grande y vesiculoso, con *nucléolo* marcado. El retículo endoplásmico rugoso (RER) forma la *sustancia*

de Nissl (microscopía óptica) que aparece en el soma neuronal y en las dendritas, con ausencia a nivel axonal. Además, presenta *neurofibrillas y neurotúbulos.*

En las **figs. 3.3 y 3.4** se presentan las *neuronas piramidales* con soma, dendrita apical, dendritas basales ramificadas, dendritas con espinas, neuronas gigantes de Betz y las *células no piramidales: células estrelladas, células horizontales de Cajal*, células fusiformes, neuroglías.

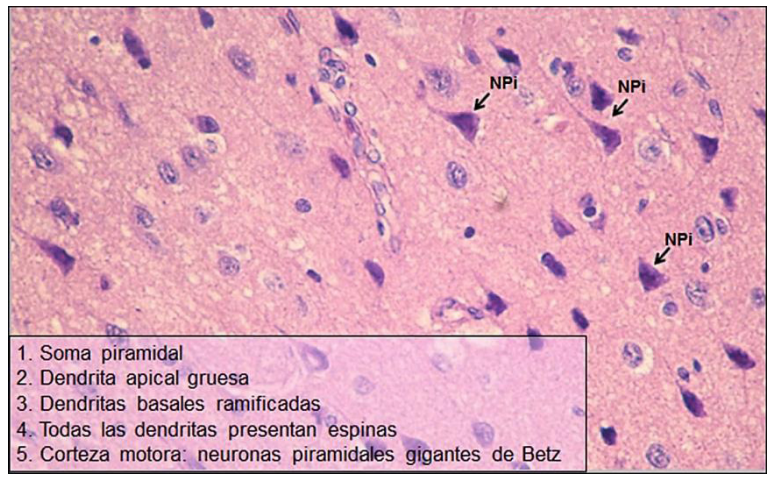


Fig. 3.3 Neuronas piramidales: NPi (Ross, modificado).

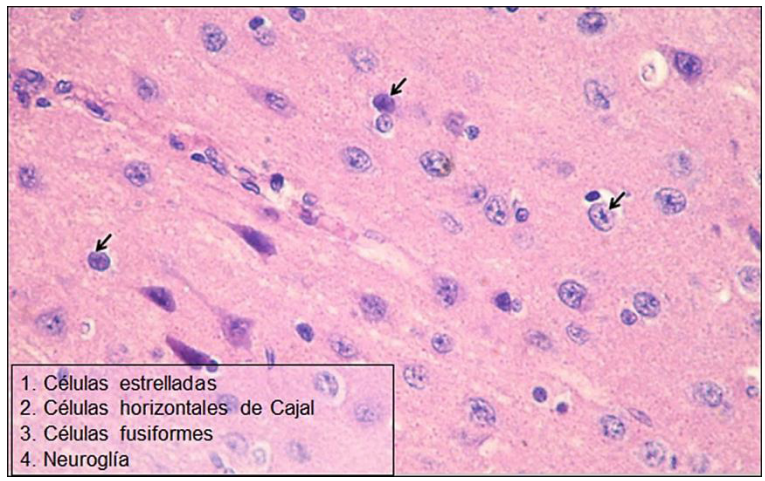


Fig. 3.4 Células no piramidales: NPi (Ross, modificado).

- **Sinapsis:** puntos de contacto interneuronales.

Componentes:

a. Botón presináptico: vesículas que liberan *neurotransmisores.*

b. Membrana presináptica.

c. Hendidura sináptica: entre las dos membranas.

d. Membrana postsináptica: con reciclaje de vesículas.

Tipos de sinapsis (figs. 3.5-3.6).

- Axo-somática.

- Axo-dendrítica.

- Axo-axónica.

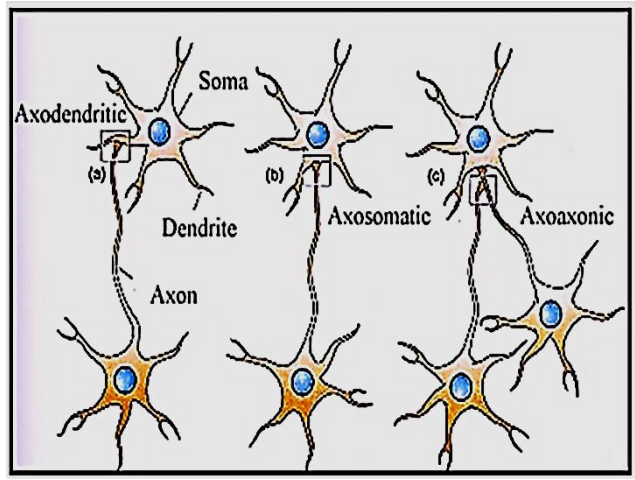


Fig. 3.5 Tipos de sinapsis: a. Axo-dendrítica; b. Axo-somática; c. Axo-axónica.

a. Eléctrica: poco frecuentes en mamíferos. La actividad eléctrica se trasmite mediante uniones comunicantes y la trasmisión es muy rápida ya que no hay retardo sináptico

b. Química: son las más frecuentes. El impulso nervioso es trasmitido mediante mensajeros químicos denominados *neurotransmisores.* El mensaje eléctrico se transforma en mensaje químico. La transmisión es más lenta ya que hay retardo sináptico.

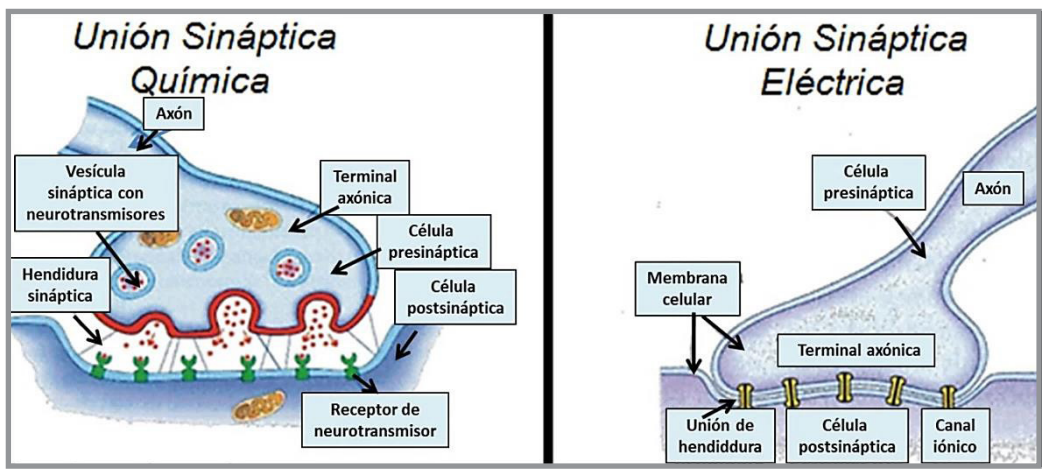


Fig. 3.6 Sinapsis eléctrica y química (Google sites).

- Neurotransmisores (fig. 3.7).

Principales neurotransmisores: serotonina, dopamina, endorfina, adrenalina, noradrenalina, glutamato, **ácido** gammabutírico (GABA), acetilcolina.

- Acetilcolina: es secretada por neuronas por las grandes células piramidales de la corteza motora, algunas neuronas de los núcleos de la base, motoneuronas que inervan los músculos esqueléticos, neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo (SNA), neuronas postganglionares del sistema nervioso periférico y algunas neuronas postganglionares del sistema nervioso simpático. En general tiene un efecto excitador, pero tiene efectos inhibidores sobre algunas terminaciones nerviosas parasimpáticas periféricas: inhibición del corazón por el nervio vago. Produce el sueño REM, activa la corteza cerebral facilitando el aprendizaje, controla los ritmos electrofisiológicos del hipocampo de determinados tipos de memoria, estimula a los músculos. Se encuentra en las neuronas sensoriales y en el sistema autónomo parasimpático.

- Noradrelina y adrenalina: la noradrenalina está presente en la mayoría de las terminaciones postganglionares del simpático. Se acumula y guarda en los botones sinápticos de las neuronas que la segregan, en vesículas características que tienen un núcleo denso (vesículas granulares). Biosíntesis y liberación: las principales catecolaminas que se encuentran en el organismo (noradrenalina, adrenalina y dopamina) se forman por hidroxilación y descarboxilación del aminoácido tirosina. Parte de la tirosina se forma a partir de la fenilalanina, pero la mayor parte es de origen dietético. La fenilalanina hidroxilasa se encuentra principalmente en el hígado. La tirosina se transporta hacia el interior de las neuronas secretoras de catecolaminas y hacia las células de la médula suprarrenal por mecanismo de concentración. Son secretadaspor muchas neuronas cuyos somas celulares están situados en el tronco encefálico y el hipotálamo. Concretamente, las neuronas secretoras de norepinefrina que se encuentran en el locus cereleus de la protuberancia envían fibras nerviosas a extensas zonas del encéfalo y ayudan a regular el humor y la actividad global de la mente, aumentando, por ejemplo, el estado de alerta. La mayoría de las neuronas postganglionares también secretan noradrenalina del sistema nervioso simpático, excitando a unos órganos e inhibiendo a otros.

- Dopamina: en relación a atención, concentración, memoria a corto plazo, funciones motrices, emociones, placer. Los bajos niveles producen depresión.

- Noradrenalina: controla sueño-vigilia, disminuye conducta agresiva, incrementa memoria y aprendizaje

- Serotonina: regula el estado de ánimo, controla ingesta, regula vigilia-sueño REM, regula agresividad, desciende en la depresión y aumenta en el síndrome obsesivo-compulsivo.

NEUROTRANSMISOR	CLASIFICACION	DONDE SE ENCUENTRA
Serotonina	Amina	Varias regiones del Sist. Nervioso Central (SNC)
Dopamina	Amina	Encéfalo y el en Sist. Nervioso Autónomo (SNA)
Endorfina	Péptido	Varias regiones del SNC, retina y tracto intestinal
Adrenalina	Amina	Área del SNC y división simpática del SNA
Noradrenalina	Amina	Área del SNC y división simpática del SNA
Glutamato	Aminoácido	SNC
GABA	Aminoácido	Encéfalo
Acetilcolina	Éster	Sinapsis con músculos y glándulas, y diversas parte del SNC

Fig. 3.7 Neurotransmisores (Google sites).

2. Neuroglías. Son abundantes en el SNC y tienen funciones de *sostén, barrera hemato-encefálica y trofismo neuronal.*

a. Macroglías: astrocitos fibrosos y protoplasmáticos.

- **Astrocitos fibrosos (AF) (fig. 3.8).** Tienen *prolongaciones finas y largas* y se hallan en la *sustancia blanca.* También presentan *pies vasculares* que relacionan a las neuronas con los vasos sanguíneos. Se inmunomarcan con la *proteína gliofibrilar ácida.* Funciones: *trofismo neuronal* y *barrera hematoencefálica.*

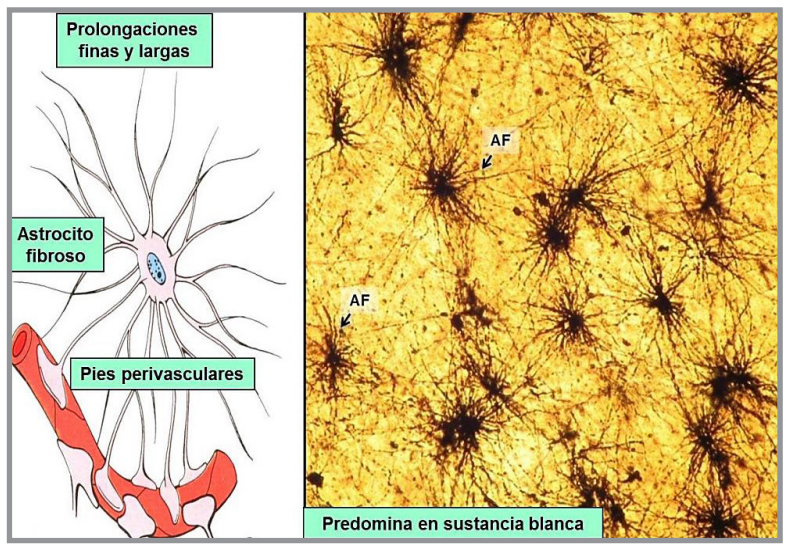


Fig. 3.8 Astrocitos fibrosos (cerebelo) (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

- **Astrocitos protoplasmáticos (APr) (fig. 3.9).** Tienen *prolongaciones cortas y numerosas* y se hallan en la *sustancia gris.* Forman *pies vasculares* que conectan con los vasos sanguíneos y *pies perineurales* que conectan con axones.

Se inmunomarcan con la *proteína gliofibrilar ácida.* Funciones: *trofismo neuronal* y *barrera hematoencefálica.*

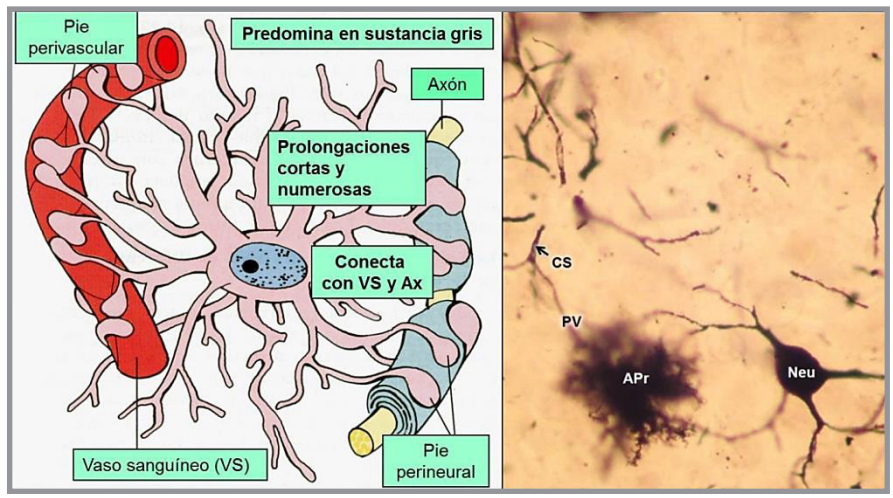


Fig. 3.9 Astrocitos protoplasmáticos (cerebro) (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

b. Microglías → microgliocitos. Son pequeños y sus prolongaciones se dividen en dos y se desprenden en ángulo recto. Se inmunomarcan con *lectina.* Tienen origen mesodérmico (médula ósea: CFUGM) y cumplen funciones de *fagocitosis e inmunidad* **(fig. 3.10).**

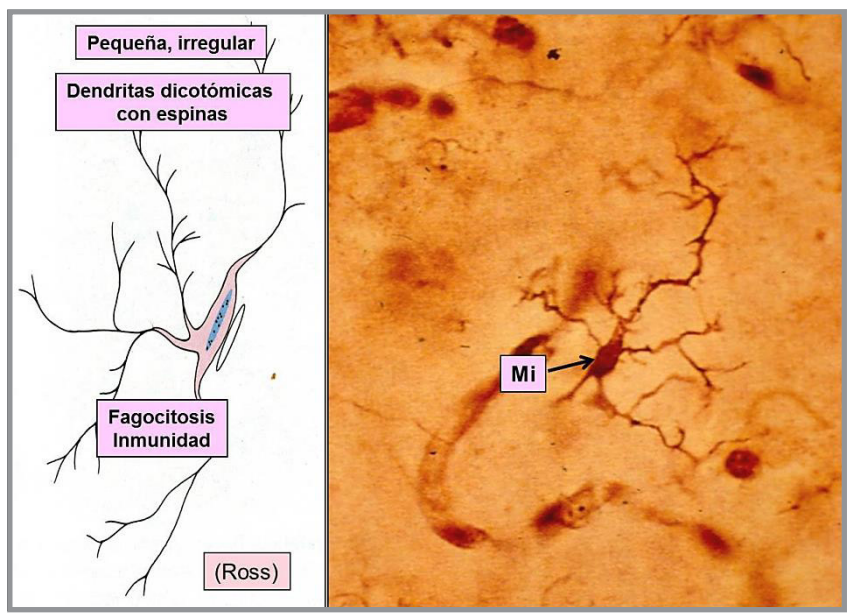


Fig. 3.10 Microgliocito (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

Mi: pequeños con núcleos alargados y escasas ramificaciones que salen en ángulo recto. También se observan *núcleos* grandes y vesiculosos que corresponden a *neuronas.*

c. Oligodendroglías → oligodendrocitos (fig. 3.11). Células de soma pequeño con escasas prolongaciones que terminan en los axones y forman la *mielina del SNC.*

Se inmunomarcan con la *proteína básica de mielina.*

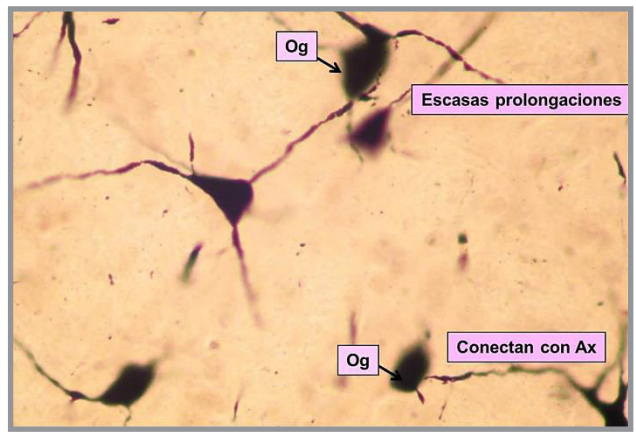


Fig. 3.11 Oligodendrocitos (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

Og: pequeños con escasas prolongaciones que se relacionan con *neuronas* para formar las vainas de mielina a los axones del SNC. La *neurona* central tiene forma piramidal y hace *sinapsis* con otra *neurona.*

- **Glioepitelio ependimario.** Es un *epitelio simple cilíndrico ciliado (ependimocitos)* que reviste las cavidades del SNC y comunica el tejido nervioso con el compartimiento ventricular-ependimario (líquido céfalo raquídeo: LCR). Los *tanicitos* son ependimocitos con prolongaciones basales largas comunican neuronas con vasos sanguíneos internos **(fig. 3.12).**

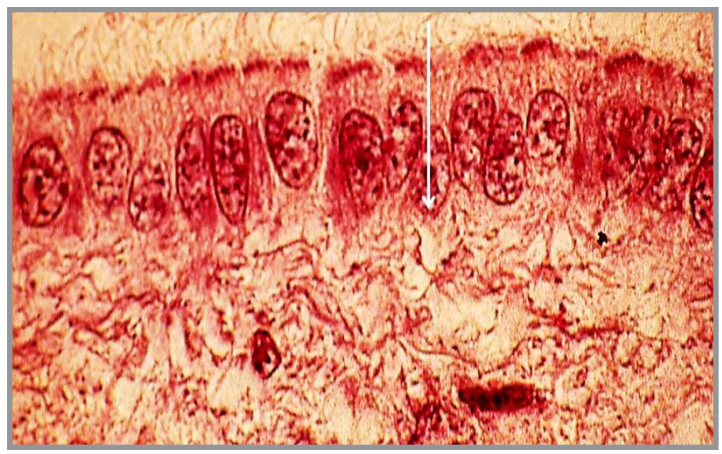


Fig. 3.12 Glioepitelio ependimario (médula espinal)

(Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

- **Células de Schwann.** Producen *fibras nerviosas mielínicas y amielínicas en el* **SNP.**

- **Células satélites.** Son *células de sostén.* La **fig. 3.13** muestra células satélites en un ganglio nervioso. Se ven cuerpos neuronales y núcleos de las células satélites periféricos.

3.3 Ganglios nerviosos.

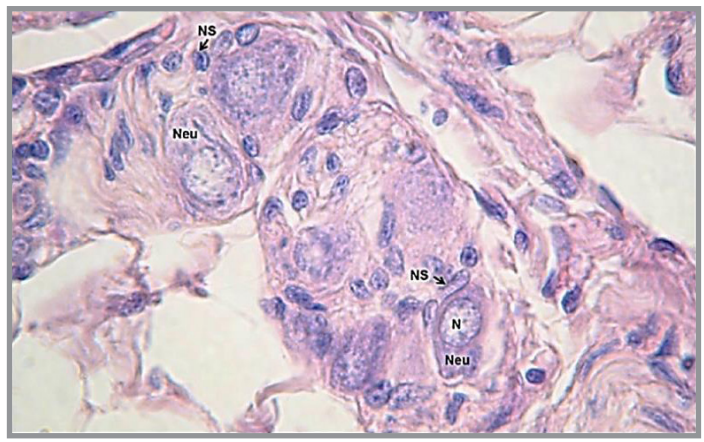


Fig. 3.13 Ganglio nervioso: células satélites. H-E 900x.

(Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

Se observan *neuronas* (Neu) multipolares con somas grandes, *núcleos* (N) vesiculosos y sustancia de Nissl basófila. En la periferia de los cuerpos neuronales se ven los *núcleos de las células satélites* (NS).

3.4 Barrera hematoencefálica (fig. 3.14).

Controla de modo selectivo y bidireccional el paso de moléculas entre la sangre y sistema nervioso. Está formada por:

1. Pies perivasculares de astrocitos.

2. Membrana basal endotelial.

3. Zónulas ocludens de células endoteliales.

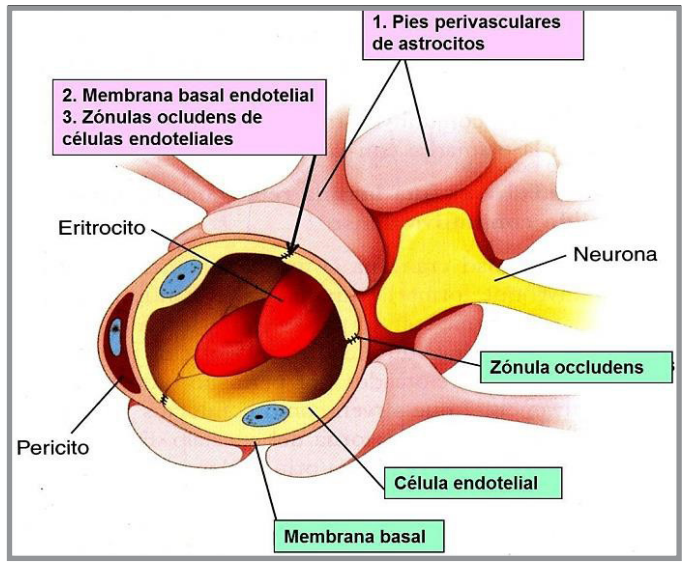


Fig. 3.14 Barrera hematoencefálica (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2017).

3.5 Hipófisis (pituitaria) (figs. 3.15 a 3.22).

La glándula está ubicada en la zona central de la base del cerebro en una concavidad del hueso esfenoides denominada **silla turca.** Está revestida por la duramadre que le forma una cápsula en la porción intraselar y una cubierta superior o **diafragma selar** por donde transcurre el **tallo infundibular** que la une al cerebro.

Mide aprox. 13 mm en sentido transversal, 9 mm en su diametro ántero-posterior y 6-9 mm de alto. Pesa 500 a 900 mg, con incremento en los períodos de gestación/lactancia y en estados patológicos: hiperplasia/tumores.

Estroma: *conectivo reticular y sinusoides* con láminas basales.

Parénquima:

1. *Pars distalis: cordones celulares* y amplios *capilares sinusoides.*

A. *Células cromófilas* (50%):

***Acidófilas* (35%):** lactotropas *(prolactina: PRL)* y somatotropas *(hormona de crecimiento: GH).*

***Basófilas* (15%):** corticotropas *(adrenocorticotrofina: ACTH),* gonadotropas *(hormona luteinizante: LH y hormona folículo-estimulante: FSH)* y tirotropas *(tirotrofina: TSH).*

B. Célilas comófobas (50%): células involutivas y folículo-estelares (FE).

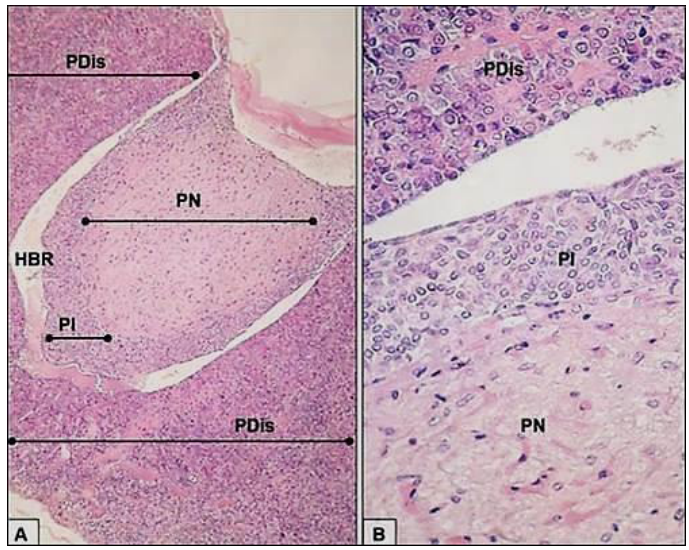


Fig. 3.15 Hipófisis. PDis: pars distalis; PN: pars neural; PI: pars intermedia; HBR: hendidura bolsa de Rathke (H-E). (Cónsole GM. Glándula hipófisis: morfología normal y patológica).

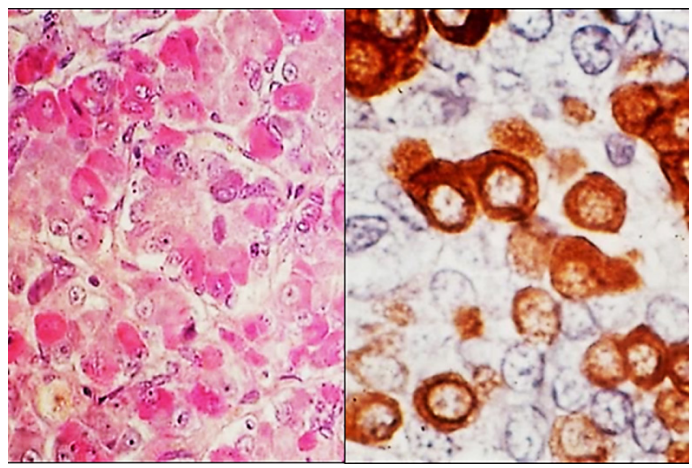


Fig. 3.16 ***Pars distalis. Células*** **somatotropas: acidófilas** (H-E) y EnVision peroxidasa, anti-GH) (Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

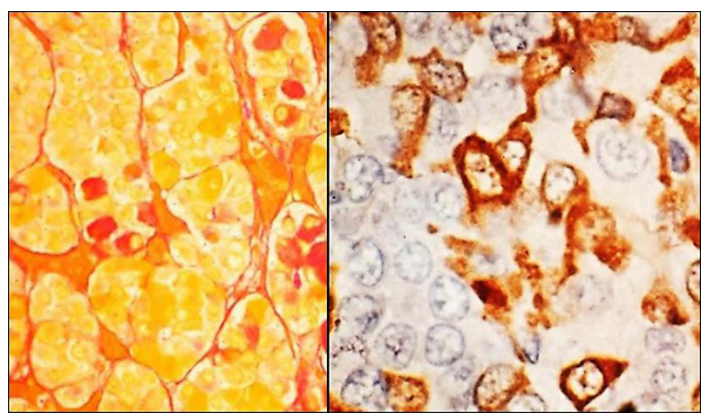


Fig. 3.17 Células lactotropas orangiófilas (PAS-Orange) y EnVision peroxidasa, anti-PRL) (Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

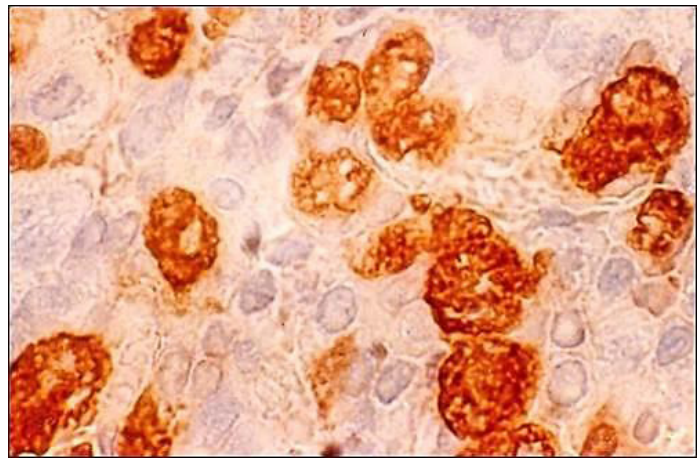


Fig. 3.18 *Células* FSH (EnVision peroxidasa, anti-FSH)

(Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

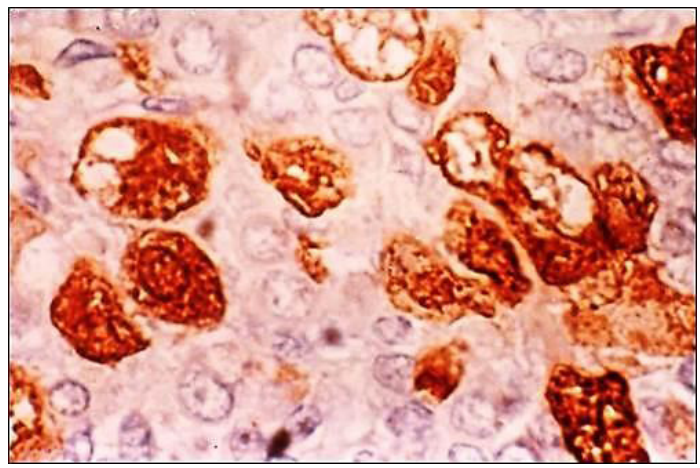


Fig. 3.19 *Células* LH (EnVision peroxidasa, anti-LH)

(Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

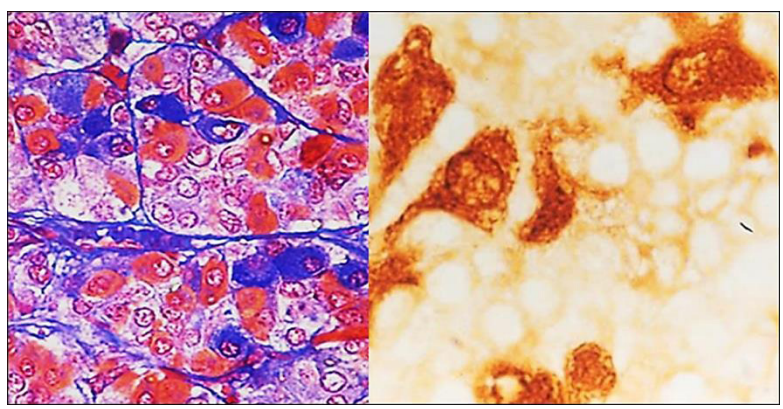


Fig. 3.20 Células tirotropas (tetracrómico de Herlant: azul intenso) y (EnVision peroxidasa, anti-TSH

(Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

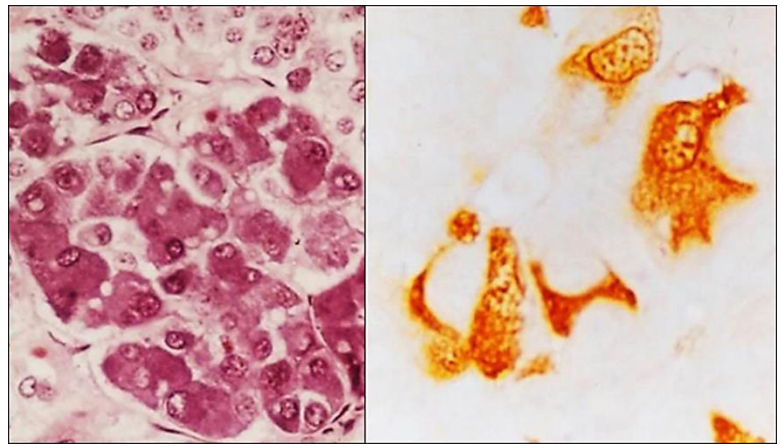


Fig. 3.21 Células corticotropas positivas (hematoxilina plúmbica) y ACTH positivas. (EnVision peroxidasa, anti-ACTH).

(Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

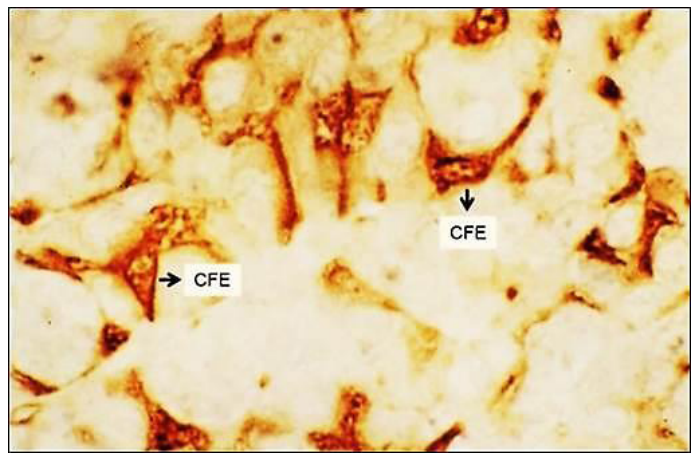


Fig. 3.22 Células folículo-estelares (CFE), S100+ (EnVision peroxidasa, anti-S100).

(Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

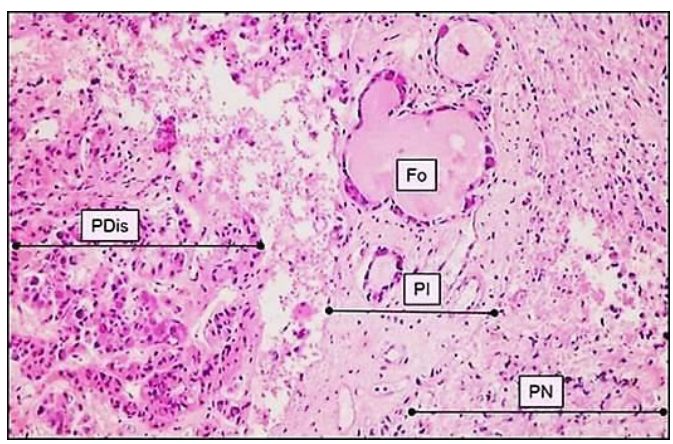


Fig. 3.23 *Pars intermedia* (PI). *Pars nervosa* (PN). *Pars distalis* (PDis). Fo (folículo) (H-E).

(Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

1. Pars intermedia: células epiteliales cromófobas y células basófilas. Quistes. Secreta hormona estimulante de melanocitos (MSH).

2. Pars tuberalis: células gonadotropas y, en menor número, corticotropas, tirotropas y celulas FE. Quistes.

3. Pars nervosa: pituicitos, células gliales y axones.

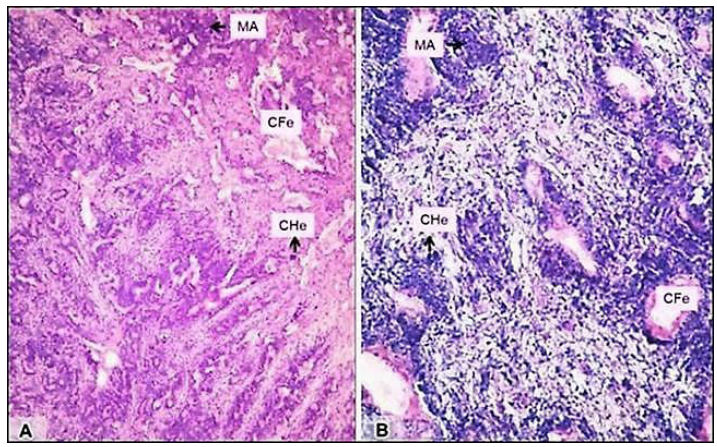


Fig. 3.24 Neurohipófisis: Che: cuerpos de Hering; CFe: capilares fenestrados

(Cónsole GM. Glándula hipofisis: morfología normal y patológica, 2017).

3.6 Epífisis (pineal).

Está ubicada en el centro del cerebro, por encima de los colículos superiores. En humanos regula los *ciclos circadianos* (de 24 hs) y en animales la *estacionalidad reproductiva.*

Estroma: *lóbulos* incompletos y finos *tabiques.* ***Parénquima:*** *pinealocitos* (melatonina) y *células gliales.*

3.7 Cerebro: corteza cerebral (figs. 3.25 a 3.32).

Está formado por *dos hemisferios unidos por comisuras.* ***Corteza: sustancia gris*** formada por los *somas neuronales.* ***Sustancia blanca*** con *axones*, en cuyo seno hay *núcleos de sustancia gris* con *somas neuronales.*

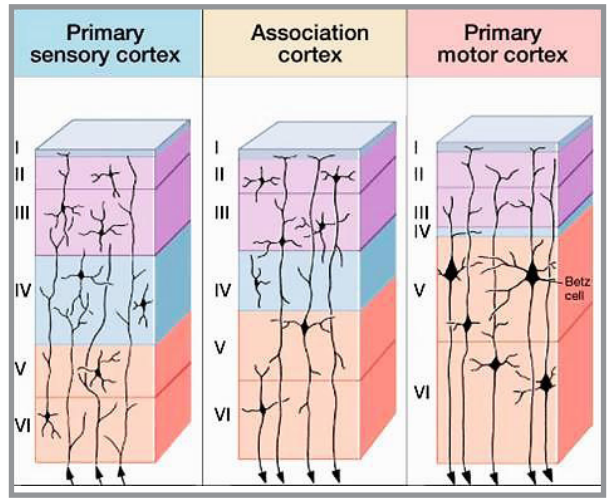


Fig. 3.25 Neuronas de la corteza cerebral.

- ***Isocorteza:*** regiones corticales filogenéticamente más nuevas. En humanos constituye el 95% de la corteza cerebral y presenta 6 capas. Tiene 85% de neuronas piramidales y 15% de neuronas no piramidales (estrelladas, granulares, en cesto, fusiformes).

- ***Alocorteza:*** de estructura diversa y no tiene 6 capas. Es la filogenéticamente más antigua.

A. Capa molecular (fig. 3.26):

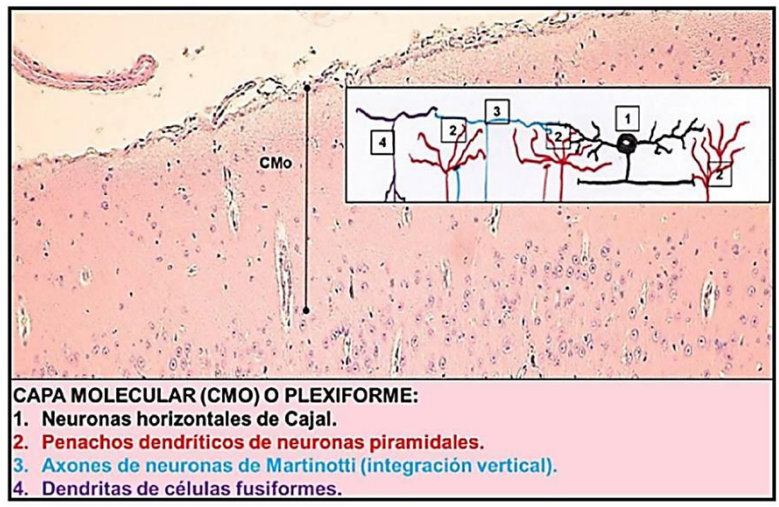


Fig. 3.26 Capa molecular o plexiforme (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

B. Granulosa externa (fig. 3.27):

1. Células estrelladas.

2. Neuronas de integración horizontal.

3. Pocas neuronas piramidales pequeñas.

4. Cruzan dendritas y axones.

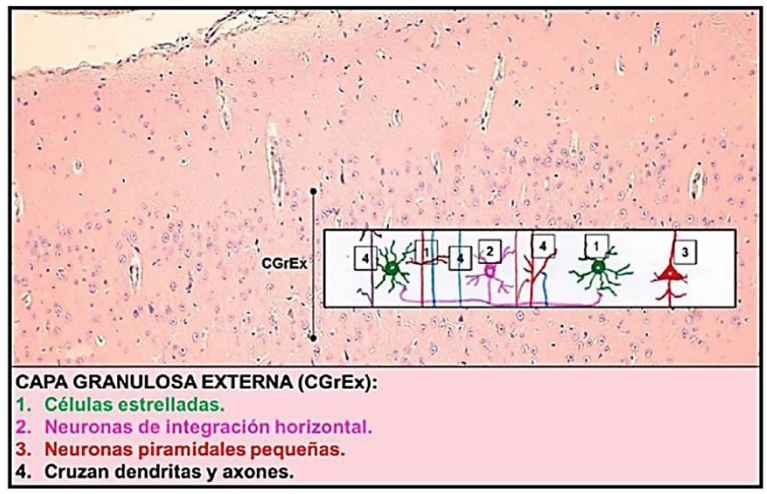


Fig. 3.27 Capa granulosa externa (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

C. Piramidal externa (fig. 3.28):

1. Neuronas piramidales chicas (Golgi II: axón corto) y medianas.

2. Axones y dendritas de asociación.

3. Pocas células estrelladas.

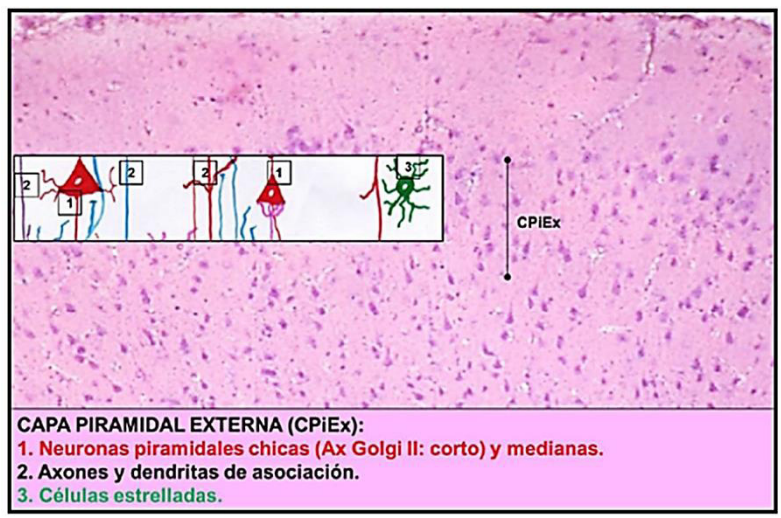


Fig. 3.28 Capa piramidal externa (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

D. Granulosa interna (fig. 3.29):

1. Neuronas de integración vertical.

2. Neuronas de integración horizontal (axones ascendentes).

3. Axones horizontales de conexión.

4. Cruzan dendritas y axones.

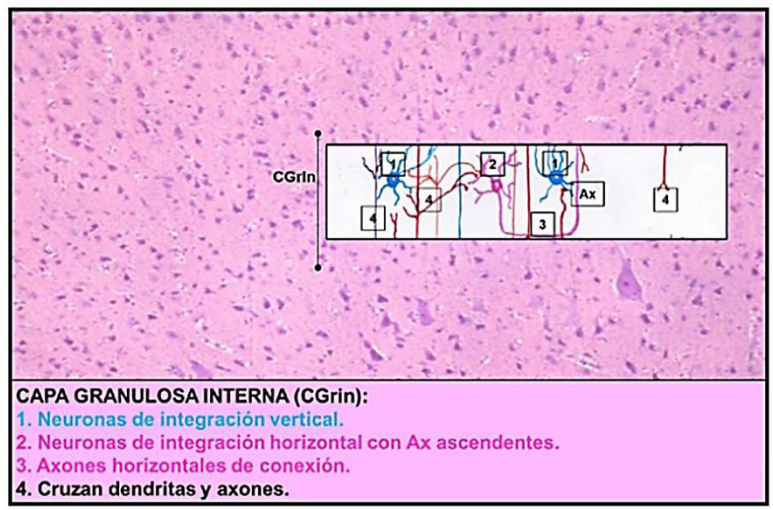


Fig. 3.29 Capa granulosa interna (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

E. Piramidal interna (fig. 3.30):

1. Neuronas piramidales medianas/grandes (axón largo: Golgi tipo I): giganto-piramidal.

2. Escasas células estrelladas.

3. Cruzan dendritas y axones.

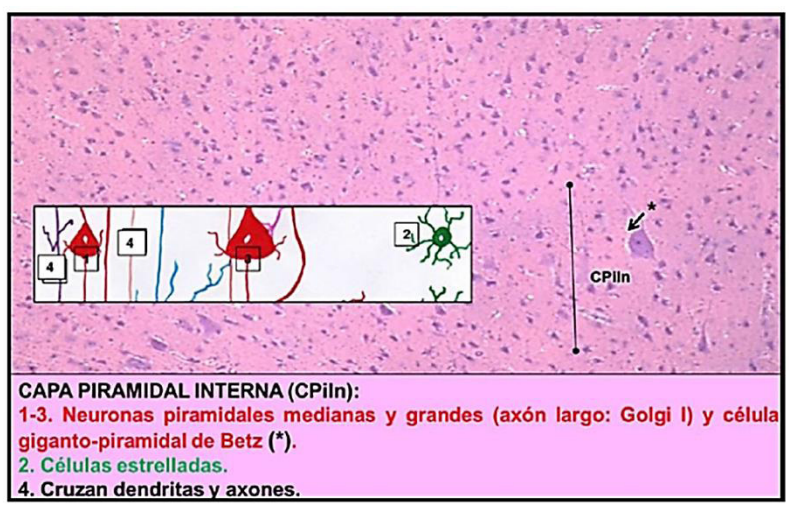


Fig. 3.30 Capa piramidal interna (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

F. Polimorfa o fusiforme (fig. 3.31):

1. Células fusiformes: dendrita ascendente-axón descendente.

2. Neuronas de Martinotti (integración vertical): axón ascendente.

3. Neuronas piramidales pequeñas.

4. Pocas células estrelladas.

5. Cruzan axones varios: **A** → ***tálamo y B*** → corteza.

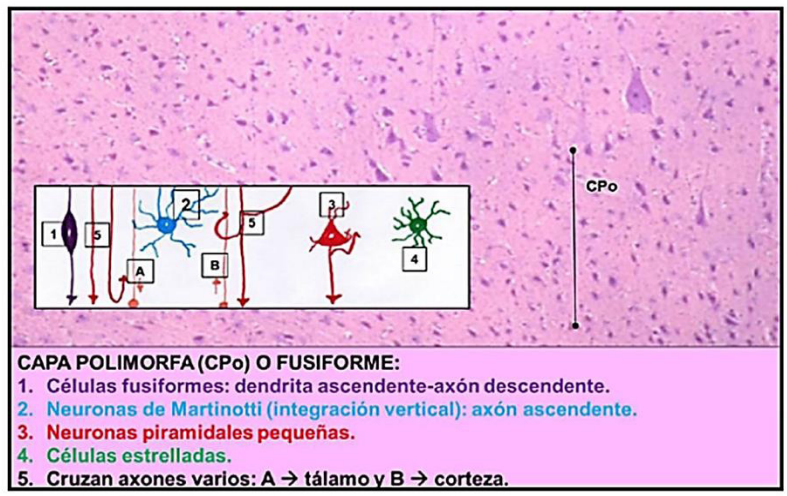


Fig. 3.31 Capa polimorfa o fusiforme (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

Esquema de integración (fig. 3.32):

- Capa molecular.

- Capa granulosa externa.

- Capa piramidal externa.

- Capa granulosa interna.

- Capa piramidal interna.

- Capa polimorfa.

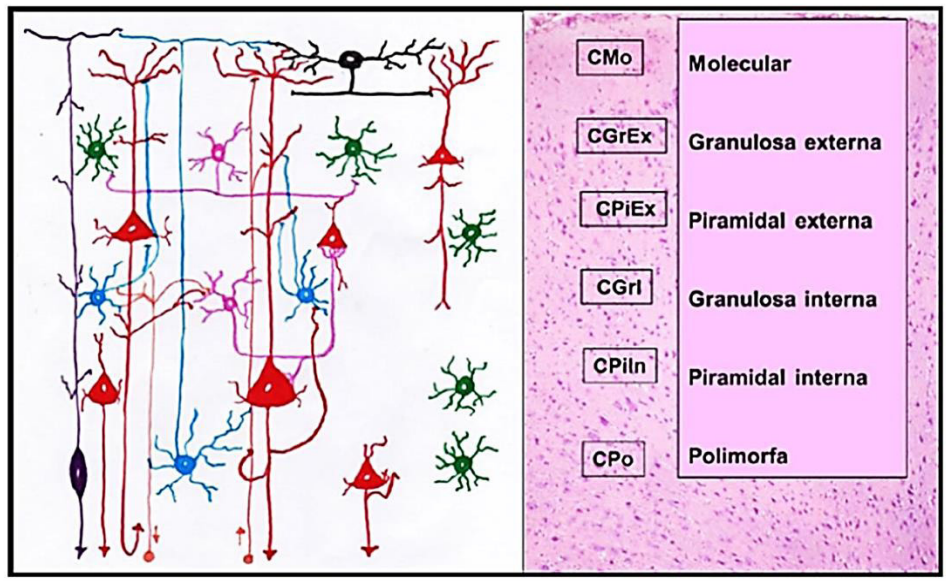


Fig. 3.32 Esquema de integración (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

Los **plexos coroideos (PC)** forman líquido cefaloraquideo (LCR) que se reabsorbe en las *vellosidades aracnoideas* **(fig. 3.33).**

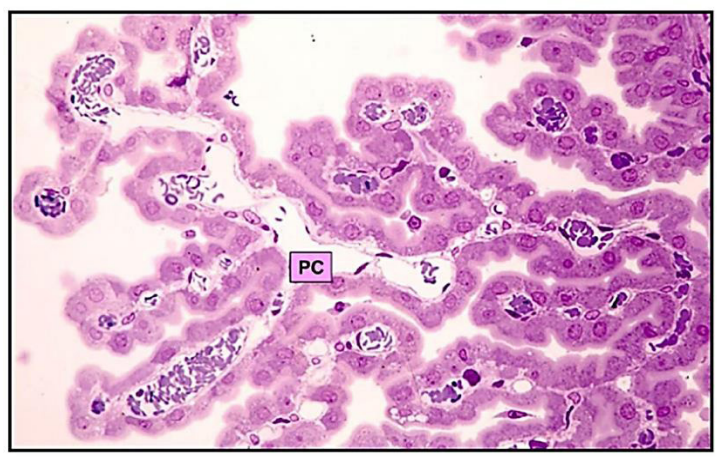


Fig. 3.33 Plexos coroideos (PC) (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

3.8 Cerebelo.

Presenta *laminillas* y *surcos* que delimitan *lóbulos* y *lobulillos.*

- Corteza: sustancia gris.
- Sustancia blanca: central.
- Núcleos grises centrales **(fig. 3.34).**

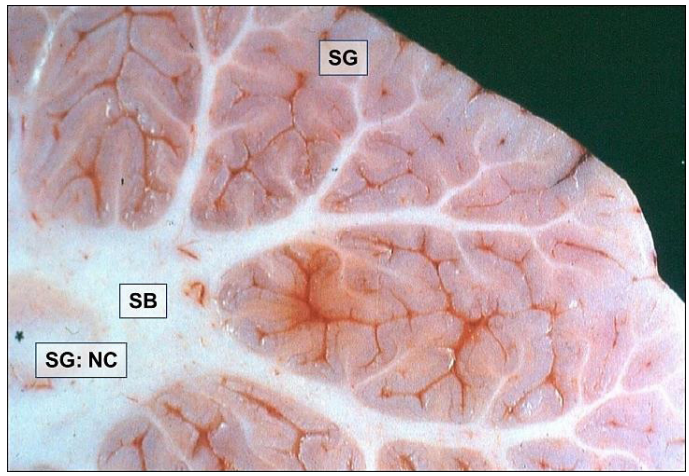


Fig. 3.34 Cerebelo. Surcos (Sur) y laminillas (Lam). Sustancia gris (SG): corteza y sustancia blanca (SB) central (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

Regiones cerebelosas (fig. 3.35).

1. Vestíbulo-cerebelo: lóbulo floculonodular → equilibrio.

2. Espino-cerebelo: vermis: vias espino-cerebelosas → tensión muscular, postura.

3. Cerebro-cerebelo: hemisferios cerebelosos: Núcleos del puente → corteza motora cerebral → coordinación de movimientos y motricidad fina.

4. Otros centros: memoria, aprendizaje, lenguaje, emociones.

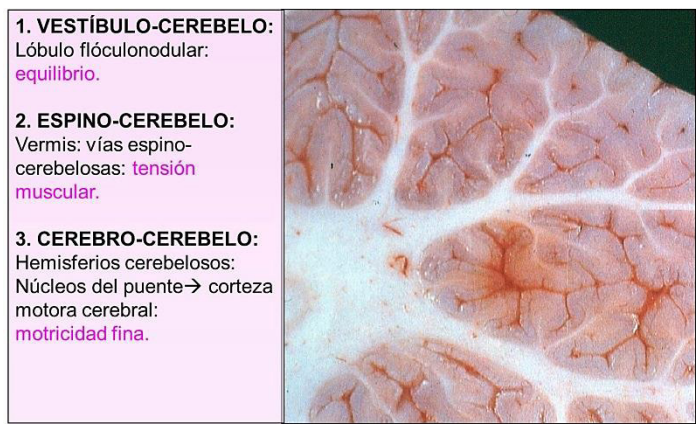


Fig. 3.35 Regiones cerebelosas (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

- **Corteza cerebelosa:** *sustancia gris:* con *somas neuronales.*

- **Sustancia blanca:** *axones y neuroglias.*

- **Núcleos grises:**

- *Dentado.*

- *Del techo.*

- *Emboliforme.*

-*Globoso.*

Presentan somas neuronales que reciben impulsos excitatorios del sistema motor que llegan a través de la sustancia blanca mediante las *fibras trepadoras y musgosas* **(fig. 3.36).**

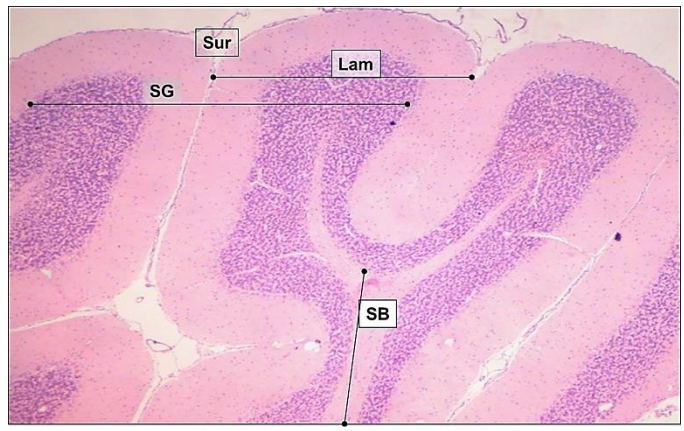


Fig. 3.36 Corteza cerebelosa. Surco (Sur); laminilla (Lam); sustancia gris (SG); sustancia blanca (SB) (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

- Capas de la corteza cerebelosa: molecular, células de Purkinje, granulosa (figs. 3.37).

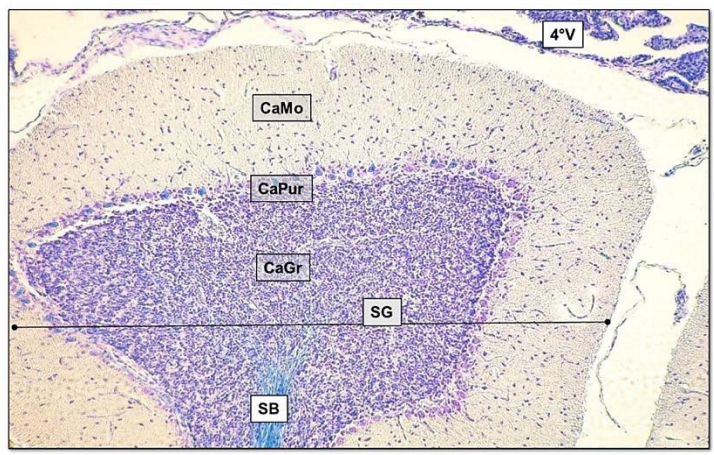


Fig. 3.37 *Sustancia gris* (SG): *capas molecular* (CaMo), de *Purkinje* (CaPur) y *granulosa* (CaCG). Azul luxol 400x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016). Área central de *sustancia blanca* (SB) y *cuarto ventrículo* (4V) con los *plexos coroideos* (PC).

A. Capa molecular: (fig. 3.38).

La capa molecular presenta:

1. Células estrelladas.

2. Células en cesto (somas).

3. Dendritas de células de Purkinje.

4. Fibras trepadoras.

5. Fibras horizontales.

6. Astrocitos de Bergmann.

7. Oligodendrocitos.

8. Microgliocitos.

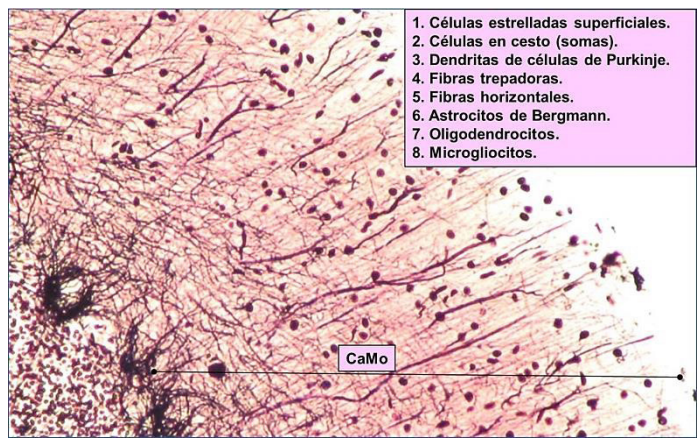


Fig. 3.38 Capa molecular (CaMo): *ramificaciones dendríticas* de ***células de Purkinje*** que discurren por la capa molecular (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

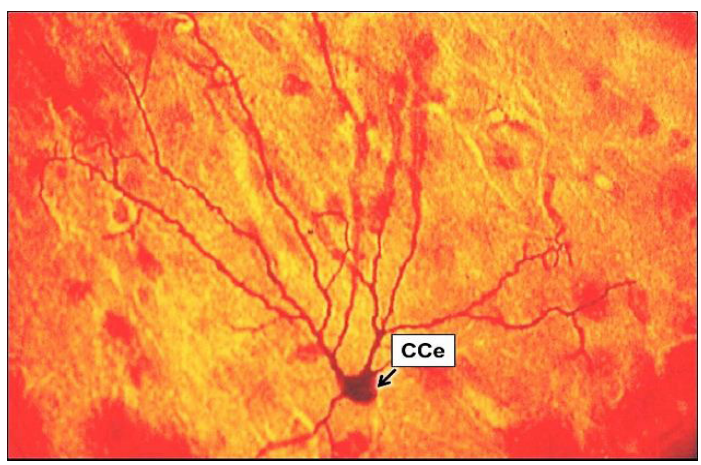


Fig. 3.39 Células en cesto (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

B. Capa de células de Purkinje (fig. 3.40).

Células de Purkinje (CPur), cestos (Ces), neuroglías.

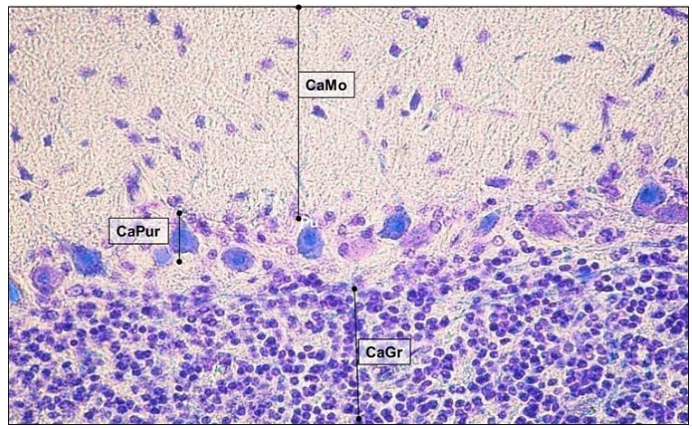


Fig. 3.40 Corteza cerebelosa. Capa molecular (CaMo); capa de células de Purkinje (CaPur), capa granulosa (CaGr) (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

C. Capa granulosa (CaGr): (fig. 3.41).

Células granulosas, células de Golgi, glomérulos cerebelosos, fibras trepadoras, axones de cálulas de Purkinje, neuroglías.

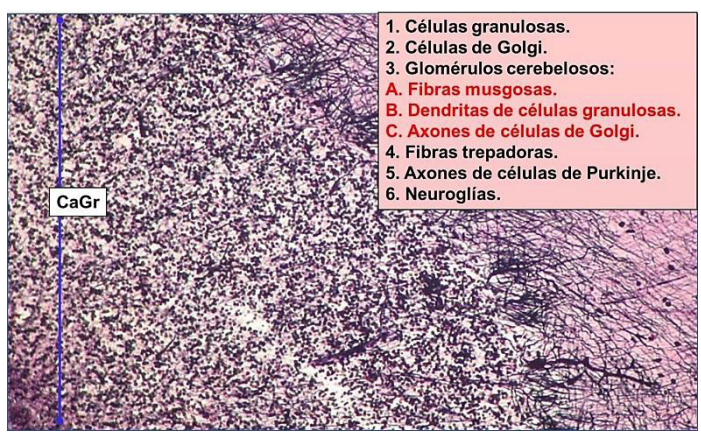


Fig. 3.41 Capa granulosa (CaGr) y sus células**.** Oro sublimado de Cajal 500x.

(Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

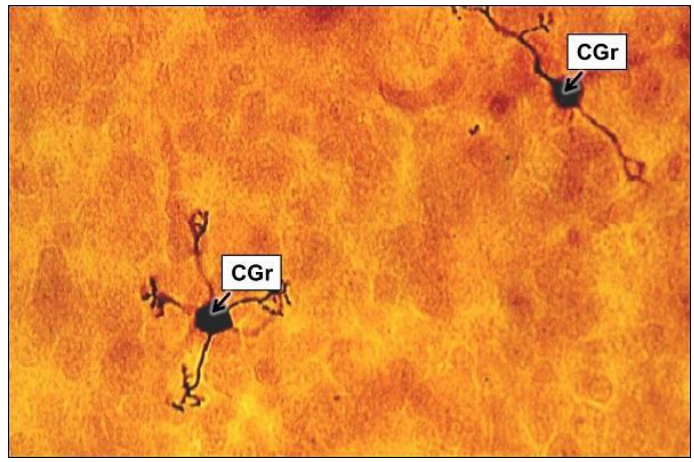


Fig. 3.42 Células granulosas (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

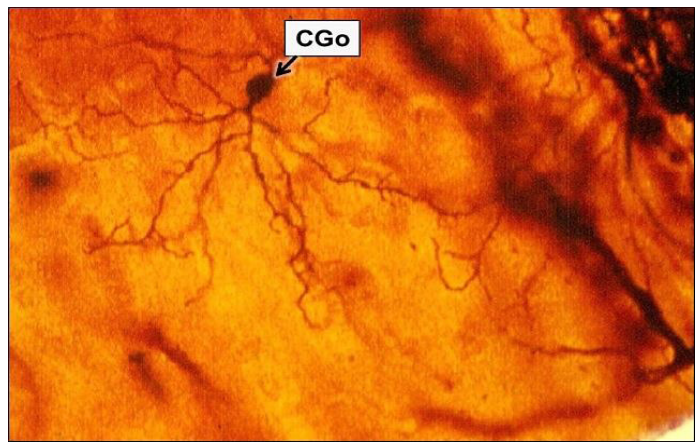


Fig. 3.43 Célula de Golgi (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

Sustancia blanca: (fig. 3.44).

Fibras trepadoras, fibras musgosas y axones de células de Purkinje.

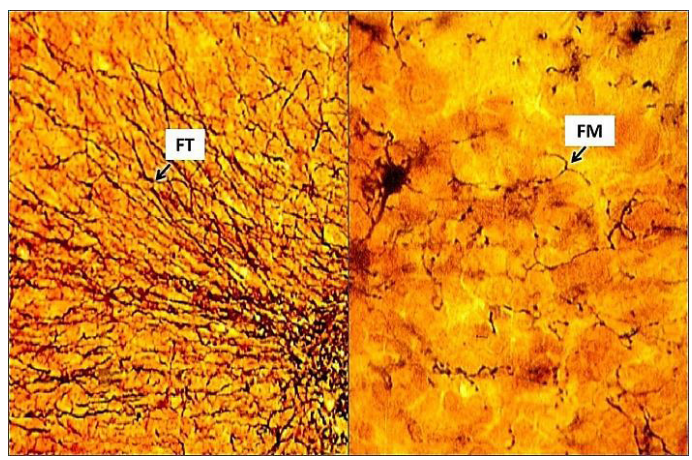


Fig. 3.44 Fibras trepadoras (FT) fibras musgosas (FM).

Cromato de plata. 200x

(Boya Vegue).

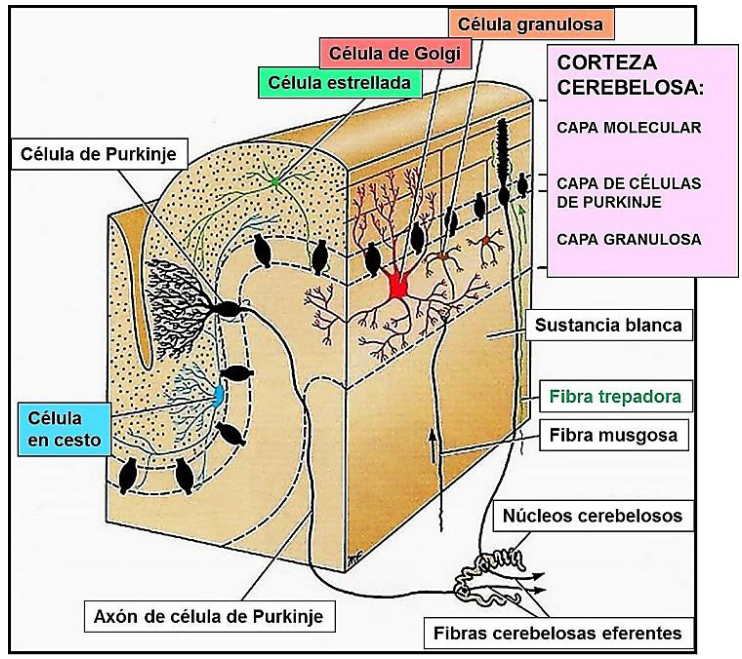


Fig. 3.45 Cerebelo. Corteza: esquema de integración (blogspot.com).

3.9 Médula espinal.

Alojada en la columna vertebral.

a. Sustancia blanca periférica (cordones anterior, lateral y posterior).

b. Sustancia gris interna: *astas anteriores: motoras, intermedias: autónomas y posteriores: sensitivas.*

Surcos ántero-laterales: salen las *fibras motoras.*

Surcos póstero-laterales: llegan las *raíces posteriores sensitivas.* Tiene *neuronas radiculares* (somatomotoras y vísceromotoras) y *neuronas interiores* (propias y cordonales).

El *conducto ependimario* es central, la *sustancia blanca* es periférica y la *sustancia gris* es central (mariposa) **(fig. 3.46.**

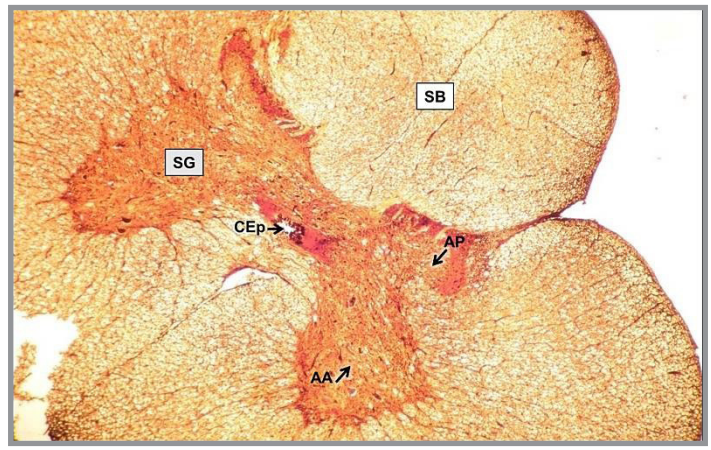


Fig. 3.46 Médula espinal (corte transversal). Nitrato de plata de Cajal 200x.

(Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

Conducto ependimario (CEp) central, *sustancia blanca* (SB) periférica (axones) y la *sustancia gris* (SG) en mariposa: *astas anteriores* (AA) y *posteriores* (AP) (cuerpos neuronales y fibras nerviosas).

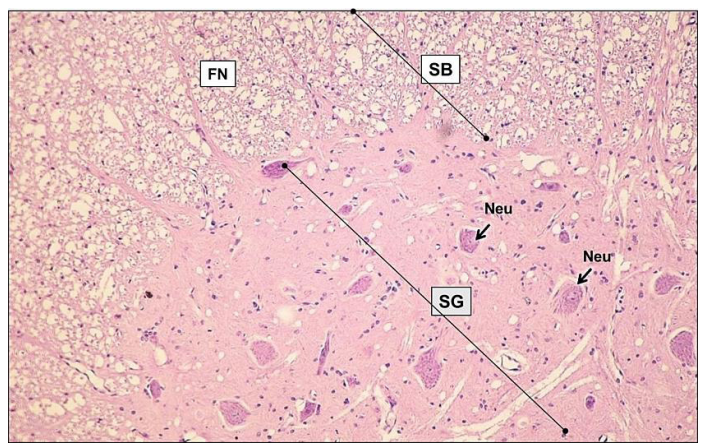


Fig. 3.47 Médula espinal (región anterior motora). H-E 400x

(Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

Sustancia blanca (SB) periférica (axones) y *sustancia gris* (SG) del asta anterior: *neuronas* (Neu), *núcleos de gliocitos* (NG), *fibras nerviosas* (FN) de fondo y *capilares sanguíneos* (CS).

El conducto ependimario (CEp) es central y está tapizado por el *glioepitelio ependimario* **(fig. 3.48).**

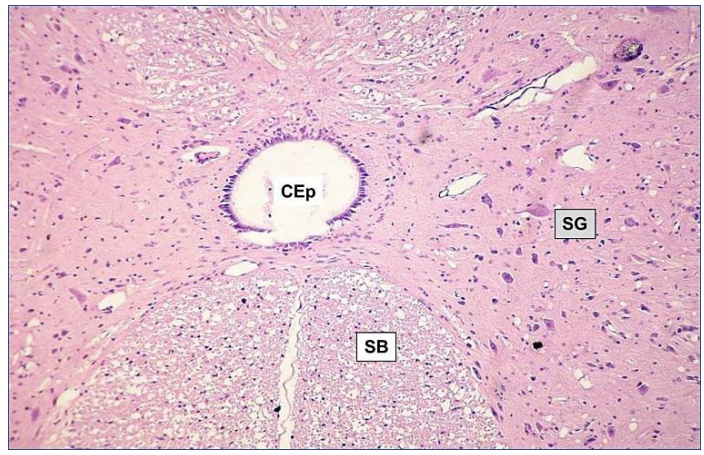


Fig. 3.48 Médula espinal: conducto ependimario (CEp).

Sustancia gris (SG) y sustancia blanca (SB). H-E 500x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

- Ganglios nerviosos de la médula espinal (fig. 3.49)

a. Ganglios sensitivos: son formaciones ovoideas en el trayecto de las raíces posteriores con *neuronas seudo-monopolares.* Las células satélites son reemplazadas por las *células de Schwann* que forman las *vainas de mielina.*

b. Ganglios autónomos (*simpáticos, parasimpáticos* y *entéricos)***:** presentan *somas de neuronas postsinápticas multipolares* que conducen impulsos nerviosos hacia músculo liso, miocardio y glándulas.

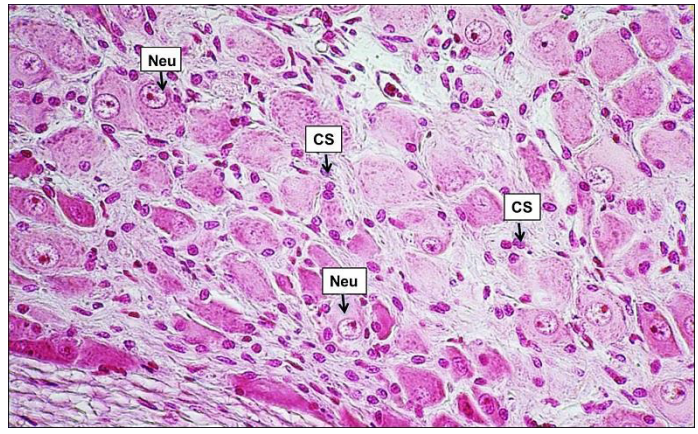


Fig. 3.49 Ganglio nervioso (retroperitoneal).

Células satélites (CS) y neuronas (Neu). (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

3.10 Nervios periféricos: haces de fibras nerviosas mezcladas con conectivo que forma: *epineuro-perineuro-endoneuro.*

La fibra nerviosa está rodeada por las *células de Schwann.* Sus somas neuronales están en el SNC o en los ganglios periféricos **(fig. 3.50).**

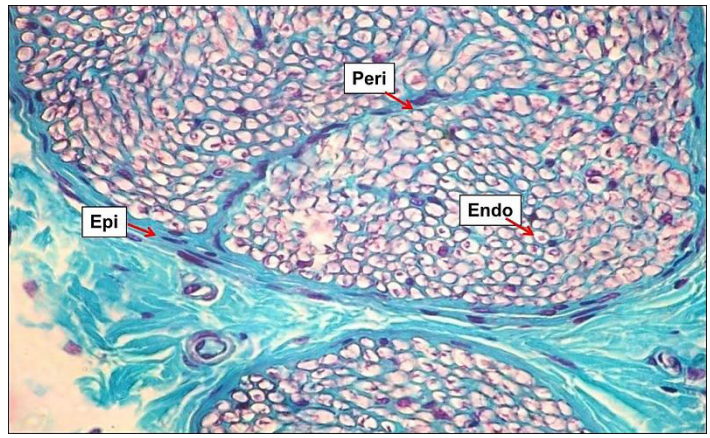


Fig. 3.50 Nervios (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

Endoneuro: envuelve los axones; **perineuro:** envuelve los haces de axones; **epineuro:** envuelve el nervio.

Referencias

- Cónsole GM, Vidal AS. Atlas de Histologia. Ed. Journal, 2016.
- Cónsole GM. Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica. The pituitary gland: normal and pathologic morphology. EDULP-Red Universidades Nacionales (REUN), 2017.
- Gartner LP Histologia básica. Ed. Elsevier.
- Sobotta-Welsch. Histología. Ed. Panamericana.
- Sternberg SS. Histology for Pathologists. Ed. Raven Press.
- Stevens A, Lowe J. Texto y Atlas de Histologia. Ed. Mosby.
- Anatomía de Gray. Publicación de Harcourt Brace.

CAPÍTULO 4

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL SISTEMA NERVIOSO

4.1 Funciones del sistema nervioso central (SNC).

A. Corteza cerebral: percepción sensorial, movimientos voluntarios, lenguaje, emociones, pensamientos.

B. Tálamo y núcleos grises: control del movimiento y del tono muscular.

C. Hipocampo y sistema límbico: memoria y aprendizaje; emociones.

D. Tronco encefálico: latidos cardíacos y respiración. Ritmo sueño/vigilia. Sentidos. Movimientos de cabeza y cuello.

E. Cerebelo: centro de coordinación, integra información de los sentidos y el cerebro. Movimiento coordinado.

F. Médula espinal: comunica cerebro y nervios periféricos. Conduce sensaciones al cerebro. Lleva impulsos del movimiento voluntario e involuntario.

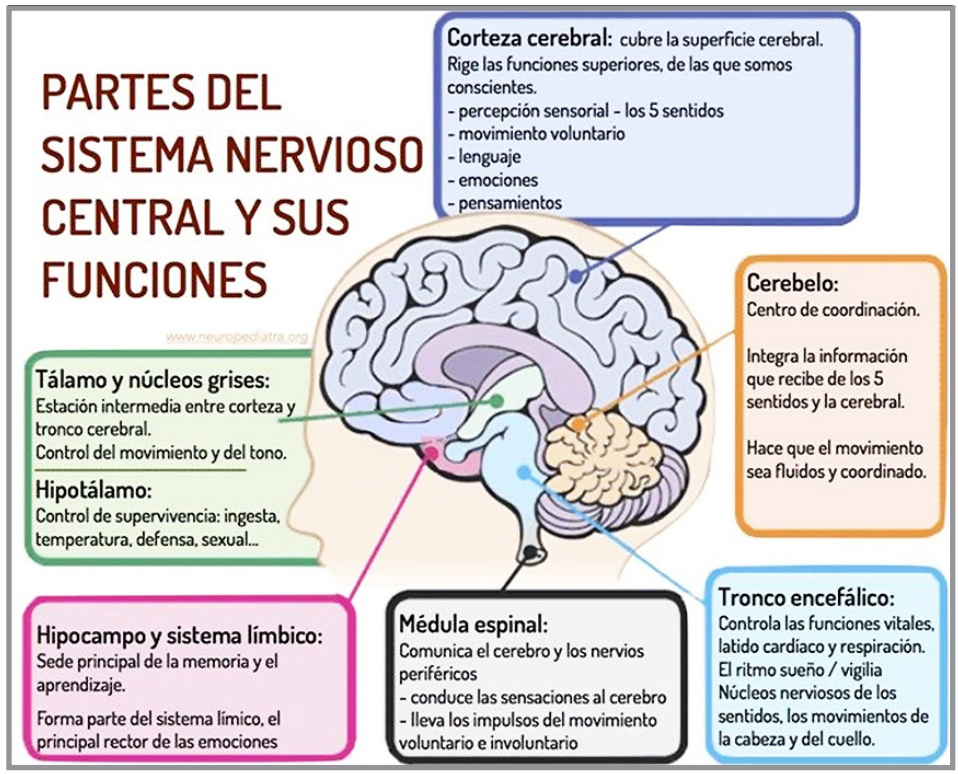


Fig. 4.1 SNC y funciones (slideplayer).

4.2 Funciones del sistema nervioso periférico (SNP):

- **Somático:** nervios raquídeos y nervios craneales.

- **Autónomo:** sistemas parasimpático y simpático.

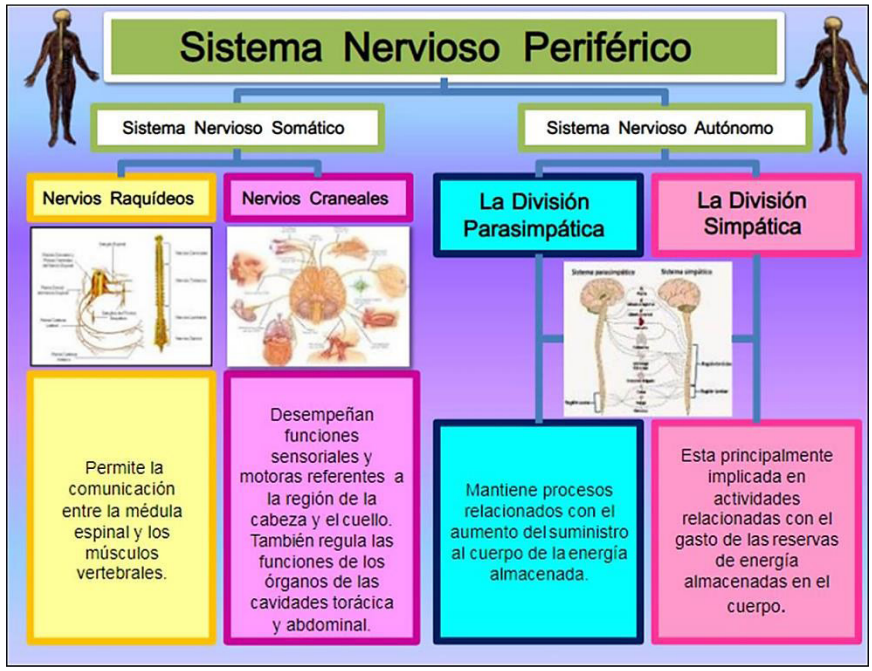


Fig. 4.2 SNP y funciones (slideplayer).

SNC:

A. Prosencéfalo:

a. Telencéfalo: inteligencia, memoria, personalidad, emociones, habla.

b. Diencéfalo: impulsos sensoriales, control autonómico, control endócrino, homeostasis, audición, olfato, gusto, percepción táctil, equilibrio.

B. Mesencéfalo: control de vista, movimientos oculares, dilatación de pupila, movimientos corporales, audición.

C. Rombencéfalo: atención, sueño, funciones autonómicas, movimiento muscular complejo, movimientos reflejos, aprendizaje simple.

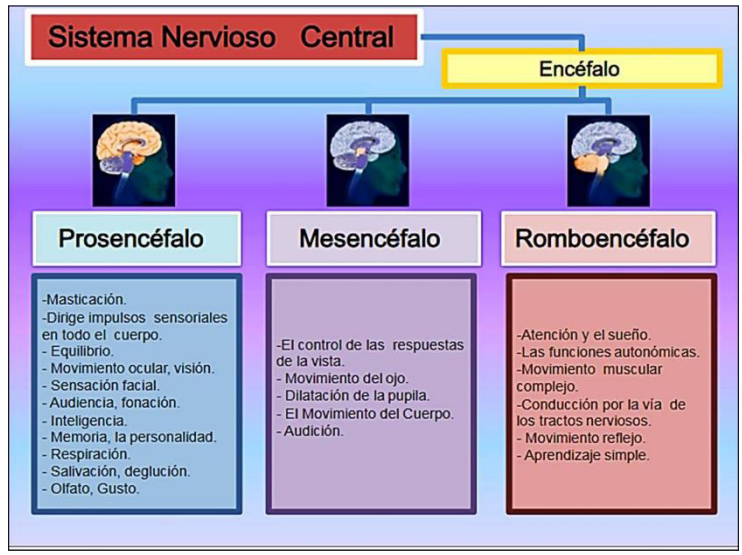


Fig. 4.2 SNC: Encéfalo y funciones (slideplayer).

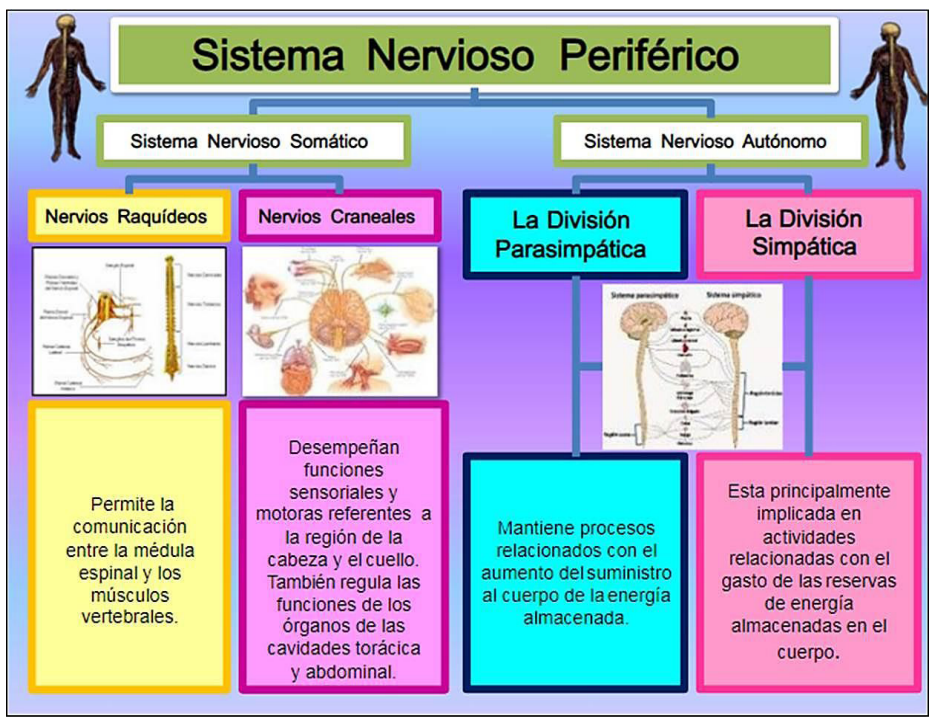


Fig. 4.3 Sistema nervioso periférico (SNP) y funciones (slideplayer).

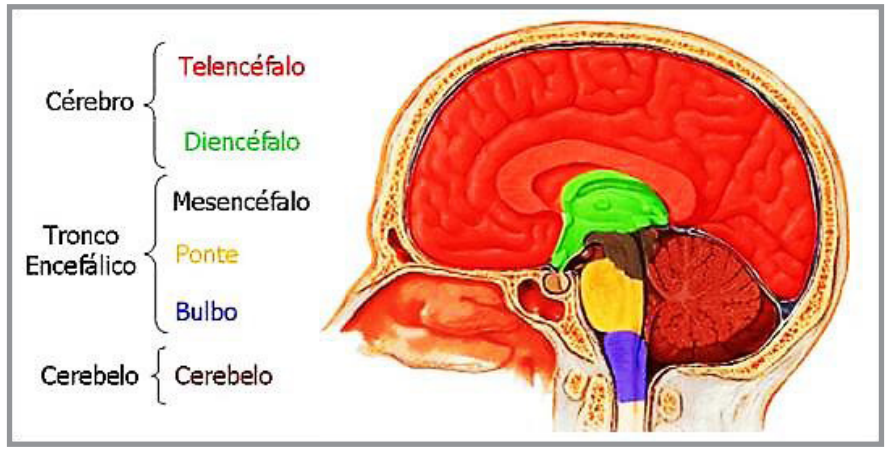


Fig. 4.4 Partes del encéfalo.

4.3 Encéfalo.

4.3.1 Telencéfalo. Hemisferios cerebrales: corteza y lóbulos.

A. Corteza cerebral: manto de tejido nervioso que cubre la superficie de los hemisferios cerebrales. Aquí se produce: percepción, imaginación, pensamiento, juicio y decisión.

a. Lóbulo frontal (figs. 4.5 a 4.12).

Resolución de problemas, planificación, decisiones, funciones motoras, juicio, conceptualización, memoria, movimientos motores del lenguaje, ejecución y control de movimientos.

1. Área motora primaria: giro precentral. Ejecución de los movimientos (4).

2. Área motora secundaria o premotora: por delante del área motora primaria. Programa la actividad motora y la dirige al área primaria para su ejecución (6).

3. Área motora suplementaria: movimiento de las extremidades contralaterales. Respuestas posturales (giro de cabeza y ojos hacia el brazo contralateral elevado) y movimientos complejos conjugados voluntarios contralaterales (parte de 6).

4. Área ocular frontal (6, 8, 9).

5. Área motora del lenguaje de Broca: circunvolución frontal inferior asociada al habla. Aspectos motores del lenguaje (44, 45).

6. Corteza prefrontral (9, 10 y 11).

- Zona orbitaria: actividades viscerales y emocionales.

- Zona lateral: aptitudes intelectuales: conceptualización, planificación, juicio, resolución de problemas, juicio. Las lesiones provocan pérdida de iniciativa y del juicio.

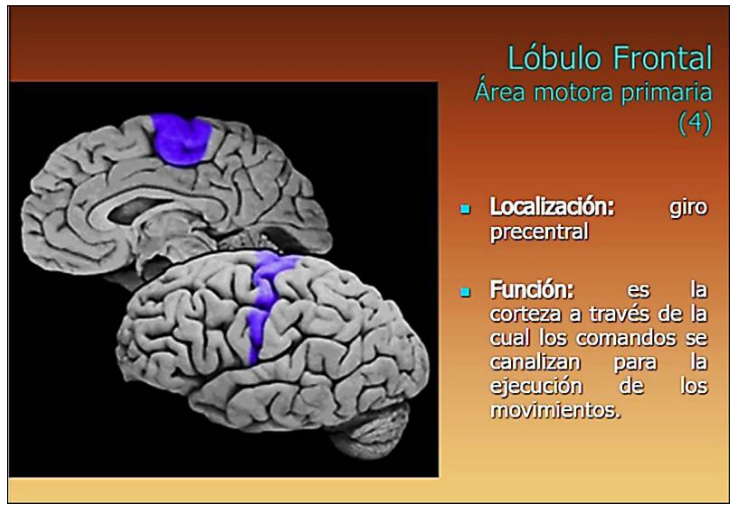


Fig. 4.5 Lóbulo frontal**: área motora primaria** (Slideplayer).

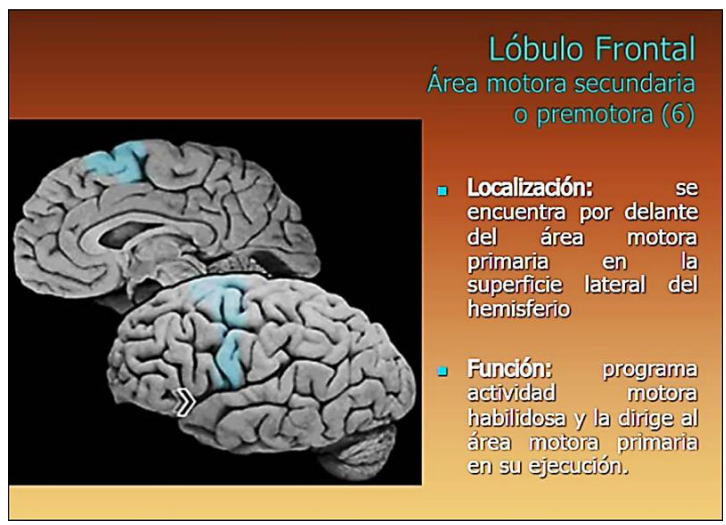


Fig. 4.6 Lóbulo frontal**: área motora secundaria o premotora** (Slideplayer).

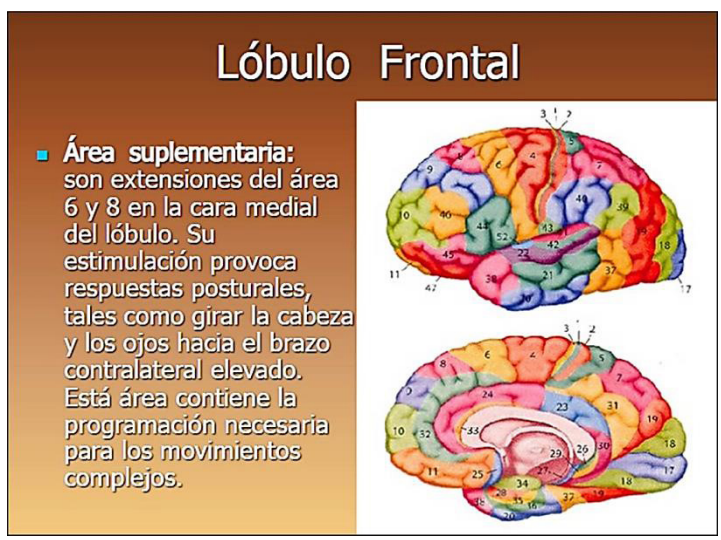


Fig. 4.7 Lóbulo frontal (slideplayer).

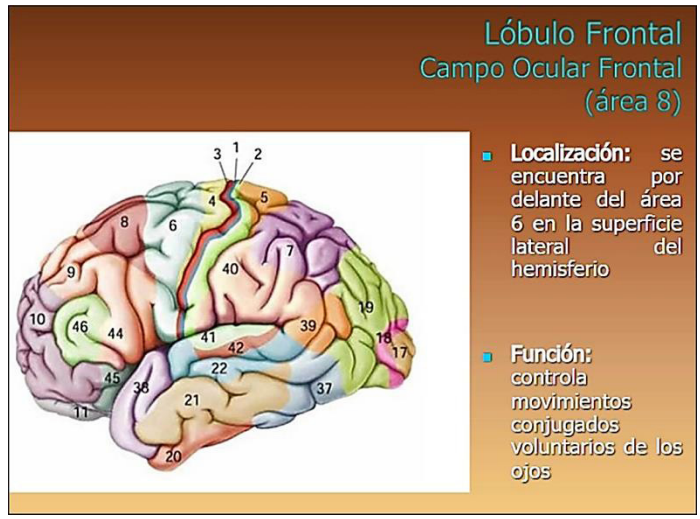


Fig. 4.8 Lóbulo frontal**: área ocular frontal** (Slideplayer).

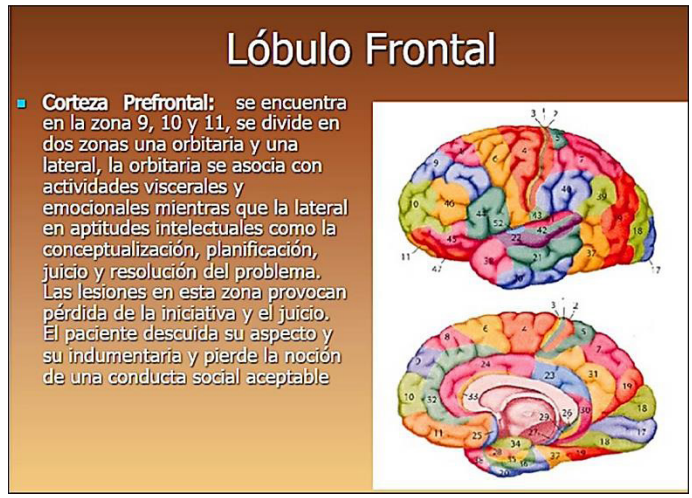


Fig. 4.9 Lóbulo frontal: corteza prefrontal (Slideplayer).

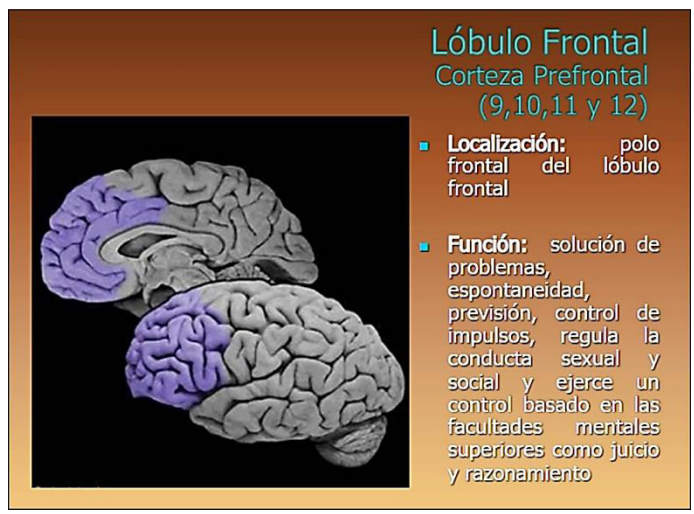


Fig. 4.10 Lóbulo frontal: corteza prefrontal (9, 10, 11, 12) (Slideplayer).

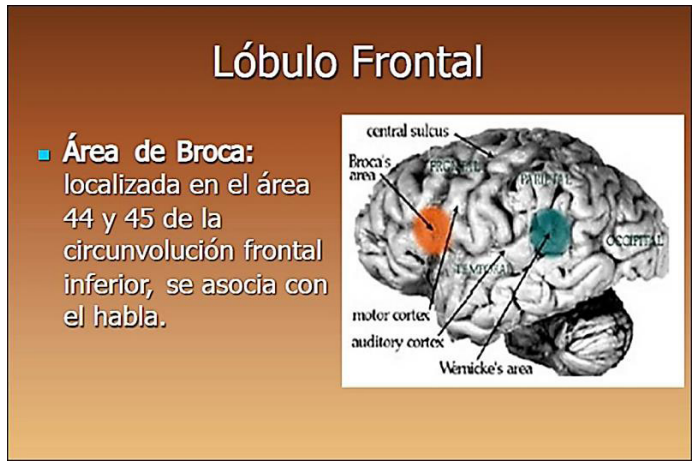


Fig. 4.11 Lóbulo frontal: área motora del lenguaje de Broca (Slideplayer).

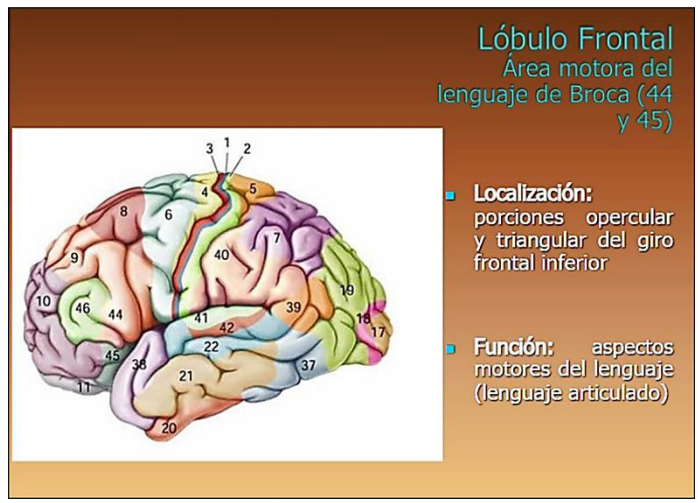


Fig. 4.12 Lóbulo frontal: área motora del lenguaje de Broca (Slideplayer).

- Lateralización hemisférica de la función.

Cada hemisferio cerebral contiene la representación contralateral del cuerpo. Las lesiones del área motora, somatosensorial o visual en un hemisferio provocan hemiparesia, hemianestesia o hemianopsia contralateral. Las funciones superiores son exclusivas del hemisferio dominante. El 95% de diestros y el 75% de los zurdos: lenguaje representado en el hemisferio izquierdo.

b. Lóbulo parietal (fig. 4.13-4.19).

- *Somatognosia:* percepción corporal.

- *Lenguaje:* sintaxis, gramática, semántica. Cálculo. Discriminación de puntos.

- *Topognosia:* localización de estímulos. Gnosia táctil, atención táctil.

- Área s*ensorial primaria:* su estimulación produce sensaciones contralaterales. Discriminación táctil.

- *Área somatosensitiva de asociación:* lobulillo parietal superior. Integración de sentidos generales.

- *Área somatosensitiva de asociación secundaria:* sensación de dolor.

- *Área gustativa primaria:* sentido del gusto.

- *Área de asociación parietal:* información táctil y visual.

- Á*rea asociativa compleja de lenguaje:* asociación en el lenguaje.

Fig. 4.13 Lóbulo parietal: área sensorial primaria (Slideplayer).

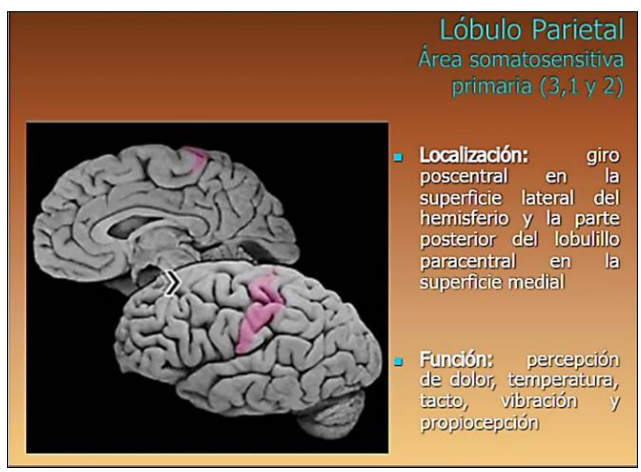


Fig. 4.14 Lóbulo parietal: área **somatosensitiva primaria** (Slideplayer).

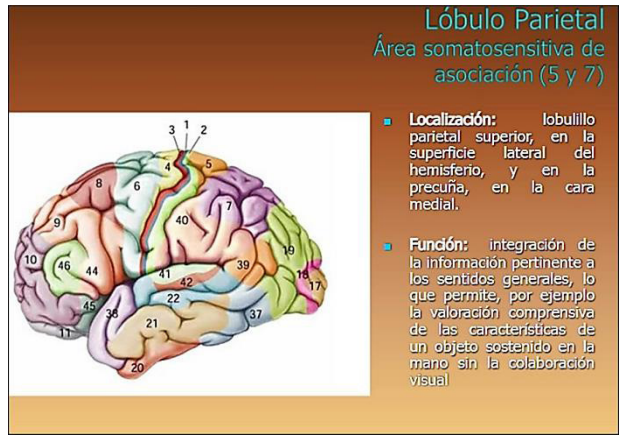


Fig. 4.15 Lóbulo parietal: área **somatosensitiva de asociación** (Slideplayer).

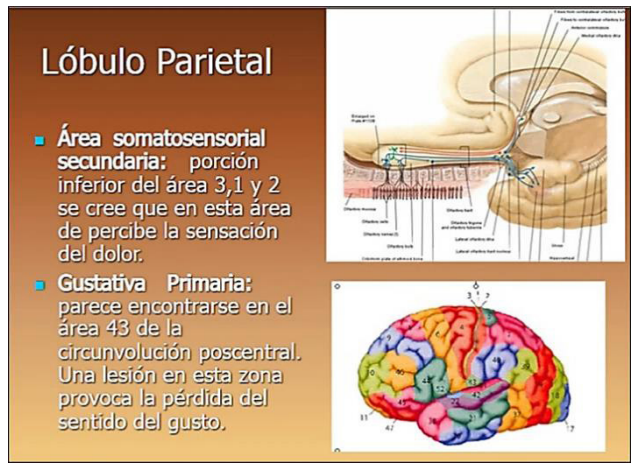


Fig. 4.16 Lóbulo parietal: área **somatosensorial secundaria y gustativa primaria** (Slideplayer).

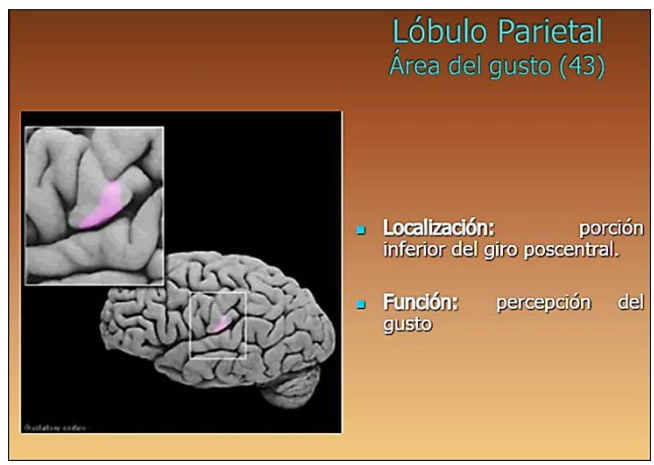


Fig. 4.17 Lóbulo parietal: área del gusto (Slideplayer).

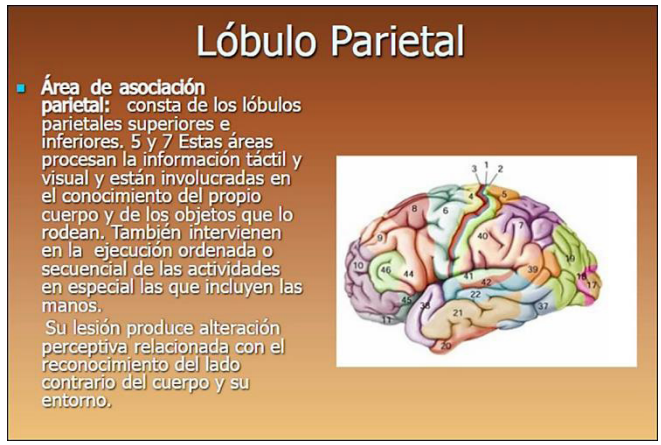


Fig. 4.18 Lóbulo parietal: área de asociación **parietal** (Slideplayer).

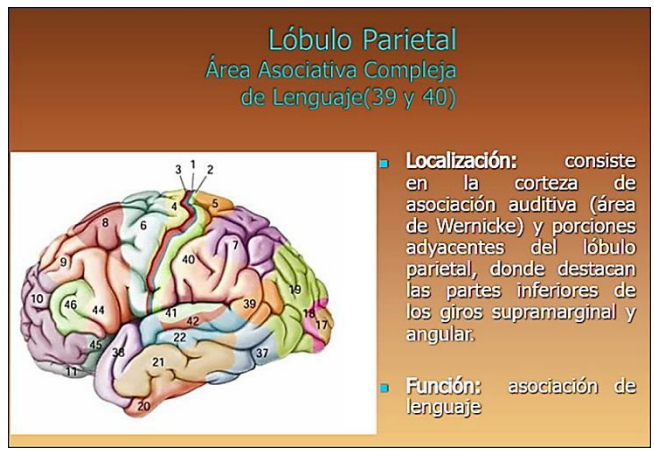


Fig. 4.19 Lóbulo parietal: área asociativa compleja de lenguaje (Slideplayer).

c. Lóbulo temporal (figs. 4.20 a 4.23).

Se relaciona con: actividad visceral, emociones, conducta, y algunas formas de memoria.

- *Corteza temporal posterior izquierda:* aprendizaje, recuerdo de información verbal.

- *Corteza temporal posterior derecha:* aprendizaje y recuerdo visual.

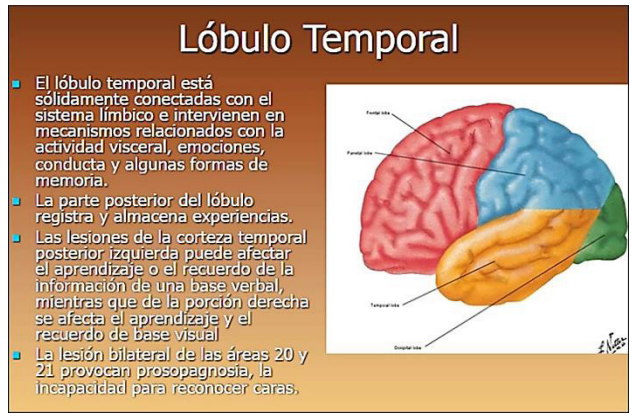


Fig. 4.20 Lóbulo temporal (Slideplayer).

- *Área auditiva primaria:* parte inferior del surco lateral. Su lesión produce sordera.

- *Área auditiva secundaria:* detrás de la auditiva primaria. Interpretación de sonidos.

- *Área de Wernicke:* en el hemisferio dominante izquierdo. Giro temporal superior. Permite la comprensión del lenguaje hablado y la escritura.

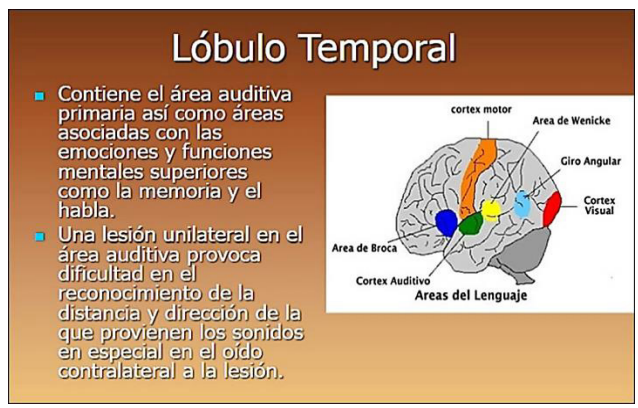


Fig. 4.21 Lóbulo **temporal: área auditiva primaria** (Slideplayer).

Fig. 4.22 Lóbulo temporal: área de asociación auditiva o de Wernicke (Slideplayer).

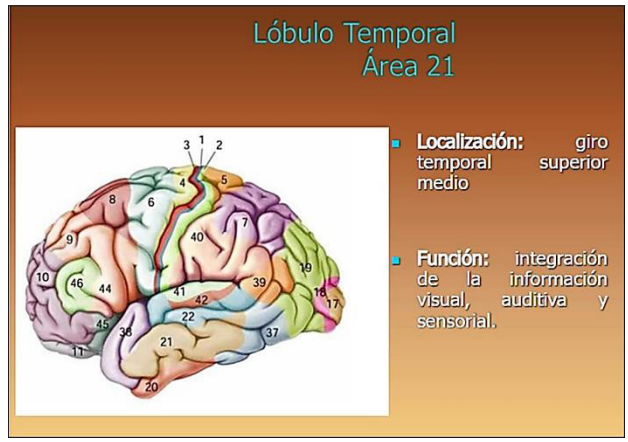


Fig. 4.23 Lóbulo temporal: área 21, integración visual, auditiva y sensorial (Slideplayer).

d. Lóbulo occipital (figs. 4.24-4.26).

Control de visión y reconocimiento de colores.

- *Área visual primaria:* polo occipital: fibras que vienen desde retina. Percepción de la vista.

- *Área visual secundaria:* compara con experiencias visuales pasadas.

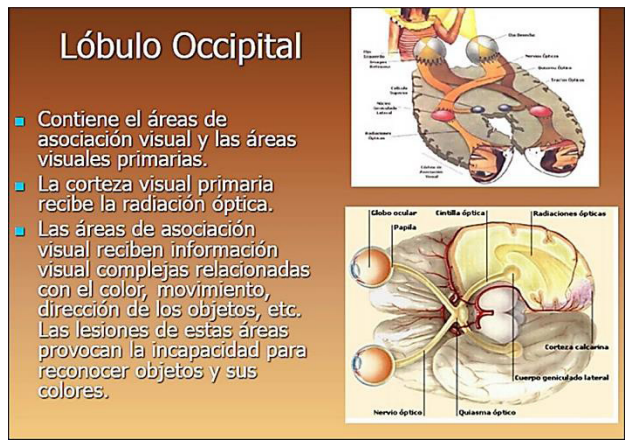


Fig. 4.24 Lóbulo occipital: áreas de asociación visual-áreas visuales primarias (Slideplayer).

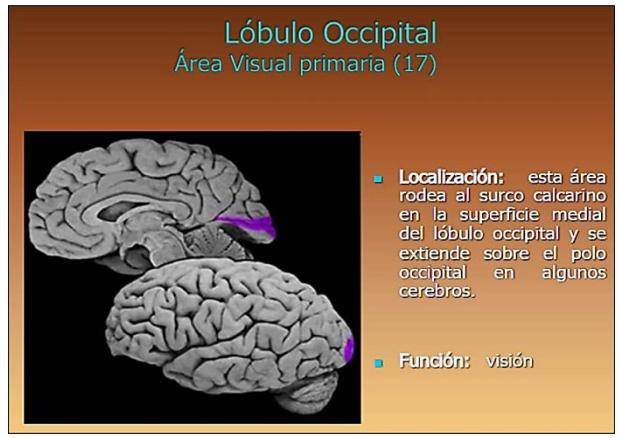


Fig. 4.25 Lóbulo occipital: área visual primaria (Slideplayer).

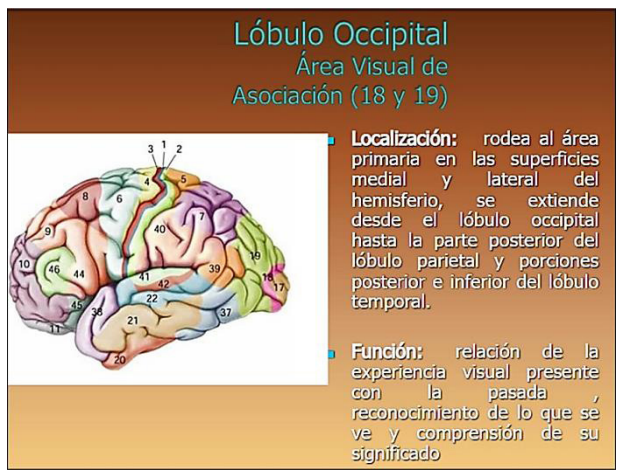


Fig. 4.26 Lóbulo occipital: área visual de asociación (Slideplayer).

Ínsula **(figs. 4.27-4.28).**

- *Área olfatoria:* percepción de olores.

- *Área de asociación olfatoria:* integra impresiones olfatorias.

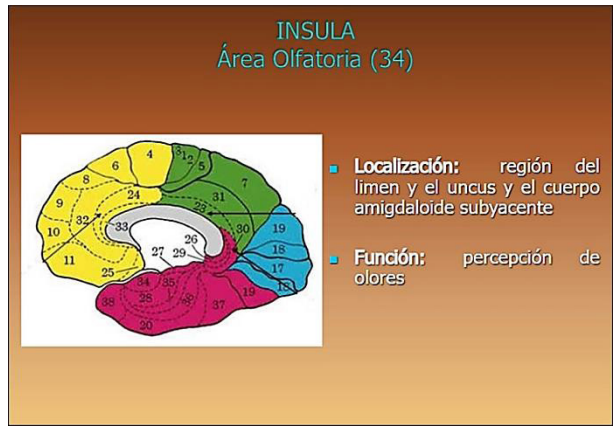


Fig. 4.27 Ínsula: área olfatoria (Slideplayer).

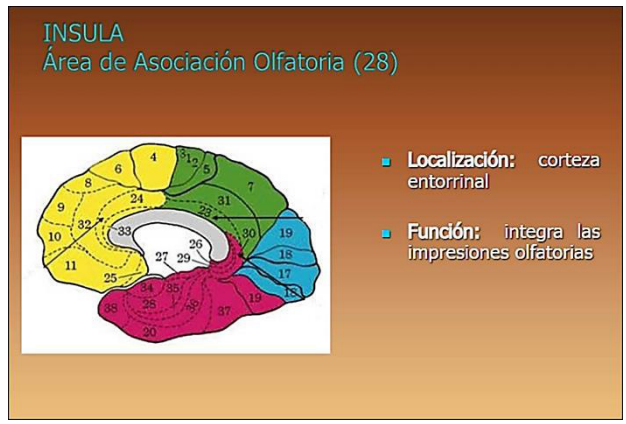


Fig. 4.28 Ínsula: área de asociación olfatoria (Slideplayer).

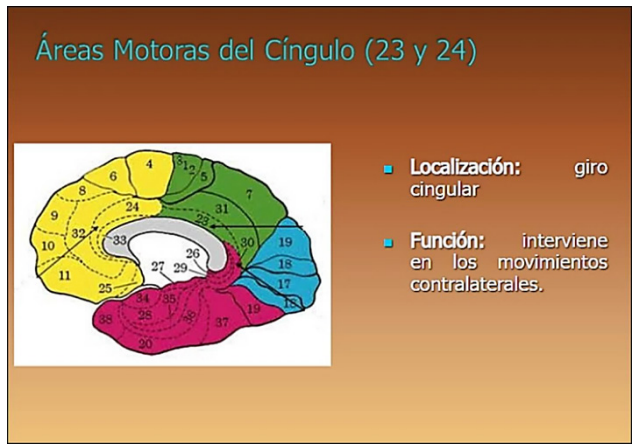


Fig. 4.29 Cíngulo: áreas motoras (Slideplayer).

4.3.2 Núcleos basales:

- Caudado.

- Lenticular: globo pálido + putamen.

- Claustro.

- Cuerpo estriado: caudado + lenticular.

- Neoestriado: caudado + putamen.

- Cuerpo amigdalino: núcleo amigdaliano.

Integración de los movimientos voluntarios, procesan información recibida de la corteza y tronco encefálico, proyectando a la médula espinal para coordinar el movimiento.

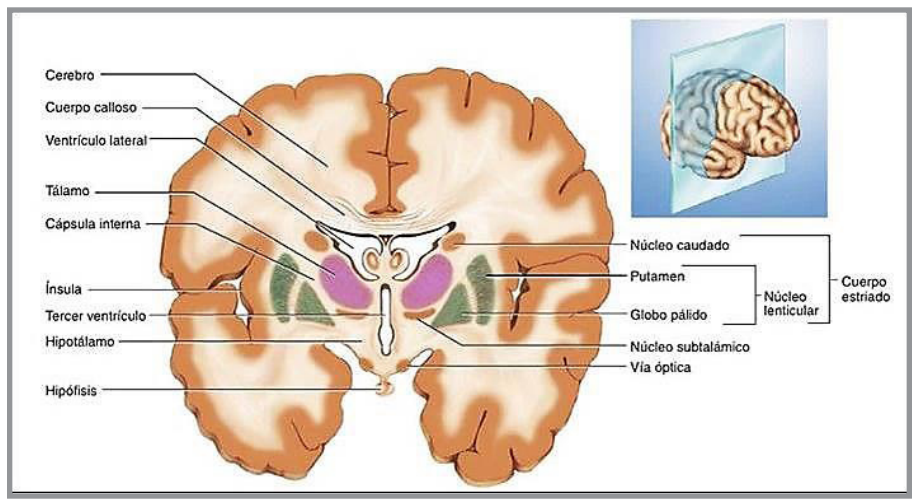


FIG. 4.30 Núcleos basales (slideplayer).

4.4 Diencéfalo (figs. 4.31-4.38).

Se sitúa entre los hemisferios cerebrales y el tronco encefálico. Presenta:

- Tálamo.

- Hipotálamo.

- Epitálamo.

- Subtálamo.

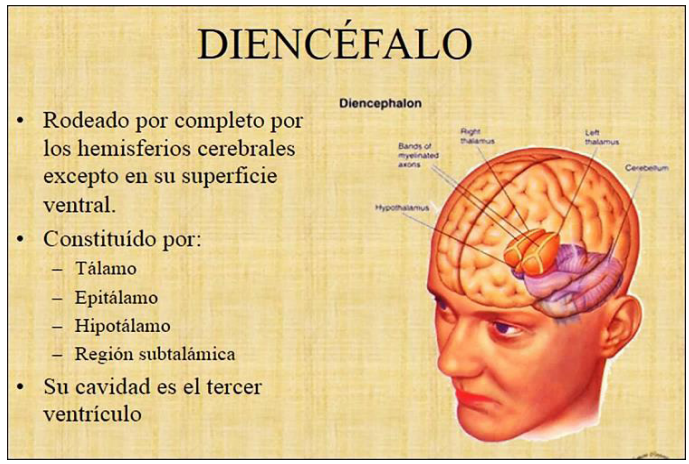


Fig. 4.31 Diencéfalo (Slideplayer).

Tálamo (fig. 4.32).

- Integra actividades sensitivas y motoras.

- Interconecta los hemisferios cerebrales.

- Funciones: regula el sueño. Interviene en el despertar y la conciencia. Da conducta afectiva y memoria.

- Es antesala de la corteza cerebral.

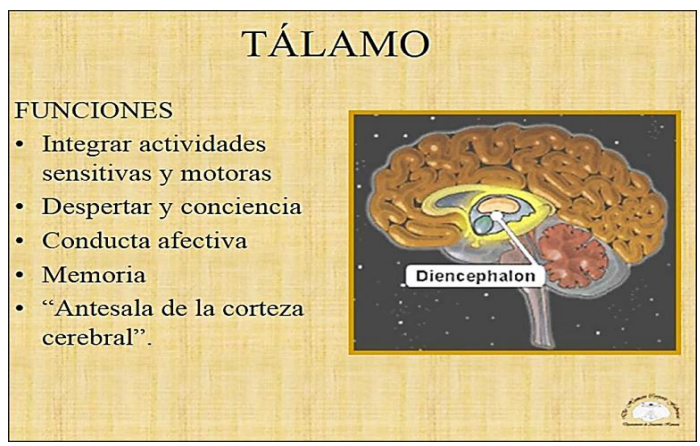


Fig. 4.32 Tálamo: funciones (Slideplayer).

a. Zona anterior:

Núcleos anteriores: dorsal, ventral, medial que forman el *sistema límbico.* Procesan emociones y memoria reciente. Reciben aferencias del hipotálamo y emiten eferencias a la corteza.

b. Zona media:

- *Núcleo dorsomedial:* contiene conexiones con la corteza prefrontal e hipotálamo. Integra aferencias viscerales, olfativas y somáticas. Brinda percepciones subjetivas y emotivas.

- *Núcleos ventrales anterior y lateral:* desempeñan un rol importante en el procesamiento de la información motora proveniente del cuerpo estriado y cerebelo.

- *Núcleos ventrales posterolateral y posteromedial:* participan en el procesamiento de la información exteroceptiva y propioceptiva proveniente de la médula.

c. Zona posterior:

- *Cuerpos geniculados y pulvinar:* tiene una lámina medular interna que define los territorios: anterior, medial, ventral y posterior (pulvinar). Forma las paredes laterales del tercer ventrículo.

- *Conexiones tálamo-corteza cerebral:* son ipsilaterales, no existen conexiones opuestas y proporcionan sensaciones discriminativas: visión, audición, tacto, propiocepción, dolor y sensaciones afectivas: amor, temor, timidez, etc. Los estímulos sensoriales pasan por el tálamo que filtra la información y llegan al cerebro.

Núcleos talámicos y funciones (figs. 4.33-4.34).

1. Geniculado lateral: vista.

2. Geniculado medial: audición.

3. Ventral posterior: tacto, dolor, presión.

4. Ventral anterior y ventral lateral: control motor.

5. Anterior: emociones y memoria.

6. Pulvinar y lateral posterior: integración sensorial.

7. Lateral dorsal: sistema límbico.

8. Dorsomedial: emociones.

9. Intralaminares: conciencia y estados de alerta.

10. Núcleos de la línea media: conciencia y estados de alerta.

11. Reticular: ciclo circadiano.

NUCLEO	AFERENCIAS	EFERENCIAS	FUNCIÓN
GENICULADO LATERAL	RETINA	CORTEZA VISUAL PRIMARIA	VISTA
GENICULADO MEDIAL	OIDO INTERNO	CORTEZA AUDITIVA PRIMARIA	AUDICIÓN
NUCLEO VENTRAL POSTERIOR (VPL Y VPM)	MEDULA ESPINAL (VPL CUERPO VPM CARA)	CORTEZA SOMATOSENSORIAL PRIMARIA	TACTO, DOLOR, PRESIÓN, VIBRACIÓN , TEMPERATURA
NUCLEO VENTRAL ANTERIOR Y VENTRAL LATERAL	CEREBELO GANGLIOS BASALES	CORTEZA MOTORA Y PREMOTORA	CTROL MOTOR
N ANTERIOR	CURPOS MAMILARES DEL HIPOTALAMO	CINGULA	EMOCIONES Y MEMORIA
N. PULVINAR Y LATERAL POSTERIOR	AREAS DE ASOCIACIÓN PTO	AREAS DE ASOCIACIÓN PTO	INTEGRACIÓN SENSORIAL

Fig. 4.33 Núcleos **talámicos** (Slideplayer).

NUCLEO	AFERENCIAS	EFERENCIAS	FUNCIÓN
NUCLEO LATERAL DORSAL	N. SUBCORTICALES	CINGULO	SISTEMA LIMBICO
NUCLEO DORSOMEDIAL	SISTEMA LIMBICO HIPOTALAMO Y LA AMIGDALA	CORTEZA PREFORONTAL	CONTROL DE LAS EMOCIONES
NUCLEOS INTRALAMINARES	TALLO CEREBRAL	CORTEZA	CONCIENCIA Y ESTADOS DE ALERTA
NUCLEOS DE LA LINEA MEDIA	TALLO CEREBRAL	CORTEZA	CONCIENCIA Y ESTADOS DE ALERTA
NUCLEO RETICULAR	N. DEL TALAMO	N DEL TALAMO	CICLO CIRCADIANO

Fig. 4.34 Núcleos **talámicos** (Slideplayer).

Clasificación funcional de los núcleos talámicos:

- Motores: ventrales anterior y lateral.

- Sensitivos: ventral posterior, geniculados medial y lateral.

- Límbicos: anterior y lateral dorsal.

- Asociativos: dorsomedial y pulvinar.

- Reticular: intralaminares.

Las lesiones talámicas dan trastornos sensitivos y motores, dolor, alteraciones de la conciencia, memoria, conducta y lenguaje. Las lesiones vasculares en el brazo posterior de la cápsula interna se asocian a hemiplejía contralateral y pérdida hemisensorial.

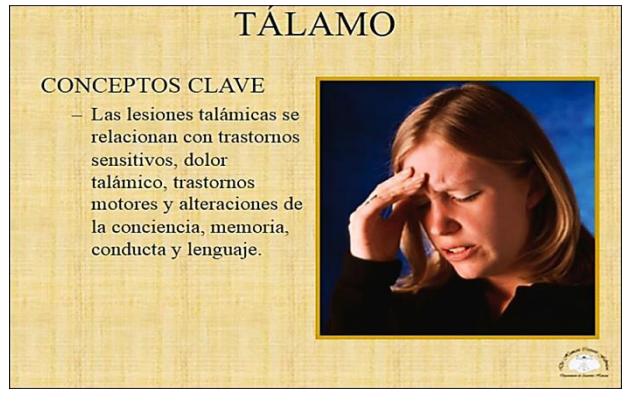


Fig. 4.35 Lesiones talámicas (Slideplayer).

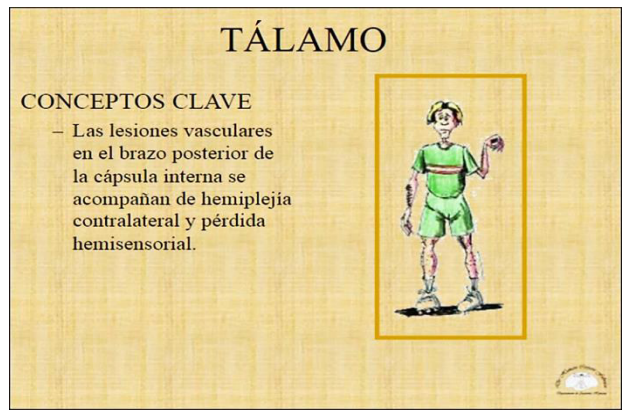


Fig. 4.36 Lesiones vasculares (Slideplayer).

Fig. 4.37 Tálamo: lesiones (Slideplayer).

Las lesiones que afectan las radiaciones visual y auditiva se relacionan con pérdida contralateral de la visión y deficiencia auditiva. Las lesiones que afectan la rodilla se acompañan de signos en los nervios craneales.

- Hipotálamo.

Controla el sistema neurovegetativo y el sistema endocrino (hipófisis). Regula temperatura corporal, emociones, sueño/vigilia, ingesta de alimentos (hambre-apetito-saciedad) y agua, regula diuresis, ritmos circadianos.

Hipófisis (pituitaria): glándula localizada en la silla turca del esfenoides que secreta varias hormonas que regulan el crecimiento y el metabolismo. Conectada al hipotálamo mediante el haz hipotálamo-hipofisario.

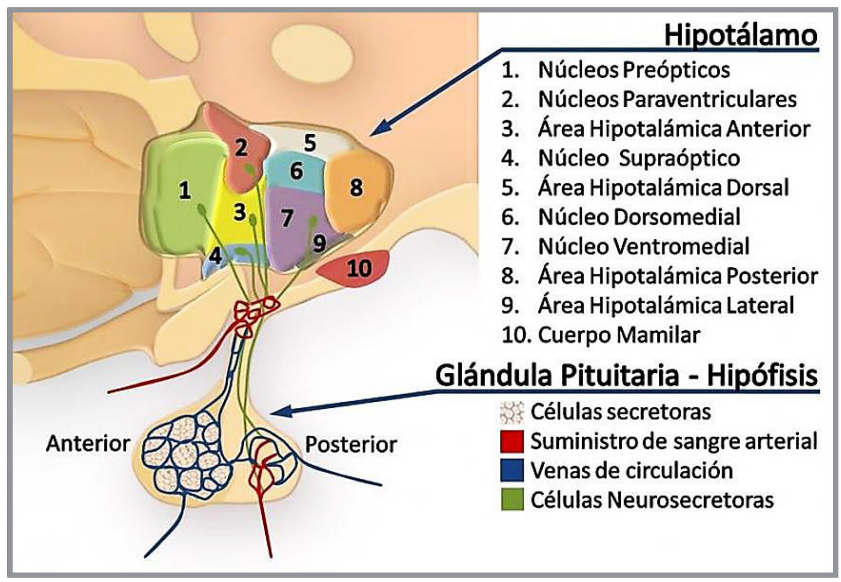


Fig. 4.38 Hipotálamo (A. educar).

Núcleos **hipotalámicos:**

- Supraóptico: sintetiza vasopresina.

- Paraventricular: sintetiza oxitocina.

- Preóptico: parasimpático.

- Anterior: parasimpático: centro de sed, regulación de la temperatura corporal.

- Posterior: simpático, responde al frío.

- Lateral: centro de la sed.

- Ventromedial: centro de la saciedad.

- Supraquiasmático: regula ritmos circadianos: alternancia periódica (24 hs) de una fase de sueño y una de vigilia. Asociado a la glándula pineal (epífisis).

- Mamilar: memoria, conducta emocional.

- Arqueado: actividad endócrina.

- Subtálamo.

Se sitúa en zona ventral del tálamo. A nivel caudal se continúa con el techo del mesencéfalo. Está atravesado por vías somatosensitivas que van ala tálamo, cerebelo y ganglios basales. Presenta:

- Núcleo subtalámico (de Lewys).

- Zona incierta.

- Núcleos campo H.

- Epitálamo.

Ubicado en la parte posterior dorsal del diencéfalo. Constituido por: glándula pineal, comisura posterior, trígono habenular. La glándula pineal (epífisis) secreta melatonina que regula los ciclos de luz-oscuridad.

- Habénula: al lado de la epífisis unida a su homóloga contralateral por la comisura habenular. Recibe información del sistema límbico y envía proyecciones a la formación reticular mesencefálica.

- Sistema límbico: amígdala, tálamo, hipotálamo, hipófisis, hipocampo, área septal (cuerpo calloso, fórnix, fibras de asociación), corteza órbito-frontal, cíngulo. No hay acuerdo en sus componentes. Se relaciona con memoria, atención, instintos sexuales, emociones, conducta. Une soma y psiquis. Conductas instintivas. Regula comportamiento y emociones.

4.5 Mesencéfalo (figs. 4.39- 4.40).

Estructura del tallo cerebral que conecta puente, bulbo, cerebelo y médula espinal. Localizado entre el subtálamo y el puente. Atravesado por el acueducto de Silvio. Presenta tubérculos cuadrigéminos y pedúnculos cerebrales.

Fig. 4.39 Mesencéfalo (slideplayer).

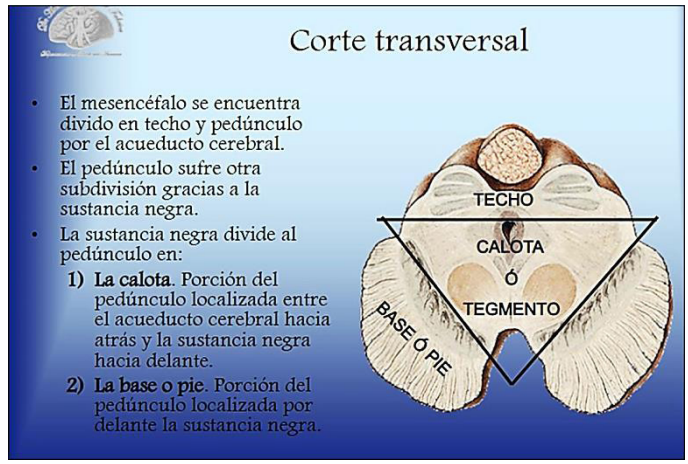


Fig. 4.40 Mesencéfalo: corte transversal (slideplayer).

- **Tectum:** reflejos visuales, respuesta a estímulos en movimiento y sistema auditivo.

- **Tegmentum:** controla movimientos oculares, núcleo rojo, sustancia nigra y área tegmental ventral.

Núcleos mesencefálicos (fig. 4.41).

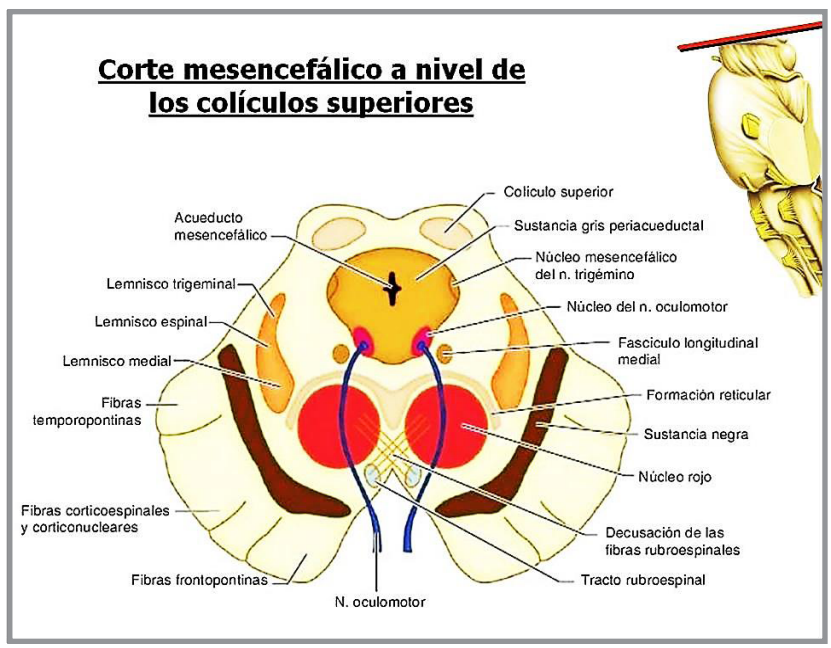


Fig. 4.41 Núcleos mesencefálicos (Cat. Anatomia, UBA).

- **Rojo:** control del movimiento. Conecta con corteza cerebral, cerebelo y médula espinal

- **Lemnisco medial:** conduce la propicepción consciente del cuello hacia abajo.

- **Lemnisco trigeminal:** recibe aferencias del NC V.

- **Lemnisco espinal:** conduce la sensibilidad exteroceptiva del cuello hacia abajo.

- **Lemnisco lateral:** parte de la vía auditiva y termina en el NC I.

- **Núcleo del NC III** (núcleo del motor ocular común): eferente somático. Inerva el elevador del párpado superior y los músculos extraoculares, excepto el recto lateral y el oblicuo superior.

- **Núcleo del NC IV:** eferente somático. Inerva oblicuo superior.

- **Núcleo de Edinger Westphal:** eferente visceral. Inerva los músculos intraoculares y participa en el reflejo pupilar.

- **Núcleo mesencefálico del trigémino.**

- **Del colículo superior:** participa en la vía visual. Recibe fibras del geniculado lateral y envía fibras al núcleo pretectal.

- **Del colículo inferior:** participa en la vía auditiva, recibe al lemnisco lateral y se comunica con el cuerpo geniculado a través del brazo del colículo inferior.

- **Núcleo pretectal:** estación de relevo para el reflejo pupilar a la luz. Se proyecta hacia los núcleos de Edinger Westphal.

- **Núcleo mesencefálico:** localizado lateral en la sustancia gris periacueductal. Recibe información propioceptiva inconsciente de los músculos de la cabeza

- ***Sustancia nigra:*** tiene neuromelanina. Recibe y envía información a los núcleos basales. Su degeneración produce Parkinson.

El mesencéfalo integra la información visual y auditiva que genera movimientos reflejos de ojos, cuello y cabeza. Reflejos posturales y de enderezamiento.

4.6 Rombencéfalo: metencéfalo y mielencéfalo.

a. Metencéfalo: protuberancia (figs. 4.42 a 4.44) y cerebelo (figs. 4.4x- 4.4x).

- **Protuberancia (puente de Varolio):** control del sueño y nivel de activación.

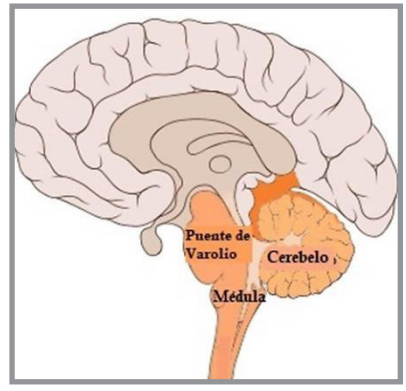


Fig. 4.42 Puente de Varolio (protuberancia).

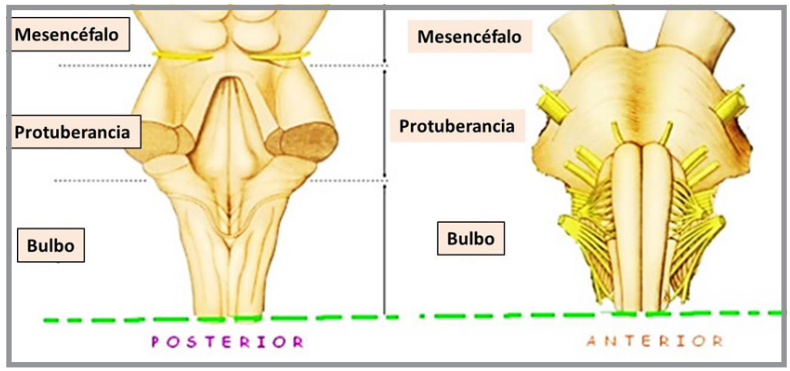


Fig. 4.43 Protuberancia (Cat. Anatomía, UBA).

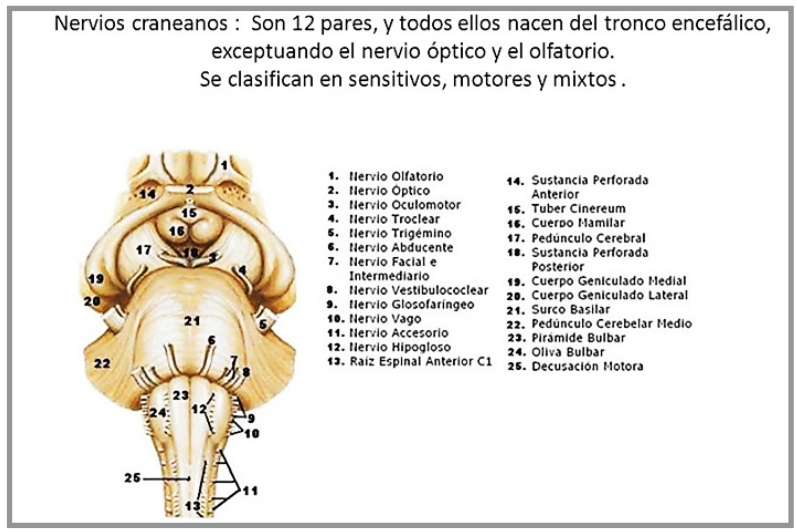


Fig. 4.44 Tronco encefálico: pares craneanos (slideplayer).

- Cerebelo.

Se ubica en la fosa craneal posterior. Tiene una función motora predominante. Actúa automáticamente y coordina los movimientos precisos del cuerpo. Inhibe la musculatura antagonista y estimula los músculos agonistas. Mantiene el equilibrio y la postura corporal.

Vías aferentes:

- **Procedentes de la médula y del oído interno:** fibras espinocerebelosas dorsales y fibras espinocerebelosas ventrales **(figs. 4.45-4.46).**

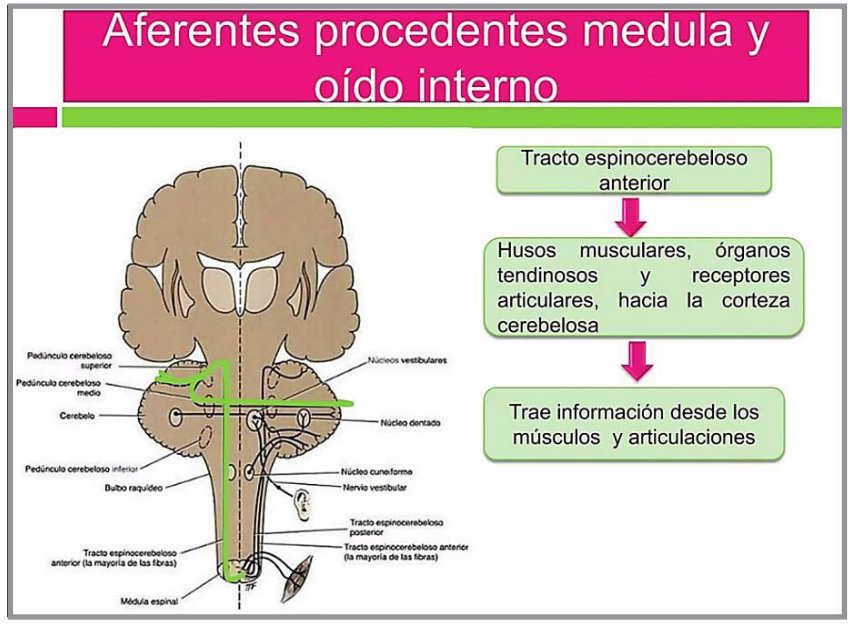


Fig. 4.45 Cerebelo: vías aferentes de la médula y el oído interno (slideshare).

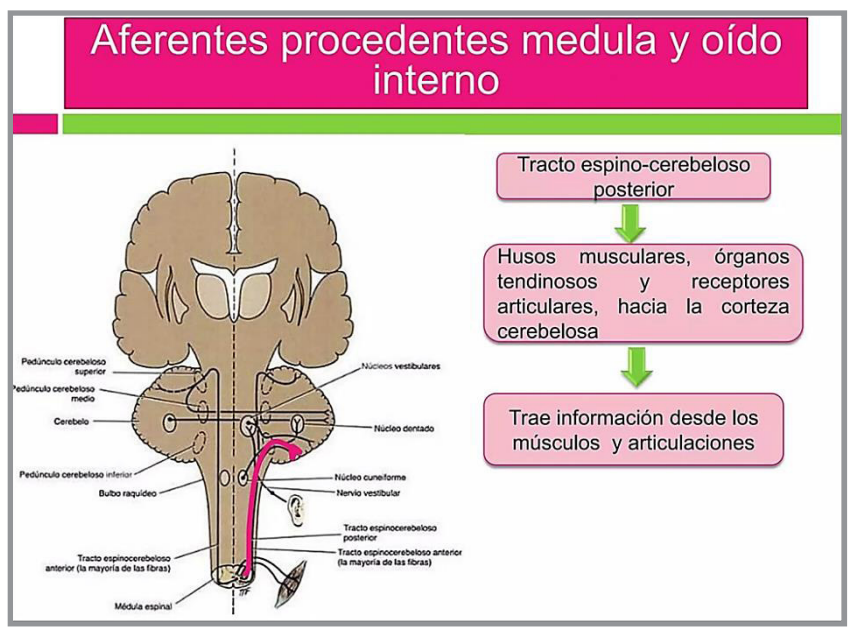


Fig. 4.46 Cerebelo: vías aferentes de la médula y el oído interno (slideshare).

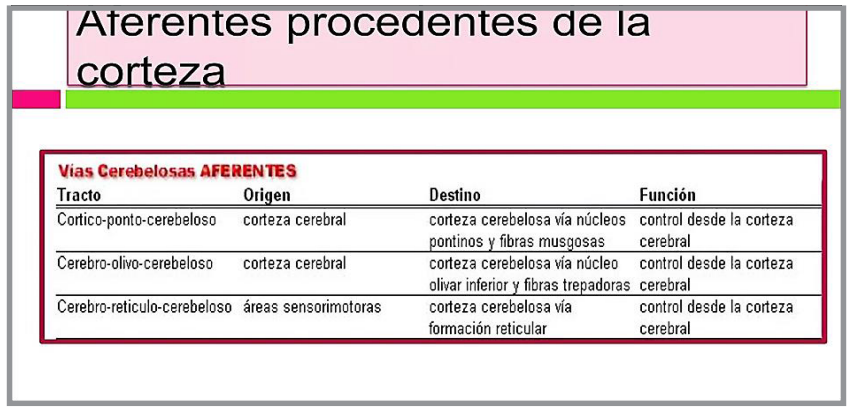


Fig. 4.47 Vías aferentes procedentes de la corteza (slideshare).

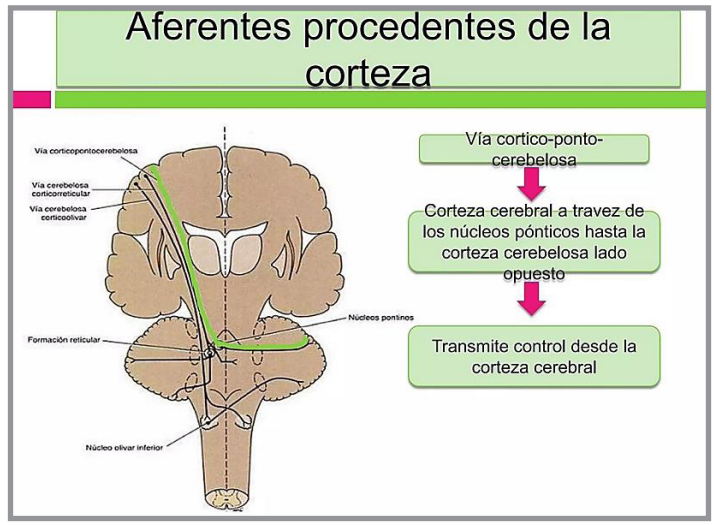


Fig. 4.48 Vía córtico-ponto-cerebelosa (slideshare).

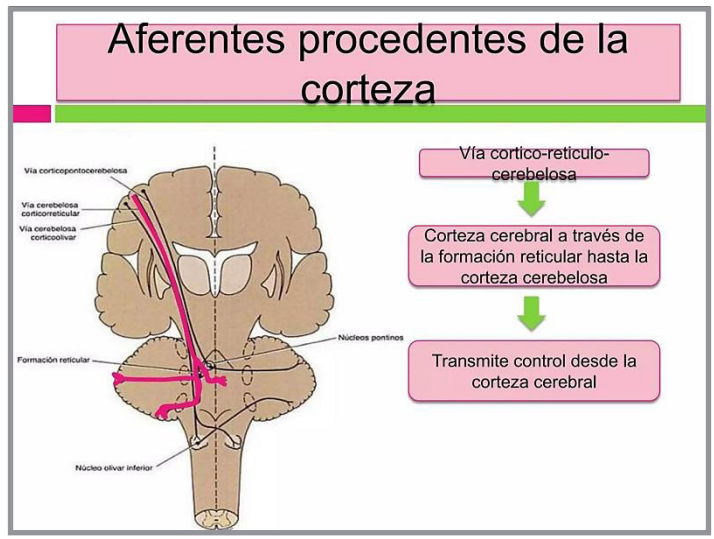


Fig. 4.49 Vía córtico-retículo-cerebelosa (slideshare).

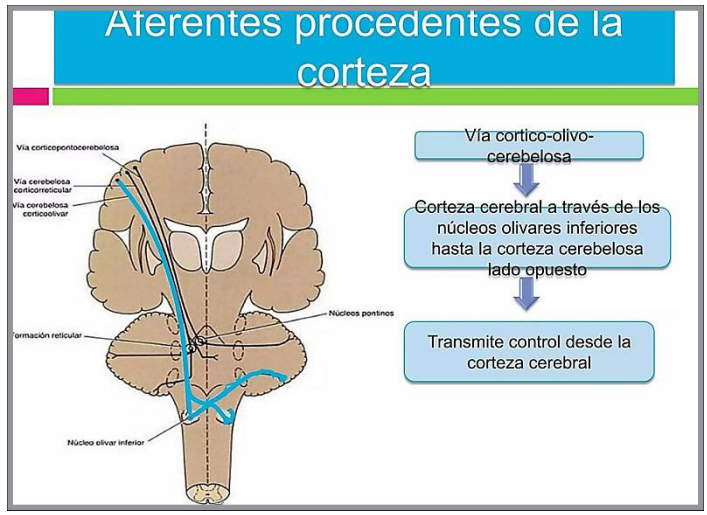


Fig. 4.50 Vía **córtico-olivo-cerebelosa** (slideshare).

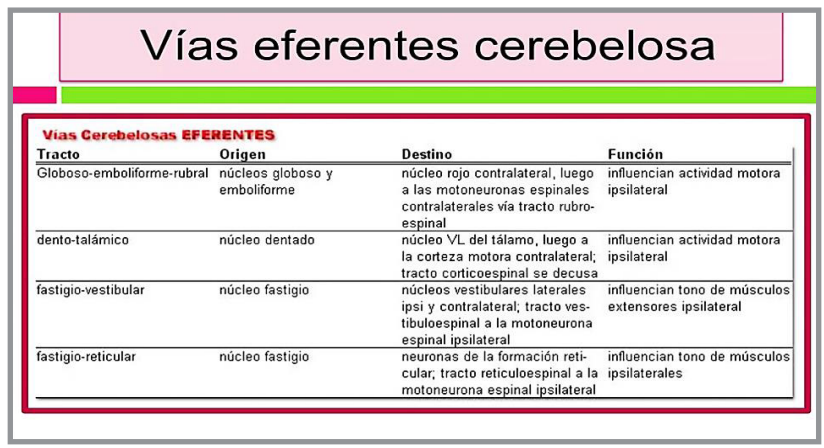


Fig. 4.51 Vías eferentes (slideshare).

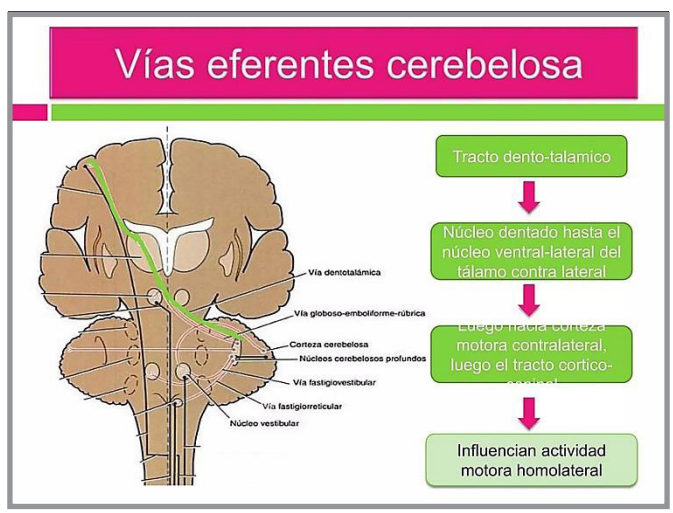


Fig. 4.52 Vías eferentes**: tracto dento-talámico** (slideshare).

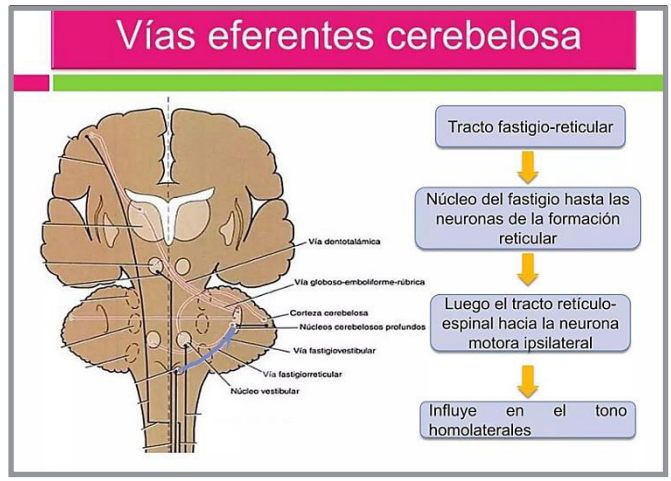


Fig. 4.53 Vías eferentes: tracto **fastigio-reticular** (slideshare).

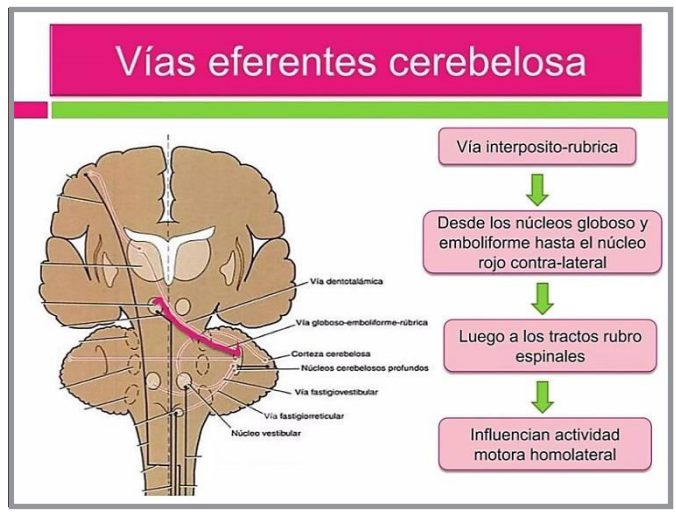


Fig. 4.54 Vías eferentes: **vía interpósito-rúbrica** (slideshare).

b. Mielencéfalo: bulbo raquídeo (figs. 4.55 - 4.66).

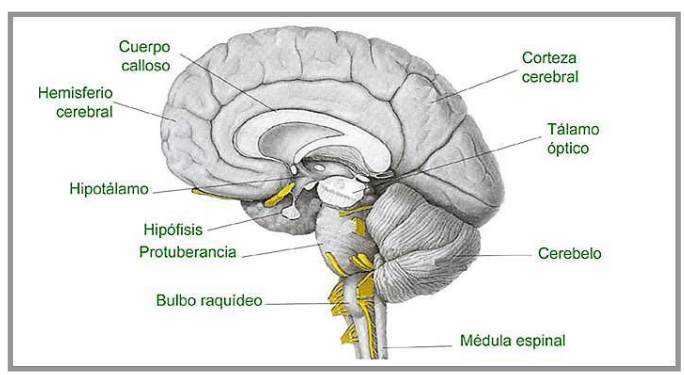


Fig. 4.55 Bulbo raquídeo (slideshare).

El bulbo raquídeo se ubica entre médula espinal y el puente del tronco encefálico. Controla la fuerza y frecuencia de los latidos cardíacos. Regula la frecuencia respiratoria, tos, vómito, estornudos, secreción salival.

- **Centro respiratorio:** controla inspiración y espiración.

- **Centro cardiomoderador:** modera el ritmo cardíaco y es cardioinhibidor.

- **Centro vasoconstrictor:** mantiene la presión arterial.

- **Centro de la deglución:** rige el mecanismo de la deglución.

- **Centros del vómito, salivación, sudoración.**

- **Núcleos del fascículo solitario.**

- **Núcleo ambiguo:** inerva músculos del paladar, faringe y laringe. Envía fibras motoras por glosofaríngeo, neumogástrico y espinal.

- **Núcleo del haz espinal del trigémino.**

- **Núcleos vestibulares:** equilibrio.

- **Oliva y paraolivas internas y externas.**

- **N**úcleo de **Goll y Burdach.**

- **N**úcleo de von **Monakow.**

- **Núcleo arcuato.**

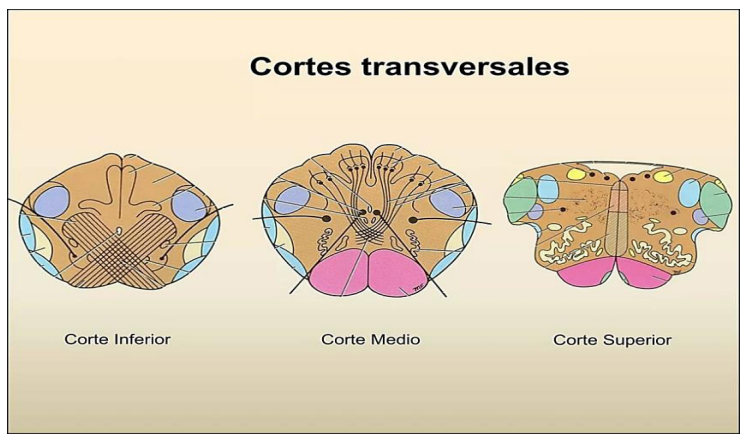


Fig. 4.56 Bulbo raquídeo: cortes transversales (PPT).

Cortes transversales:

- *Tercio superior:* oliva bulbar, núcleo del XII, núcleo ambiguo, núcleo dorsal del vago, núcleos vestibulares, núcleos cocleares, núcleo del fascículo solitario.

- *Tercio medio:* decusación sensitiva, núcleo cuneatus (von Monakow), núcleo arcuato.

- *Tercio inferior:* decusación motora, núcleos de Goll, Burdach, del haz espinal del trigémino, núcleo accesorio del XI.

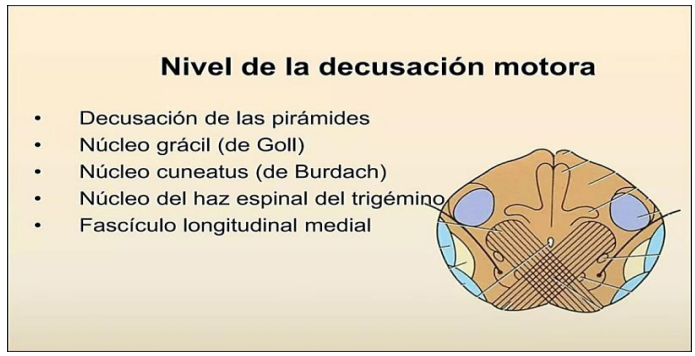


Fig. 4.57 Bulbo raquídeo: decusación motora (PPT).

Fig. 4.58 Bulbo raquídeo: decusación sensitiva (PPT).

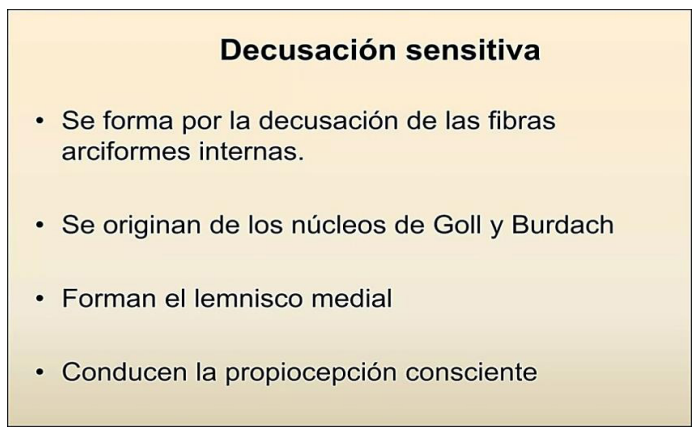


Fig. 4.59 Bulbo raquídeo: decusación sensitiva (PPT).

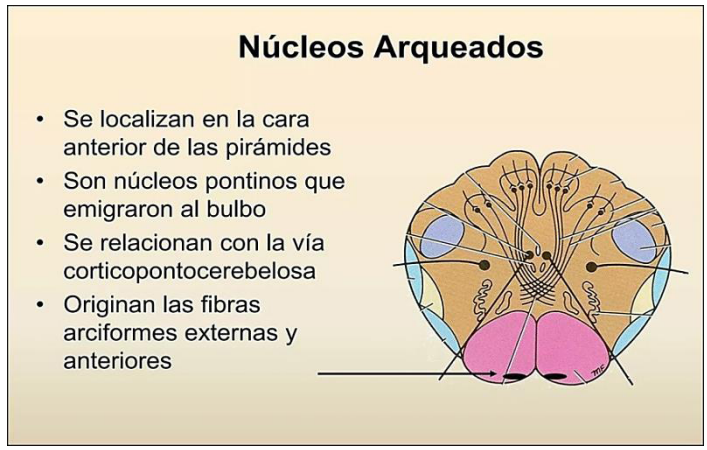


Fig. 4.60 Bulbo raquídeo: núcleos arqueados (PPT).

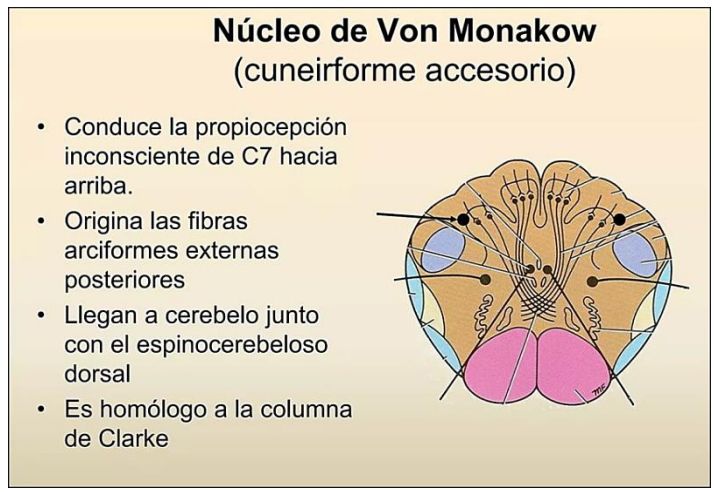


Fig. 4.61 Bulbo raquídeo: núcleo de von Monakow (PPT).

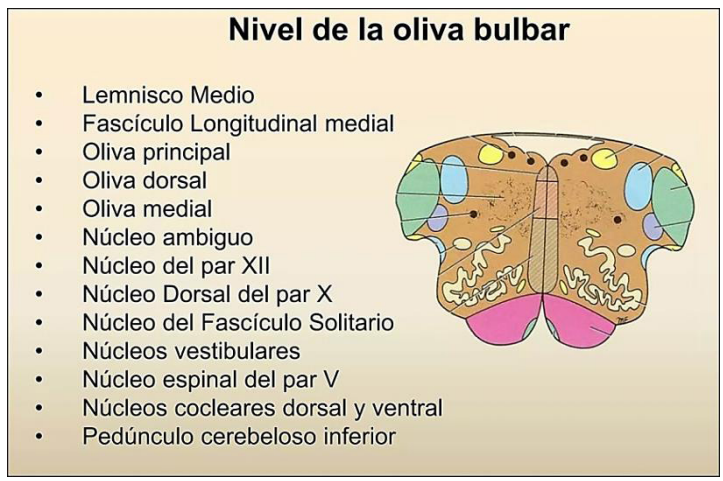


Fig. 4.62 Bulbo raquídeo: oliva bulbar (PPT).

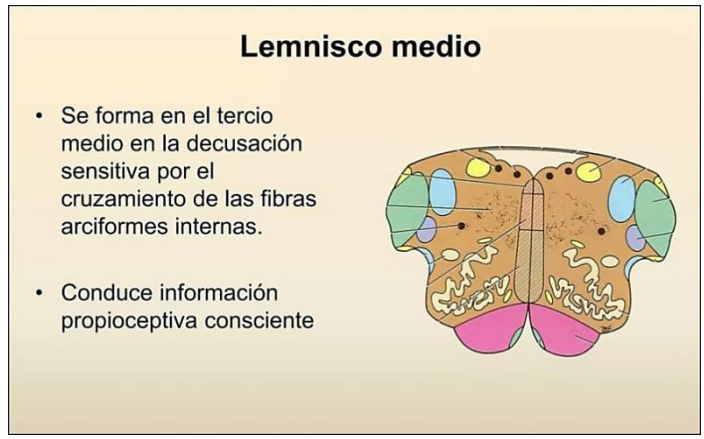


Fig. 4.63 Bulbo raquídeo: lemnisco medio (PPT).

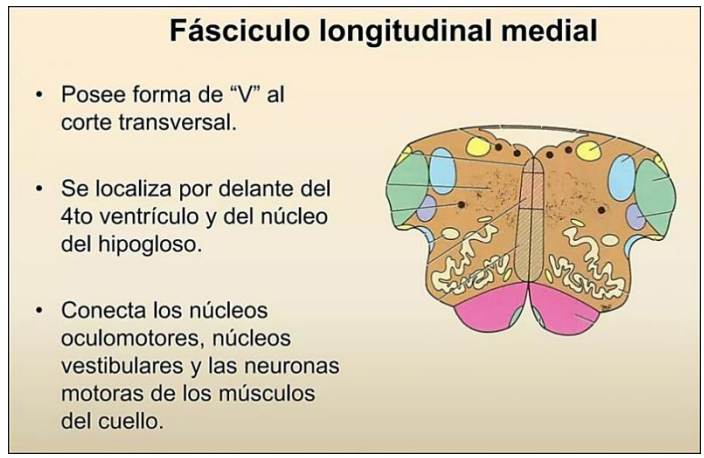


Fig. 4.64 Bulbo raquídeo: fascículo longitudinal medial (PPT).

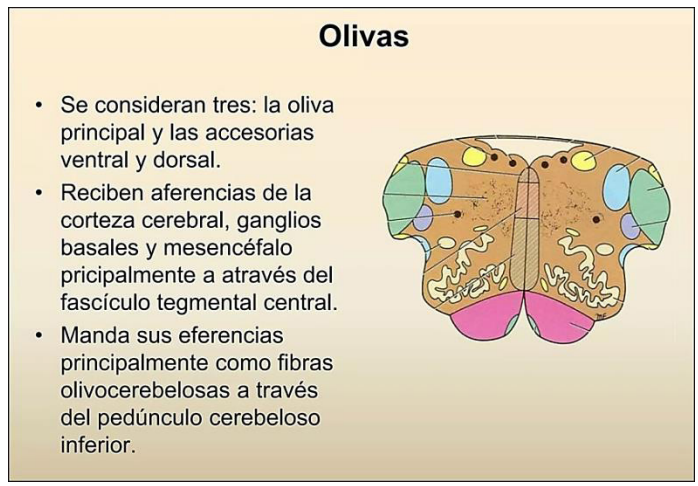


Fig. 4.65 Bulbo raquídeo: olivas (PPT).

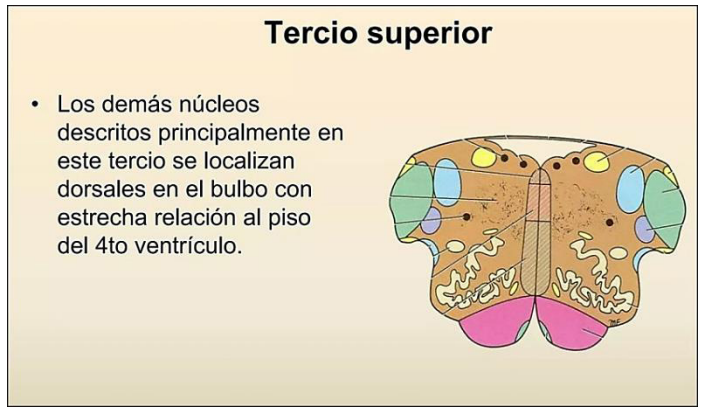


Fig. 4.66 Tercio superior (PPT).

4.7 Médula espinal (fig. 4.67 a 4.xx).

Porción del SNC situada dentro del conducto vertebral. Se extiende desde el agujero magno hasta altura de L1/L2 en el adulto. De cada segmento medular se desprende un nervio raquídeo que sale del canal medular por el agujero intervertebral, excepto el primer cervical. Presenta 31 pares de nervios raquídeos.

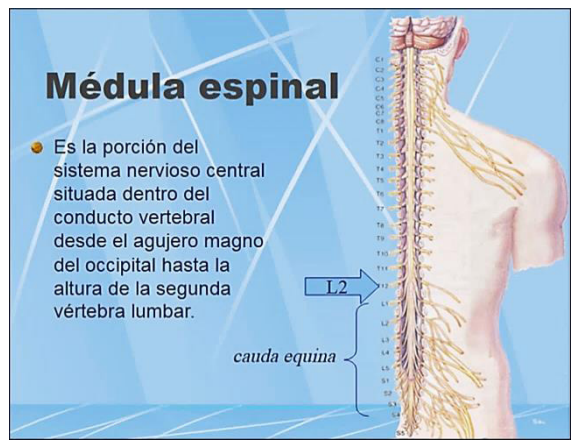


Fig. 4.67 Médula espinal (slideplayer).

Fig. 4.68 Nervios raquídeos: raíces anterior y posterior, ganglio raquídeo (slideplayer).

La médula espinal permite la comunicación entre los nervios y el encéfalo; controla las reacciones automáticas o reflejas y trasmite los impulsos ascendentes hacia el cerebro y los impulsos descendentes desde el cerebro hacia el cuerpo. Los nervios espinales envían impulsos nerviosos a los músculos, vasos sanguíneos y glándulas.

La información sensitiva produce respuestas motoras que comienzan en la médula espinal y llegan al encéfalo donde se regulan como respuestas más complejas. La sustancia gris medular es integradora de los reflejos medulares. Las señales sensitivas penetran en la médula a través de las raíces sensitivas (astas posteriores). Las neuronas motoras de las astas anteriores salen como axones por las raíces ventrales y se prolongan en los nervios periféricos inervando la musculatura estriada del aparato locomotor.

Arco reflejo: unidad básica de la actividad nerviosa:

a. Estímulo.

b. Receptor sensorial.

c. Nervios aferentes.

d. Estación integradora central.

e. Nervios eferentes.

f. Tejido efector → respuesta.

- **Motoneuronas alfa:** son de mayor tamaño y conducen rápido los potenciales de acción.

- **Motoneuronas gamma:** son más pequeñas y conducen potenciales lentos.

- **Interneuronas:** desempeñan funciones motoras y sensoriales. Son muy excitables, producen 1500 descargas por segundo. Reciben la mayor parte de los impulsos sinápticos que llegan a la médula espinal: aferencias sensoriales de entrada o impulsos eferentes emitidos por el cerebro.

Exteroceptores: calor, tacto superficial, frío, presión, dolor.

a. Terminaciones nerviosas libres.

b. Corpúsculo de Paccini.

c. Plexo de Bonnet.

d. Corpúsculo de Ruffini.

e. Discos táciles de Merkel.

f. Bulbos terminales de Krause.

g. Corpúsculo de Meissner.

- **Vías medulares ascendentes:** conducen información aferente que puede llegar o no a la conciencia.

a. Información exteroceptiva: originada fuera del cuerpo: dolor, temperatura, tacto.

b. Información propioceptiva: originada dentro del cuerpo en músculos y articulaciones.

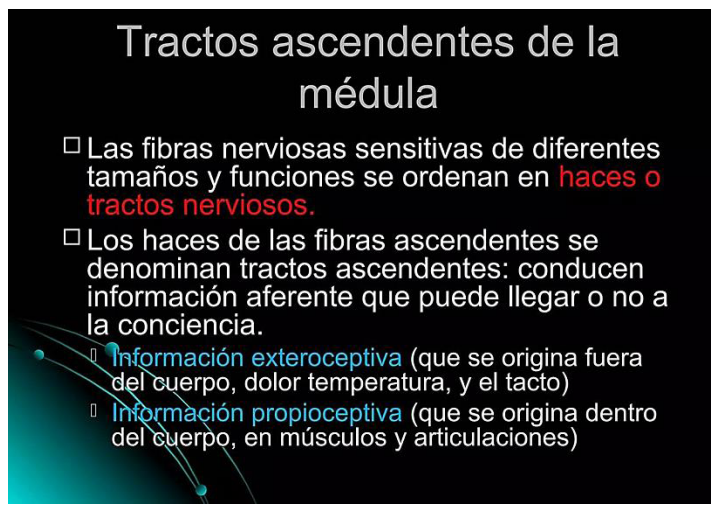


Fig. 4.69 Tractos ascendentes de la médula espinal (PPT).

Vías medulares descendentes: las neuronas motoras de las astas grises envían axones para inervar el músculo esquelético a través de las raíces anteriores de los nervios espinales.

Fig. 4.70 Tractos descendentes de la médula espinal (PPT).

Control de la función muscular (figs. 4.71-4.73)

a. Excitación muscular por las motoneuronas anteriores.

b. Retroalimentación sensitiva.

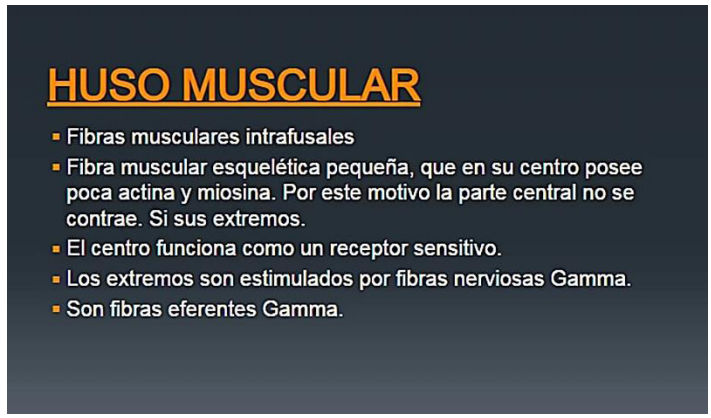
c. Cada músculo informa a la médula sobre su estado: longitud, tensión.

d. Receptores:

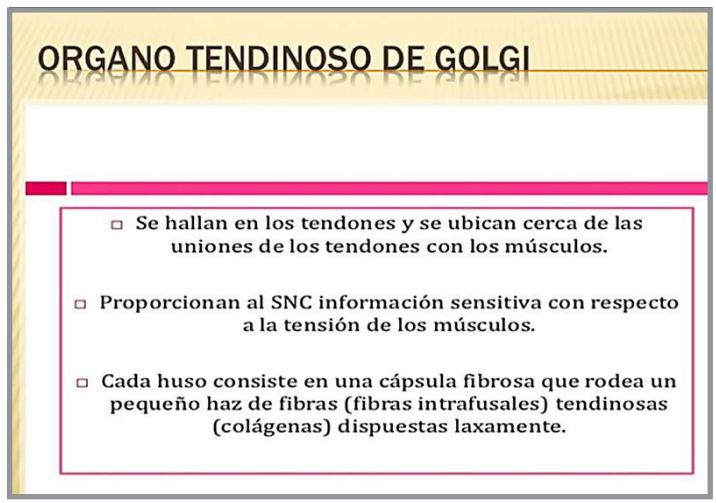
- **Husos musculares:** fibras musculares intrafusales. El centro de la fibra funciona como receptor sensitivo y los extremos son estimulados por las fibras nerviosas gamma que son eferentes.

- **Órganos tendinosos de Golgi:** se hallan en los tendones. Proporcionan información sensitiva al SNC con respecto a la tensión de los músculos.

Fig. 4.71 Control de la función muscular (PPT).

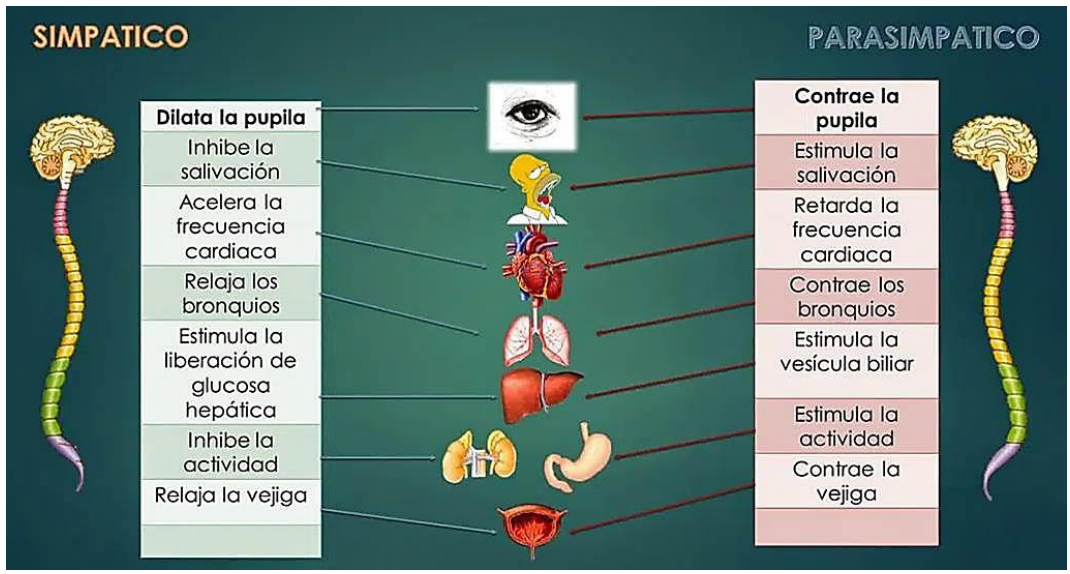


4.72 Huso muscular (PPT).



4.73 Órgano tendinoso de Golgi (PPT).

4.8 Funciones del sistema nervioso autónomo: simpático y parasimpático (fig. 4.74).



4.74 Funciones del sistema nervioso autónomo: simpático y pasimpático

(Barcelona Quiropractic).

Referencias

- Anatomía de Gray. Publicación de Harcourt Brace.

CAPÍTULO 5

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS DE ORIGEN GENÉTICO

5.1 Genética.

La Genética se ocupa del diagnóstico, tratamiento y prevención de los defectos o malformaciones congénitas. El **ADN** es la base de la expresión de la información genética. En la **figura 5.1** se señala: ***célula → núcleo → cromosomas → genes → hebra de ADN*** formada por una *base nitrogenada* y un *fosfato.* Existen cuatro tipos de bases nitrogenadas en el **ADN:** *adenina (A), guanina (G), timina (T) y citosina (C).*

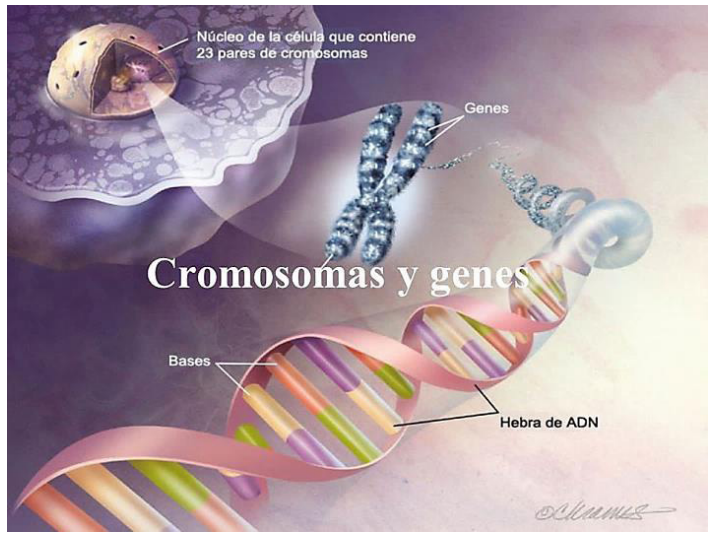


Fig. 5.1 Estructura de: núcleo, cromosomas, genes, ADN (slideplayer).

La información está codificada dentro de los **cromosomas.** Las regiones del cromosoma que definen proteínas se denominan **genes** y se hallan en *sitios específicos de los cromosomas.* La información codificada del ***ADN*** es copiada a un ***ARN*** en un proceso de **transcripción** y es

transportada fuera del núcleo hacia los **ribosomas,** donde *se decodifica* para generar una *secuencia específica de aminoácidos,* en un procedimiento denominado **traducción.** El orden es: célula: **ADN** nuclear (replicación): **cromosomas, genes → transcripción:** *ribosomas* (citoplasma): **ARN** (replicación) → **traducción → proteína.**

El ***gen*** es una unidad heredable o ***genotipo*** que puede mutar y ocasionar cambios en los rasgos o ***fenotipo.*** Se lo ubica en un lugar o *locus* dentro del cromosoma. El *gen* es un segmento de ADN que contiene una *unidad de transcripción* y sus *secuencias reguladoras (promotor)* que pueden ser *traducidas* en una *secuencia polipeptídica.*

Cada gen comprende *exones traducibles* e *intrones no traducibles,* una *región anterior* no traducible (SANT), una *región posterior* (SPNT), una *región promotora* cercana e *intensificadores o silenciadores* más lejanos. Las *mutaciones* son cambios permanentes de la información contenida en el ADN que se producen por errores en el proceso de replicación, que se acelera por radiaciones ionizantes o diversos químicos.

El genoma de *Homo sapiens* comprende la secuencia de ADN contenida en 23 pares de cromosomas (moléculas lineales de ADN) en el núcleo de cada célula humana diploide: 22 autosomas y un par determinante del sexo (XX: mujeres y XY en varones).

El ***código genético*** es la convención por la cual una señal informativa se transforma en otra señal y consiste en *tripletes de bases* de ácido nucleico que contienen la información necesaria para la ubicación de un aminoácido en una molécula de proteína. Un ***codón*** es un triplete de *ARN mensajero (ARNm)* que es reconocido por un ***anticodón*** de *ARN de transferencia (ARNt).* Los genes humanos pueden estar en la cadena *positiva* (sentido 3´ a 5´ desde el extremo del brazo corto del cromosoma) o en la *negativa* (sentido 5´ a 3´ desde el extremo del brazo largo del cromosoma).

El **análisis de los cromosomas y sus genes** ha influido en el diagnóstico y el tratamiento clínico de los pacientes con endocrinopatías **(fig. 5.2).**

Fig. 5.2 Cromosomas y genes (MasScience).

El *genoma nuclear* contiene 99% del **ADN** celular, con 3.000 Megabases (Mb) que se reparten entre *46 cromosomas* (44 autosomas y 2 cromosomas sexuales: X-Y). El número de *genes* que contiene el genoma nuclear humano se estima en un rango de 30.000 a 150.000. Los *genes* presentan *dos cadenas (doble hélice) de* **ADN** compuestas por *nucleótidos:* fosfato, desoxirribosa, ba-

ses nitrogenadas: *adenina* (A), *guanina* (G), *citosina* (C), *timina* (T). Los humanos somos idénticos en un 99.8%. El **ADN** se halla empaquetado formando una compleja estructura dinámica nucleoproteica denominada *cromatina,* cuyo estado de condensación tiene gran variación a lo largo del ciclo celular. Las *histonas* (H1, H2A, H2B, H3, y H4), son los principales componentes proteicos de la cromatina. En la estructura de un cromosoma se evidencian distintos niveles de compactación de un cromosoma humano sobre la base del superenrollamiento del eje del ADN alrededor de *octámeros de histonas.* Estas unidades estructurales o *nucleosomas* forman un primer nivel de estructura en forma de collar de cuentas, que a su vez se enrolla sobre un nuevo eje imaginario formando las *fibras*. Los pliegues de estas fibras introducen sucesivos grados de compactación de un cromosoma hasta un valor máximo alcanzado en la etapa de la metafase. Si el ADN del cromosoma humano 1 (247 x 106 pb) no se encontrara compactado, mediría 8,5 cm, longitud que supera decenas de miles de veces las dimensiones de una célula.

Las **histonas octaméricas** globulares son proteínas que rodean al ADN y *gobiernan la expresión de los genes, pues sus colas proteicas catalizan una gran variedad de adiciones químicas* **(fig. 5.3).**

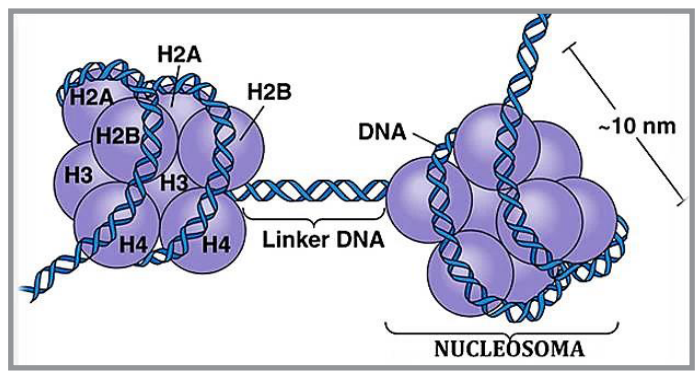


Fig. 5.3 Histonas octaméricas (googlesites).

Las alteraciones congénitas pueden ser: *morfológicas* (malformaciones), *funcionales* (hipoacusia, ceguera, metabolopatías), *aisladas, múltiples* (síndromes, asociaciones, secuencias).

Etiología de las enfermedades genéticas.

- *Monogénicas o Mendelianas* (5-8%).
- *Cromosómicas* (10%).
- *Ambientales* (teratogénicas) (7%).
- *Multifactoriales* (genes + ambiente) (25%).
- *Desconocidas* (50%).

En la **figura 5.4** se presenta ejemplo de enfermedad genética por cromosoma X.

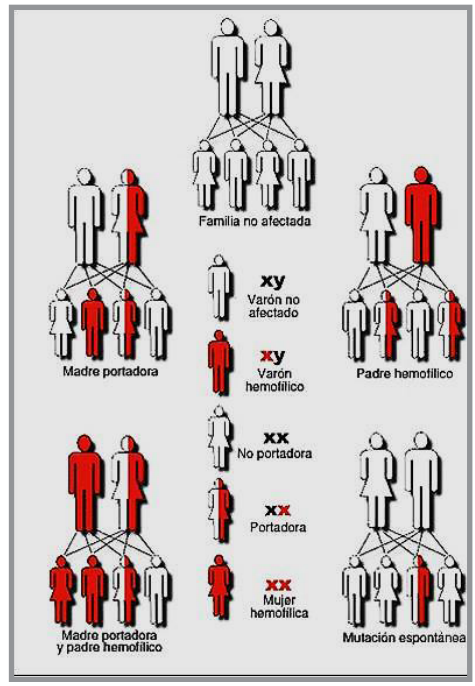


Fig. 5.4 Enfermedad por cromosoma X (ARGOS).

A. Enfermedades mendelianas o monogénicas.

Se producen por la mutación de un único gen. Se dividen en autosómicas ligadas al sexo, dependiendo que la mutación esté presente en un autosoma o en uno de los cromosomas sexuales respectivamente. A su vez, ambas pueden ser dominantes o recesivas.

a. Autosómica dominante (AD): la mutación está presente en un autosoma y sólo es necesario que uno de los alelos del individuo esté mutado (heterocigota) para que se manifieste la enfermedad. La penetrancia habla de la presencia de la mutación en el heterocigota y su manifestación clínica, en cuyo caso hablamos de penetrancia completa.

La acondroplasia es un ejemplo de penetrancia completa, lo cual implica que ante la presencia de la mutación manifestarán la enfermedad. Sin embargo, en algunos heterocigotas la presencia de la mutación no puede ser detectada desde el punto de vista clínico; esto habla de una penetración incompleta y se observa en el árbol genealógico como salto generacional.

No debe confundirse con la *expresividad variable* que implica variaciones en la manifestación clínica de una enfermedad, de ahí la insistencia de un examen físico minucioso en busca de signos leves. La *neurofibromatosis tipo 1* constituye el clásico ejemplo de expresividad variable ya que un progenitor afectado puede manifestar el cuadro completo de la enfermedad con los neurofibromas, nódulos de Lisch en el iris, seudoartrosis, convulsiones y el paciente sólo presenta manchas café con leche.

Sin embargo, puede aparecer una mutación AD en un individuo sin antecedentes en generaciones precedentes. A esta aparición de una enfermedad que surge como consecuencia de un error en la transmisión de un gen se la conoce como *mutación de novo.* Un ejemplo: la **acondroplasia** que se manifiesta de pronto en una familia de talla normal. En ciertos casos ha sido asociado a edad paterna avanzada.

b. Autosómica recesiva (AR): la mutación génica está presente en un autosoma, y es necesario que sea homocigota, para que la enfermedad se manifieste. La condición de heterocigota no es suficiente y sólo lo hace portador de la enfermedad. Dada la necesidad de recibir ambos alelos mutados, el materno y el paterno, la presencia de consanguinidad aumenta el riesgo de padecer una enfermedad AR. Los genes ubicados en el cromosoma Y se refieren como ligados al Y o herencia holándrica e implica que sólo los varones pueden padecerla. Los varones afectados se lo trasmiten a todos sus hijos varones y a ninguna hija.

c. Ligada al cromosoma X: en la enfermedad ligada al X dominante, la mutación se ubica en un cromosoma X. A diferencia de la AD, hay predominancia de mujeres afectadas por ser el X el portador de la mutación y no hay transmisión varón-varón porque el varón afectado sólo les transmite a sus hijos varones el cromosoma Y. Por tener el hombre un solo cromosoma X, el enfermo será hemicigota y no heterocigota, y transmitirá la mutación a todas sus hijas.

d. Herencia mitocondrial: hay un aporte desigual de genes mitocondriales al cigota que los recibe enteramente de su madre. Las mitocondrias del cigota proceden del óvulo, por lo que sólo las mujeres transmiten las lesiones en el ADN mitocondrial, pudiendo padecer las enfermedades derivadas de ellas ambos sexos por igual. El ADN mitocondrial tiene 16.569 nucleótidos en una molécula circular.

B. Enfermedades cromosómicas: se producen por *alteraciones en el número o en la estructura de los cromosomas.* Por ser organismos diploides (2n = 46) tenemos un juego cromosómico haploide de 23 cromosomas (n = 23) proveniente de la madre y otro del padre. El set haploide presente en el óvulo y el espermatozoide se producen a partir de la meiosis femenina y masculina cuya primera división tiene la misión de reducir el número cromosómico de ovo y espermatogonias (2n) a la mitad. De esta manera, luego de la fecundación se forma la cigota con 46 cromosomas.

Los cromosomas pueden ser definidos como estructuras nucleares que se hacen visibles al microscopio óptico durante la división celular. Están formados por ADN y proteínas de tipo histónico y no histónico que sufren diversos procesos de compactación durante la fase M del ciclo celular, logrando que de una hebra de ADN de 2 nm de espesor se obtenga una estructura cromosómica metafásica de 1400 nm (700 nm cada cromátide hermana). Los cromosomas se clasifican en *metacéntrico, submetacéntrico, acrocéntrico y telocéntrico de acuerdo a l*a posición del centrómero.

- Alteraciones cromosómicas numéricas:

a. Poliploidías: el número cromosómico es múltiplo del set haploide (n), es decir 3n *(triploidía,* 69 cromosomas), 4n *(tetraploidía,* 92 cromosomas). Son incompatibles con la vida en línea pura y sólo sobreviven con graves dismorfias en forma de mosaico, entendido como la coexistencia en un mismo individuo de más de una línea celular.

b. Aneuploidías: son modificaciones del número diploide, 2n+1 o bien 2n-1, lo cual implica una trisomía del cromosoma que se adiciona (por ejemplo, trisomía 21) o la monosomía del cromosoma que falta (por ejemplo, monosomía X).

- Alteraciones cromosómicas estructurales: deleción, translocación, inversión, inserción, duplicación, isocromosoma de brazos cortos o largos, cromosoma en anillo.

C. Enfermedades multifactoriales: son responsables del mayor grupo de las enfermedades genéticas. En este tipo de enfermedad el *factor genético y el ambiental* están involucrados. Se dice que la constitución genética produce la *predisposición* a padecer determinada enfermedad y que

el factor ambiental actuaría como *desencadenante.* Esta susceptibilidad estaría determinada por el efecto aditivo de muchos genes (poligenes). Numerosas características normales están gobernadas por este tipo de herencia: presión arterial, altura, inteligencia, etc. Ejemplos: defectos de cierre del tubo neural, la hendidura palatina, la espina bífida, la estenosis pilórica congénita y algunas de las enfermedades crónicas más frecuentes: hipertensión arterial, Alzheimer, esquizofrenia, diabetes mellitus, etc. Hay recurrencia familiar porque existe la carga genética. Tendrá mayor riesgo si los afectados son sus hermanos que si es su primo.

En la ***herencia mitocondrial*** hay un aporte desigual de genes mitocondriales al cigota que los recibe enteramente de su madre. Las mitocondrias del cigota proceden del óvulo, por lo que sólo las mujeres transmiten las lesiones en el ADN mitocondrial, pudiendo padecer las enfermedades derivadas de ellas ambos sexos por igual. El ADN mitocondrial tiene 16.569 nucleótidos en una molécula circular. Codifica para unos 13 polipéptidos de la vía generadora de ATP de la mitocondria para la fosforilación oxidativa y están implicados en la cadena de transporte electrónico de la respiración aerobia, junto con ARN ribosómico (rARN) 12S y 16S y 22 ARN de transferencia (tARN). Existe heterogeneidad de genomas mitocondriales en un mismo organismo, condición conocida como *heteroplasmia*. Ejemplos: neuropatía óptica hereditaria de Lebel, oftalmoplejía externa crónica progresiva y miopatía mitocondrial con fibras rojas estriadas.

- *Imprinting genómico:* expresión de los genes de cromosomas homólogos que puede resultar en características clínicas diferentes dependiendo de si el gen se ha heredado de la madre o el padre. Son algunos ejemplos el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman.

- *Mosaicismo germinal:* implica la presencia a nivel gonadal o de línea germinal de mutaciones AD o ligadas al X que se encuentran en un porcentaje de las células gonadales. A pesar de ser los padres sanos, tienen más de un hijo afectado.

- *Disomía uniparental:* es la presencia en un individuo de un par cromosómico proveniente del mismo progenitor. Esto surge como resultado de correcciones en el cigota que recibe un cromosoma del padre y dos de la madre por no disyunción en la meiosis I femenina y como mecanismo de compensación elimina un cromosoma al azar, en este caso el paterno, quedando los dos cromosomas maternos.

- Enfermedades neurológicas de origen genético.

5.2 Ataxia de Friedreich (AF) (fig. 5.5).

Es el tipo más común de ataxia hereditaria. Es autosómica recesiva, por expansión del triplete GAA, que afecta al **gen de la frataxina,** situado en el **cromosoma 9.** La AF comienza en la niñez o adolescencia.

Fig. 5.5 AF (slideshare).

Etiología (figs. 5.6-5.7).

Genética:

Se trasmite de modo *autosómico recesivo* por lo que puede afectar a hombres o mujeres con igual probabilidad. El trastorno se halla en el **gen x25; locus FRDA, ubicado en el cromosoma 9.** Hay mutación del triplete que normalmente oscila entre 8 a 22, mientras que en la AF oscila entre 200 a 1700.

La clonación posicional tiene tres pasos fundamentales:

1) Cartografiado genómico: mediante técnicas de análisis genético (análisis de ligamiento). *2) Construcción de un mapa físico:* utilizando *genotecas de vectores* del tipo YAC, BAC o PAC, capaces de clonar fragmentos genómicos relativamente grandes.

3) Caracterización de los genes: localizados en el intervalo crítico y buscar mutaciones en estos genes en el ADN de los individuos enfermos de las familias con las que se ha realizado el cartografiado genético. Este se podía esquematizar como cen-FRDA-D9S5-D9S15-qter. El ADN de los enfermos mostró fragmentos de gran tamaño por encima de los tamaños esperados. Estos fragmentos anómalos se debían a la expansión del trinucleótido GAA localizado en el intrón 1 del gen *X25*. Los enfermos mostraban dos expansiones, mientras que los progenitores, portadores obligados, mostraban una única expansión.

Se consiguió caracterizar el gen FRDA. Este gen codifica una proteína de 210 aminoácidos denominada **frataxina.** Tiene un péptido señal mitocondrial y se localiza en la matriz mitocondrial, pegada a su membrana interna. La forma procesada tiene un tamaño de 18 kDa y está involucrada en varios procesos fisiológicos de la mitocondria.

Se detectó que la expansión del **triplete GAA** es la mutación la más frecuente en los cromosomas mutantes de la AF. El análisis molecular mostró que la expansión GAA se encontraba en el 96 por 100 de los cromosomas mutantes, por lo que la tasa de enfermos homozigotos para la expansión era del 94%. Los tamaños de las expansiones patológicas variaban entre 210 y 1210 repeticiones **GAA.**

La variación en aspectos fundamentales del fenotipo clínico no era consecuencia de heterogeneidad genética sino de otros factores. Como factor básico resultó ser el tamaño de los alelos expandidos corto (alelo S) y largo (alelo L), principalmente el más pequeño o alelo S. Se observó una correlación inversa entre la edad de inicio de la enfermedad y el tamaño de la expansión. Esto se debe, a que a menor tamaño de la expansión se transcribe más ARN mensajero y hay mayor frataxina disponible en las células. La frataxina se encuentra en los organoides productores de energía: las mitocondrias.

Se constató que aquellos enfermos con miocardiopatía eran portadores de expansiones más grandes. La AF se ha venido diagnosticando en base a criterios clínicos definidos. Antes de los estudios genéticos no había ningún marcador biológico para el diagnóstico de la enfermedad. La localización del gen, la disponibilidad de marcadores genéticos ligados al locus FRDA y el aislamiento del gen y la caracterización de las mutaciones, han permitido ampliar las posibilidades de diagnóstico.

La AF es una enfermedad autosómica recesiva. Desde el punto de vista genético la enfermedad se padece cuando un individuo es portador de dos mutaciones en los genes paterno y materno. El patrón de herencia indica que ambos progenitores son heterozigotos portadores sanos obligados. Éstas son las bases para establecer los riesgos de recurrencia para los distintos miembros de la familia y ofrecer un consejo genético. Éste último ha cambiado a partir de disponer el diagnóstico molecular.

En este sentido, el riesgo de recurrencia para un matrimonio o una pareja con un hijo enfermo es del 25%. El riesgo de ser portador de un hermano sano ya mayor es del 66%. El riesgo de ser portador para los hijos de enfermos es del 100%. Tanto para los enfermos como para sus hermanos portadores es importante determinar si su pareja es portadora de la expansión GAA (la tasa de portadores en la población general es de 1/100) y así poder ofrecer un consejo genético y planificar las posibles actuaciones.

El diagnóstico prenatal se puede combinar con el diagnóstico preimplantatorio.

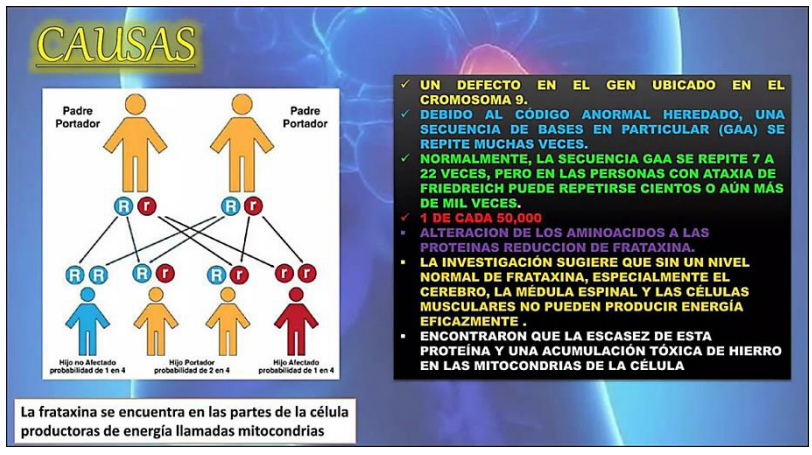


Fig. 5.6 Genética de la AF (slideshare).

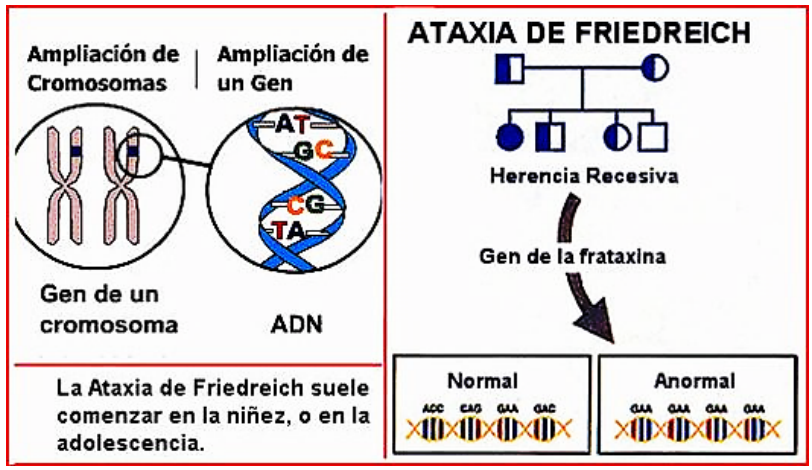


Fig. 5.7 Genética de la AF (slideshare).

Clínica (fig. 5.8).

Ataxia de la marcha.

Falta de equilibrio.

Disartria.

Arreflexia de los miembros inferiores.

Reflejo de Babinski.

Anomalías esqueléticas (escoliosis y pie cavo).

Neuropatía axonal sensitiva.

La mayoría de los enfermos desarrollan una miocardiopatía hipertrófica.

Diabetes mellitus (10%).

Debuta con ataxia progresiva de la marcha y déficit propioceptivo. Sigue con ataxia de miembros y disartria cerebelosa. Es muy característica la asociación de hiporreflexia miotática con respuestas plantares extensoras (signo de Babinski). La pérdida de la capacidad de deambulación se produce aproximadamente 15 años después. Es típica la asociación de hiporreflexia (segunda motoneurona) con Babinski (primera motoneurona), además de la ataxia. La lesión de cordones posteriores motiva una pérdida de la sensibilidad profunda (artrocinética, posicional y vibratoria). En algunos casos hay amiotrofia distal e hipoestesia en guante o calcetín por afectación del nervio periférico. Puede haber nistagmo, sordera y atrofia óptica. No hay afectación de funciones superiores. Se asocia también cifoescoliosis y pies cavos. Un 10% de los pacientes cursa con diabetes mellitus. Es frecuente la asociación de cifoescoliosis, pies cavos, diabetes mellitus y miocardiopatía hipertrófica. La principal causa de muerte es la insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía hipertrófica (50% de los pacientes).

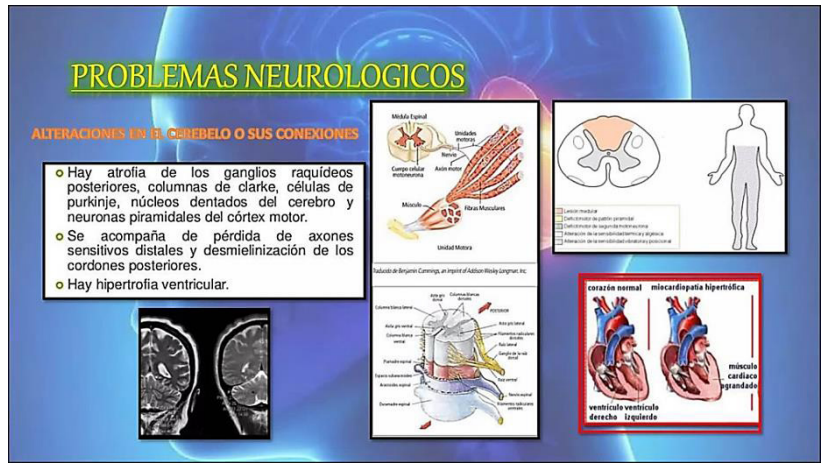


Fig. 5.8 Problemas neurológicos en AF (slideshare).

La AF también incluye disfunción cardíaca, ortopédica y endocrina. Existen nuevos desarrollos que incluyen el uso de fármacos dirigidos a la vía de señalización NRF2 y a la restauración de frataxina. La AF presenta alteraciones cardíacas graves, escoliosis agresiva y diabetes. Una nueva comprensión del rol de los diversos factores genéticos que contribuyen al desarrollo de AF afectará las terapias actuales y futuras (Keita y col., 2022).

Diagnóstico (fig. 5.9).

- Clínico.

- **Anatomía patológica:** atrofia de los ganglios raquídeos posteriores, columnas de Clarke, células de Purkinje, núcleos dentados y neuronas de la corteza motora. Hipertrofia ventricular. Hay degeneración retrógrada de fibras nerviosas de los cordones posteriores, tracto espinocerebeloso y nervios periféricos. La mayoría de los casos implica también degeneración de la vía piramidal (corticoespinal). La médula espinal es atrófica. A nivel sistémico, destaca la alteración cardíaca, con fibrosis intersticial crónica e hipertrofia ventricular.

- Electromiograma.

- ECG.

- Ecocardiograma.

- LCR.

- Laboratorio: sangre y orina. Glucemia.

- Pruebas genéticas.

Fig. 5.9 Diagnóstico en AF (slideshare).

Tratamiento (figs. 5.10-5.11).

- No hay tratamiento específico.

    - Kinesiología:
    - Mayor eficacia en el patrón de marcha.
    - Fisioterapia.
    - Logopedia.
    - Cirugía.
    - Fármacos.

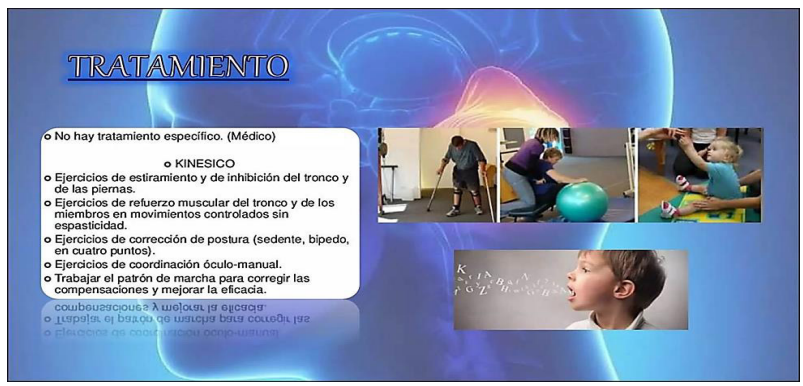


Fig. 5.10 Tratamiento de AF (slideshare).

Fig. 5.11 Tratamiento de AF (slideshare).

La **AF** se debe a mutaciones homocigotas/heterocigotas compuestas en FXN. Este gen codifica la frataxina, una proteína localizada en gran medida en las mitocondrias. En aproximadamente el 96% de los individuos afectados existe homocigosidad para una expansión repetida GAA en el intrón 1 del gen FXN. La repetición GAA expandida conduce a una deficiencia transcripcional del gen FXN. La consiguiente deficiencia de la proteína frataxina conduce a una reducción de la biogénesis del grupo hierro-azufre y de la producción mitocondrial de ATP, elevación del hierro mitocondrial y estrés oxidativo. Se ha descubierto que la inflamación desempeña un papel importante en la patogénesis de la AF. Las terapias propuestas incluyen fármacos que aumentan los niveles de frataxina, terapias de reemplazo de proteínas y genes, antioxidantes, quelantes de hierro y moduladores de la inflamación (Delatcki y Bidichandani, 2019).

La **AF** es una enfermedad neurogenética autosómica recesiva que se asocia principalmente con atrofia de la médula espinal y neurodegeneración progresiva en el cerebelo. La enfermedad es causada por una expansión GAA en el primer intrón del gen frataxina que conduce a una disminución del nivel de la proteína frataxina, lo que resulta en disfunción mitocondrial. Actualmente, no existe ningún tratamiento eficaz para retrasar la neurodegeneración en la AF. Un enfoque terapéutico plausible es la terapia génica. De hecho, los modelos de ratón con AF han sido tratados con vectores virales que codifican FXN o neurotrofinas, como el factor neurotrófico derivado del cerebro, y han mostrado resultados prometedores. Así, la terapia génica se consolida cada vez más como una de las terapias más prometedoras, pero deben superarse varios obstáculos, entre ellos la inmunotoxicidad y la fenotoxicidad (Ocaña-Santero y col., 2021).

Una revisión sistemática que investiga la efectividad y seguridad de los tratamientos para la **AF.** Dentro de los 10 a 20 años posteriores a los primeros síntomas, el paciente requiere una silla de ruedas. La **idebenona** (1350 a 2550 mg/día) mostró una mejoría en las puntuaciones ICARS y FARS durante 6 meses, pero las puntuaciones se deterioraron después de 12 meses en pacientes ambulatorios con AF. La **omaveloxolona** (2,5 a 300 mg/día) mostró una mejora significativa en las puntuaciones mFARS y en las puntuaciones de la actividad de la vida diaria de FA a las 48 semanas en comparación con el placebo. La **vatiquinona** mostró mejoras significativas en las puntuaciones FARS-neuro a los 24 meses frente a la progresión natural de la enfermedad (Jain y col., 2022).

Ensayos clínicos y experimentos con animales recientes demuestran que el tratamiento con interferón gamma (IFN-ɣ) también podría mejorar los signos de la **AF.** Una niña de 9 años ingresó con ataxia, disartria leve y polineuropatía sensitivomotora. Su examen genético fue consistente con FA. Se inició tratamiento con IFN-ɣ 3 veces por semana. El tratamiento y los efectos secundarios. Se midieron la escala de calificación de ataxia de Friedreich (FARS), la prueba de clavija de 9 hoyos (9HPT) y el tiempo de caminata de 25 pies (T25FW). La ataxia y los hallazgos cerebelosos mejoraron en 9 meses. Aunque se logró una mejoría neurológica, no hubo mejoría en la miocardiopatía (Gazeteci Tekin y Levent, 2022).

Se demostró que la diferencia en mFARS entre **omaveloxolona y placebo** observada al final de la parte 2 de MOXIe controlada con placebo (-2,17 ± 1,09) se conservó después de 72 semanas en la extensión (-2,91 ± 1,44). Además, los pacientes previamente asignados al azar a omaveloxolona en MOXIe parte 2 continuaron sin mostrar ningún empeoramiento en mFARS en relación con su extensión inicial durante 144 semanas. Estos resultados respaldan los resultados positivos de MOXIe parte 2 e indican un beneficio persistente del tratamiento con omaveloxolona en el curso de la enfermedad en AF (Lynch y col., 2023).

5.3 Enfermedad de Huntington (EH).

Trastorno neurológico hereditario autosómica dominante con defecto genético en el **cromosoma 4** que codifica una proteína denominada **huntingtina (Htt).** La degeneración de las neuronas ocurre especialmente en el **núcleo caudado y putamen. La EH afecta los movimientos involuntarios, la cognición y l**as emociones.

Etiología: genética (figs. 5.12 a 5.18).

La mutación que se encuentra en todos los enfermos es la expansión del **trinucleótido CAG localizado en el primer exón del gen HD-IT15.** Dicha mutación es fundamental para el diagnóstico y el consejo genético de la AH.

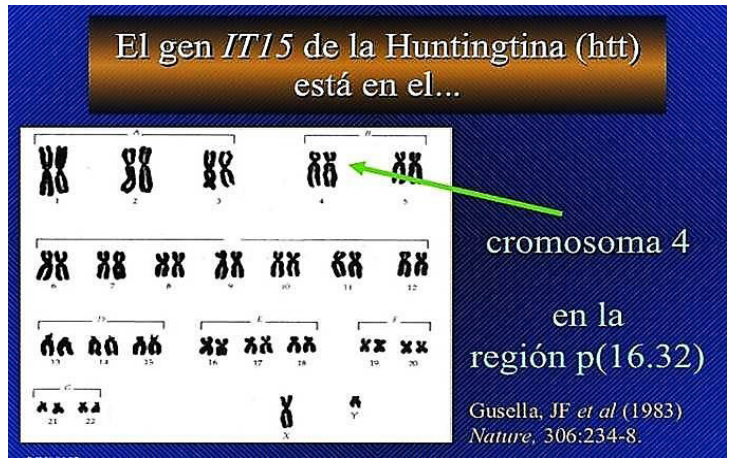


Fig. 5.12 Cromosoma 4, gen HD-IT15 (slideshare).

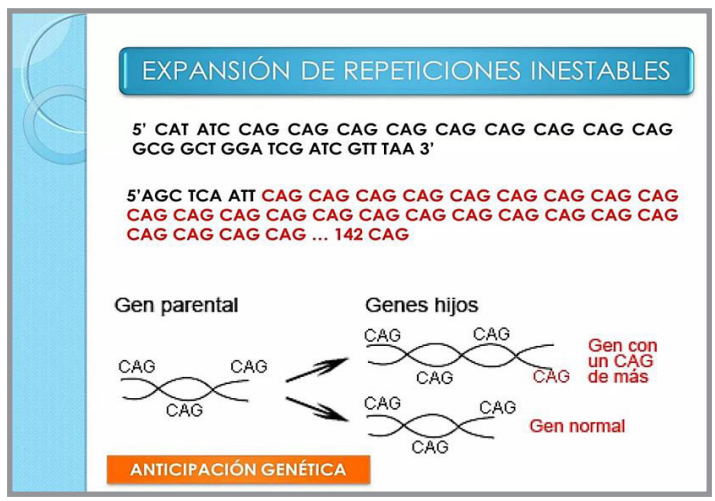


Fig. 5.13 Tripletes: CAG (slideshare).

La proteína **htt** es patogénica y su gen tiene un segmento de tripletes **CAG** repetidos. Ha sido localizada a nivel mitocondrial de las neuronas del SNC y del SNP. Los datos del análisis de marcadores y haplotipos asociados a la mutación dinámica **CAG** de la **AH** sugieren que la mutación está presente a partir de al menos 2 sucesos mutacionales independientes, uno asociado al alelo 7-CCG y otro asociado al alelo 10-CCG.

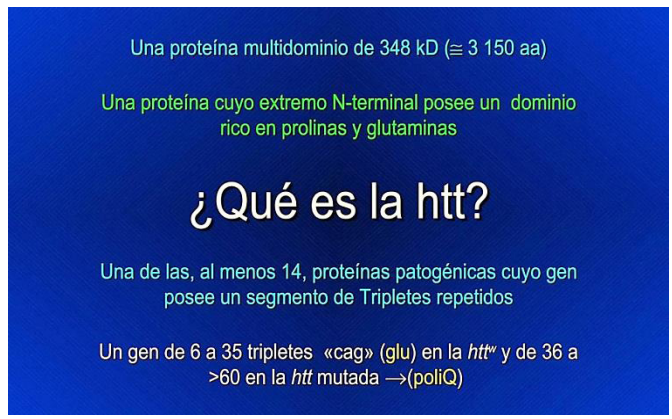


Fig. 5.14 Proteína patogénica htt (slideshare).

Fig. 5.15 ¿Dónde se localiza la htt? (slideshare).

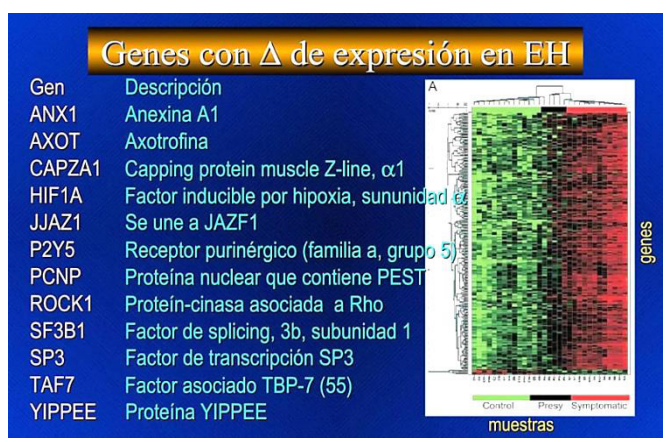


Fig. 5.16 Genes con expresión delta en EH (slideshare).

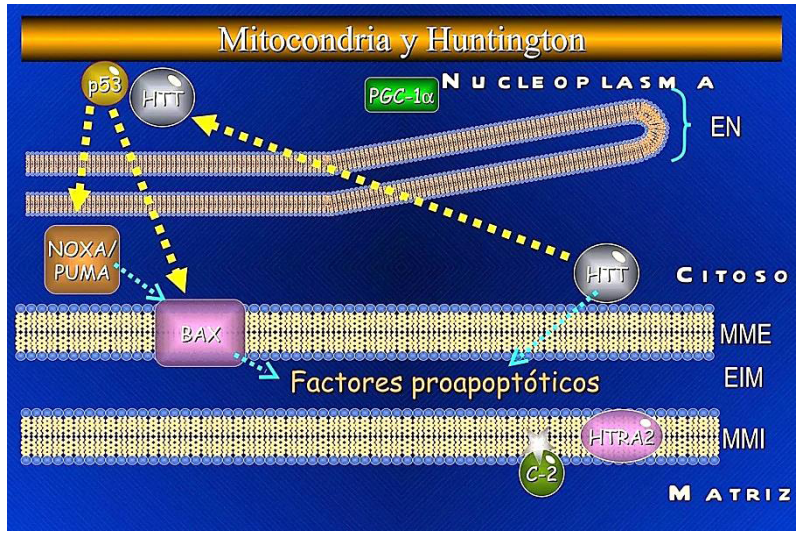


Fig. 5.17 Mitocondria y EH (slideshare).

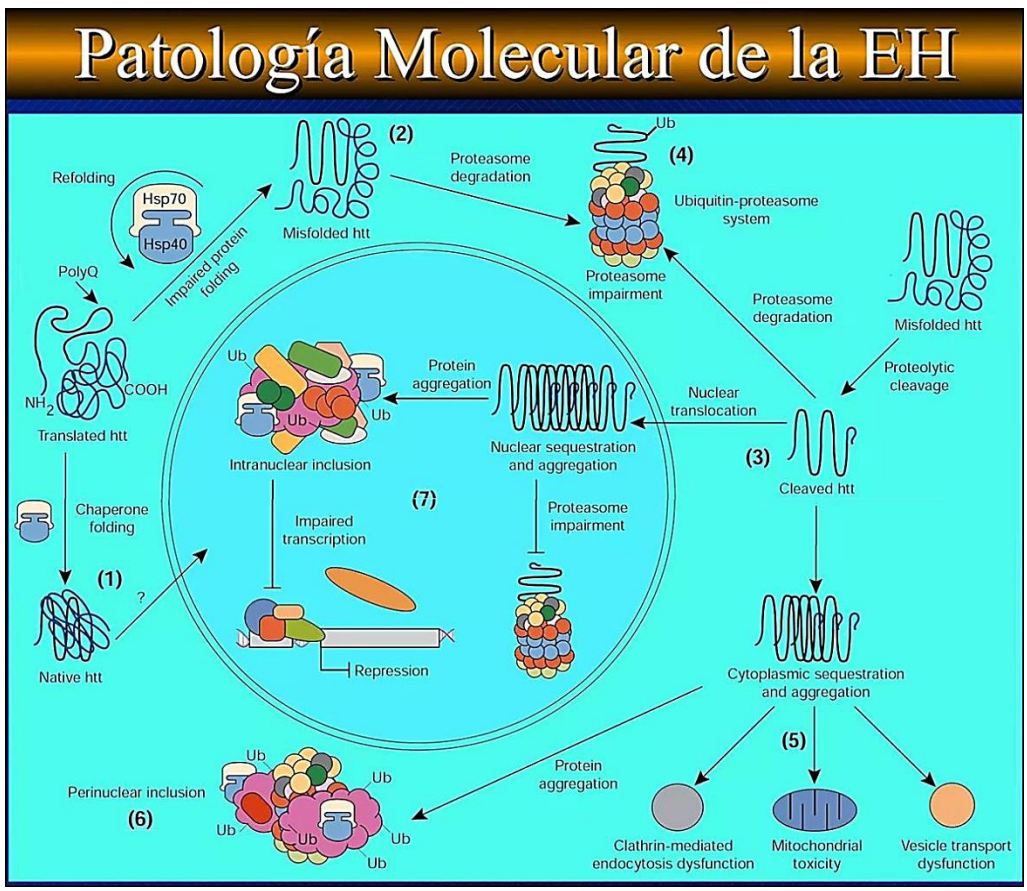


Fig. 5.18 Patología molecular de la EH (slideshare).

Clínica (figs. 5.19 a 5.22).

- Disfunción motora (corea).
- Alteraciones del comportamiento.
- Déficit cognitivo.
- Perturbaciones psiquiátricas.

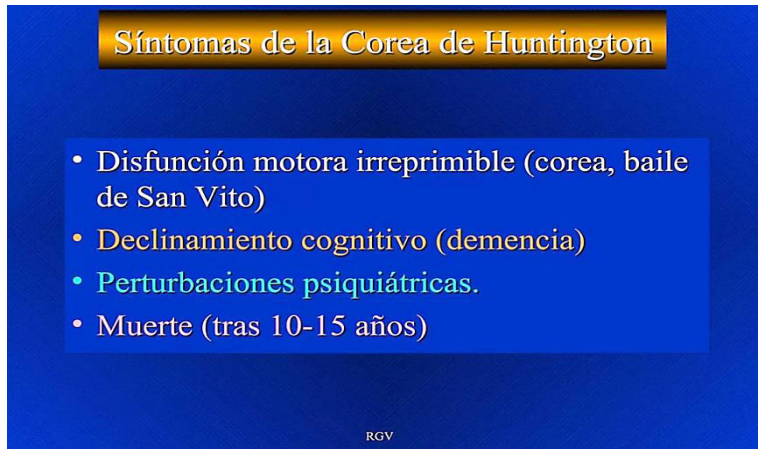


Fig. 5.19 Síntomas de la Corea de Huntington (slideshare).

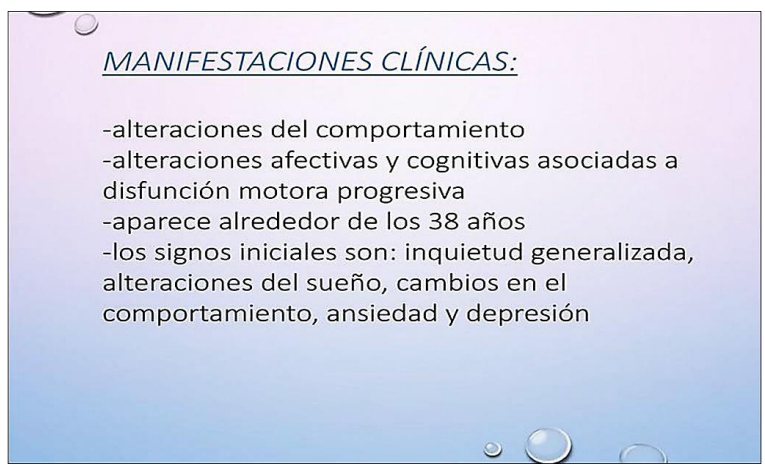


Fig. 5.20 Manifestaciones clínicas (slideshare).

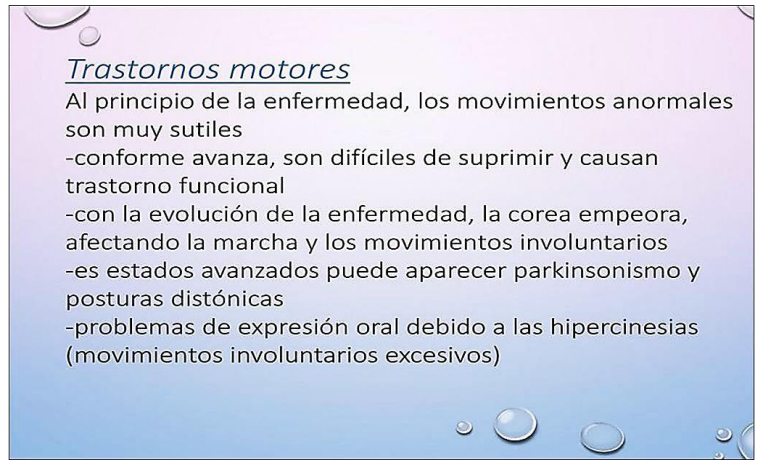


Fig. 5.21 Trastornos motores (slideshare).

Fig. 5.22 Otras alteraciones motoras (slideshare).

Diagnóstico (figs. 5.23)

- Clínica.

- Histopatología.

- Inclusiones nucleares y citoplasmáticas de agregados proteicos.

- Pérdida neuronal en estriado y corteza.

- Glioasis en el estriado.

- Muerte neuronal.

- Neuroimagen.

Fig. 5.23 Histopatología de la EH (slideshare).

Tratamiento.

- Multidisciplinario: neurólogos, psicólogos, etc

- Rehabilitación.

- Terapia del lenguaje.

- Terapia del equilibrio muscular.

- Fármacos: corea: neurolépticos, depletores de dopamina, antagonistas del glutamato; depresión: recaptadores de serotonina, anticonvulsivantes.

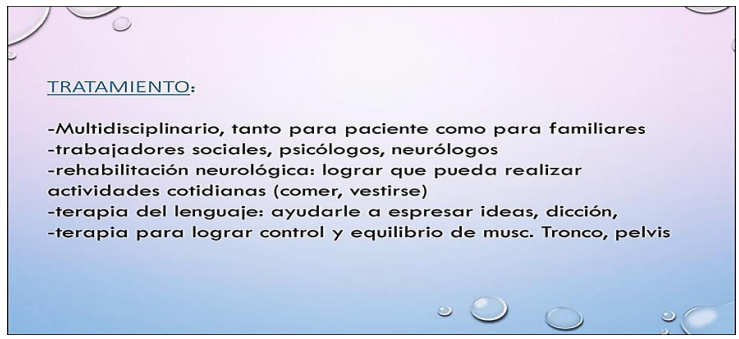


Fig. 5.24 Tratamiento de la EH (slideshare).

Fig. 5.25 Tratamiento de la EH (slideshare).

Fig. 5.26 Terapia preimplantacional de la EH (slideshare).

Se estudió el efecto de la **deutetrabenazina** sobre el deterioro motor, la corea y la distonía y de la **tetrabenazina** sobre la corea. Los datos sobre intervenciones terapéuticas en la **EH** son limitados y respaldan únicamente el uso de inhibidores de VMAT2 para síntomas motores específicos (Ferreira, 2022).

Las personas que portan expansiones anormalmente largas de CAG (más de 35 repeticiones) producen **Huntingtina mutante (mHtt),** que codifica pistas de poliglutaminas (polyQ). Estos poliQ hacen que la proteína sea propensa a agregarse y hacer que adquiera una ganancia de función tóxica. Al afectar principalmente a la corteza frontal y al cuerpo estriado, mHtt altera muchas funciones celulares. Además, esta proteína se expresa de forma ubicua y algunos informes muestran que muchos otros tipos de células se ven afectados por la toxicidad de mHtt. Varios estudios informaron que la **metformina,** un fármaco antidiabético ampliamente utilizado, es neuroprotector en modelos de EH. Es un fármaco pleiotrópico que modula diferentes objetivos como AMPK, la señalización de la insulina y muchos otros. El estudio de posibles dianas, las

interacciones entre el fármaco, el huésped y el microbioma, o los enfoques genómicos y farmacogenómicos pueden permitirnos diseñar una medicina personalizada para tratar la EH (Trujillo-Del Río y col., 2022).

La **enfermedad de Huntington (EH)** es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante caracterizado clínicamente por deterioro motor, cognitivo y emocional. La enfermedad es causada por la expansión anormal de una repetición del trinucleótido CAG en el primer exón del gen de la Huntingtina en el cromosoma 4p16.3. La EH está diseminada por todo el mundo y generalmente se acepta que pocos eventos mutacionales explican el origen de la expansión patógena de CAG en la mayoría de las poblaciones. Hemos investigado la historia genética de la mutación de la EH en 83 probandos familiares de Valencia. Un análisis de la repetición HD/CCG en familias informativas sugirió que al menos 2 cromosomas principales estaban asociados en la población, uno asociado al alelo 7 (77 cromosomas mutantes) y otro asociado al alelo 10 (2 cromosomas mutantes). El haplotipo A-7-A (H1) se observó en 47 de 48 cromosomas mutantes de fase conocida, obtenidos mediante análisis de segregación (análisis de haplotipo de rs1313770-HD/CCG-rs82334), al igual que en 120 de 166 cromosomas (mediante el programa PHASE). La historia genética y la distribución geográfica del haplotipo principal H1 se estudiaron mediante la construcción de haplotipos extendidos con repeticiones cortas en tándem (STR) flanqueantes D4S106 y D4S3034. Se pudo determinar la edad de la expansión CAG asociada con el haplotipo H1 entre hace 4.700 y 10.000 años. Además, observamos una distribución no homogénea en las diferentes regiones asociadas con los diferentes haplotipos extendidos del haplotipo ancestral H1, lo que sugiere que se han producido efectos fundadores locales (García-Planells y col., 2005).

Se estudiaron los datos clínicos y genéticos de 18 pacientes no relacionados con diagnóstico de **enfermedad de Huntington.** Se examinó la edad de inicio, la forma de presentación, los años de evolución y las puntuaciones en la escala de función de Shoulson-Fahn, la escala de discapacidad de Myers y el miniexamen del estado mental. Los 3 parámetros clínicos muestran una correlación lineal con los años de duración de la enfermedad. La mini prueba mental fue más sensible a la progresión y estuvo más correlacionada ($r=0,75$, $p=0,001$). Se realizó un análisis molecular del gen IT15 para los 18 pacientes y 96 cromosomas de control; el rango de repeticiones CAG fue de 9 a 29 para los controles y de 36 a 69 para los pacientes. La correlación disminuyó exponencialmente con la edad de aparición de los síntomas y el número de repeticiones CAG (Solís Pérez y col., 1995).

Se hizo un estudio observacional prospectivo de la **EH** entre 1994 y 1999 de los solicitantes de pruebas predictivas que ingresaron al protocolo consistió en: entrevista informativa, entrevista psiquiátrica, extracción de sangre para estudio molecular, así como entrevistas de resultado y seguimiento. Hubo 87 postulantes con un 50% de riesgo. La edad media de los solicitantes fue de 28 años. El 31% ya tenía hijos en el momento de la prueba predictiva. La tasa de aplicación según la población estimada con un 50% de riesgo para la comunidad de Valencia es del 13,4%. La tasa varía en función del acceso a la información de la población en riesgo, siendo del 24,7% cuando tienen acceso directo y del 8,3% cuando no lo tienen ($p<0,01$). El 45% no acudió a la visita post-resultado, no influyendo en ello el resultado positivo o negativo de la mutación. Sólo el 6,8% tuvo algún evento adverso en los 6 años de seguimiento, siendo todos leves. Concluyendo, la tasa de aplicación está determinada por el acceso a la información de la población en riesgo. El cumplimiento del protocolo diseñado para el diagnóstico presintomático de la **EH** mantiene al mínimo la presentación de eventos adversos (Solís Pérez y col., 2001).

5.4 Distrofinopatías: distrofia muscular de Duchenne (DMD) y distrofia muscular de Becker (BMD).

Entre las más frecuentes se encuentran las **distrofias musculares de Duchenne** con una incidencia de 1 caso cada 3.500 recién nacidos vivos.

Genética.

Las distrofinopatías son trastornos neuromusculares causados por mutaciones en el **gen de la distrofina.** La mutación más frecuente de las distrofias musculares de Duchenne y de Becker es la deleción del **gen DMD.** Las deleciones que condicionan la pérdida de lectura del gen DMD se suelen expresar con fenotipo grave Duchenne. Por el contrario, aquéllas que no alteran la pauta de lectura se expresan con fenotipo Becker y también otros fenotipos leves como el síndrome de mialgias-calambres. La genética y, por ende, el análisis molecular de la distrofinopatías es compleja.

a. Distrofia muscular de Duchenne (DMD): el **gen DMD** se encuentra en el **brazo corto del cromosoma X,** por lo que estas enfermedades se heredan con *carácter recesivo ligado al X.* La DMD tiene una de las tasas de mutación más altas conocidas en el hombre: 1 mutación cada 10.000 gametos por generación. En un tercio de los pacientes no hay historia familiar previa, considerándose que la enfermedad se produce por una mutación *de novo,* bien en la madre, bien en uno de los abuelos maternos.

La genética molecular del **gen DMD** se resume en los siguientes puntos:

1) Localización: **Xp21.2.**

2) Tamaño de 2,3 Mb, con un total de 79 exones y 13,9 kb de ORF o pauta de lectura.

3) Se expresa en músculo esquelético y cardíaco, en tejido nervioso, retina y otros tejidos aunque en menor medida.

4) Se regula de un modo complejo teniendo secuencias promotoras específicas de tejido cerebral, muscular, célula de Purkinje, retina y otros.

5) En el 65% de los casos la mutación es una deleción de tamaño variable, mientras que en un 5% la mutación es una duplicación y en el resto de pacientes la patología molecular es una mutación puntual.

6) La variabilidad clínica, especialmente la relativa a la forma Duchenne versus la forma Becker, se explica mayoritariamente por la hipótesis de la ruptura (DMD) o no (DMB) de la pauta de lectura del gen delecionado.

El diagnóstico molecular de los pacientes y de las mujeres de su familia se convierte en una técnica básica para establecer si son o no portadoras. Además, el diagnóstico prenatal es una herramienta de primer orden en el consejo genético que se ofrece a las familias. El análisis molecular se realiza buscando deleciones del **gen DMD** mediante técnicas de transferencia de Southern y de PCR múltiple.

La **DMD** es una miopatía de tipo distrófico con afectación multiorgánica (neuromuscular, respiratoria, digestiva y metabólica). Tiene una gran variabilidad clínica. Los síntomas comienzan en la edad pediátrica (limitación de la movilidad y complicaciones respiratorias tempranas). Las complicaciones respiratorias reducen la esperanza de vida de los afectados. No existe ningún tratamiento que modifique su evolución, aunque los corticoides y las nuevas terapias génicas están aumentando la vida media de esta enfermedad (Leiva Cepas y col., 2021).

El manejo de la **DMD** debe ser multidisciplinar y adaptarse al perfil del paciente y al estadio de progresión clínica. Además de la corticoterapia, se deben proporcionar tratamientos dirigidos a problemas gastrointestinales, respiratorios, cardíacos y ortopédicos, así como fisioterapia, con miras a mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los estudios genéticos juegan un papel clave en el manejo de la enfermedad, tanto en la detección de casos y potenciales portadores como en la caracterización de la mutación implicada y el desarrollo de nuevas terapias (Osorio y col., 2019).

La **DMD** es causada por la mutación del gen DMD, que codifica la distrofina, una proteína subsarcolémica esencial para la estabilidad estructural del músculo. Los defectos genéticos en el gen DMD se dividen en: deleciones (65%), duplicaciones (5,10%) y mutaciones puntuales (10-15%). Actualmente no existe ningún tratamiento curativo, el único fármaco que ha demostrado modificar la historia natural de la enfermedad son los **corticoides,** actualmente indicados en estadios tempranos de la enfermedad. En relación a los ensayos clínicos, en los últimos diez años se han experimentado grandes avances en el campo de las opciones terapéuticas, dividiéndose en dos grandes dianas terapéuticas: 1) el área de las terapias génicas y 2) intentar revertir o bloquear los procesos fisiopatológicos de la enfermedad: inflamación, fibrosis, regeneración muscular, etc. Es probable que un tratamiento eficaz para la DMD requiera combinaciones de terapias que aborden tanto el defecto primario como sus consecuencias fisiopatológicas secundarias (Ortez y col., 2019).

La **DMD** es una enfermedad grave, debilitante y progresiva. El diagnóstico debe confirmarse mediante pruebas genéticas para identificar la mutación en el gen DMD o biopsia muscular e inmunotinción para demostrar la ausencia de *distrofina.* Aunque hasta el momento sigue siendo una enfermedad incurable, esto no significa que no tenga tratamiento. El tratamiento debe ser multidisciplinario, buscando la funcionalidad del paciente y evitando complicaciones cardiorrespiratorias y esqueléticas. Los **esteroides** a largo plazo han mostrado beneficios significativos, como prolongar la deambulación, reducir la necesidad de cirugía de columna, mejorar la función cardiorrespiratoria y aumentar la supervivencia y la calidad de vida (Vázquez Cárdenas y col., 2013).

Los pacientes con **DMD** presentan disminución de la densidad mineral ósea (DMO) debido al tratamiento con *glucocorticoides* y debilidad muscular progresiva. La remodelación ósea permite mantener y controlar el volumen y la estructura ósea mediante factores locales y sistémicos. Entre ellos se incluye el activador del receptor del sistema factor nuclear kB (RANK)/ligando de RANK (RANKL)/osteoprotegerina (OPG), una vía determinante en el equilibrio entre la formación y la resorción ósea. Las alteraciones de este complejo, provocadas por factores como los glucocorticoides, pueden afectar el metabolismo óseo. La acción extensa de la vía RANK/RANKL/OPG sugiere una influencia en la fisiopatología del músculo distrófico (Atilano Miguel y col., 2022).

b. Distrofia muscular de Becker (BMD).

Se manifiesta en un cuadro clínico similar pero con un curso natural mucho más leve, aunque variable, con un inicio más tardío, debilidad menos marcada y progresión más lenta. Generalmente, la debilidad muscular se inicia entre los 2-3 años de edad aunque su aparición puede retrasarse. El niño tiene dificultad para correr, saltar, subir escaleras e incorporarse del suelo. Presenta una marcha patosa, lordosis lumbar e hipertrofia de las pantorrillas. La debilidad muscular afecta selectivamente a la musculatura proximal empezando por los miembros inferiores. El músculo cardíaco también está afectado y se ha descrito retraso mental en algunos pacientes. Los niños necesitan silla de ruedas antes de los 12 años y fallecen hacia el final de la segunda década o principio de la tercera.

Se hizo un estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de **givinostat,** un paninhibidor de histona desacetilasa en la **BMD.** El estudio no logró alcanzar el criterio de valoración principal. Sin embargo, hubo una señal potencial de las evaluaciones de RM que sugerían que givinostat podría prevenir o ralentizar la progresión de la enfermedad (Comi y col., 2023).

c. Distrofia miotónica (DM1 y DM2).

- **Distrofia miotónica DM1:** trastorno muscular sistémico genético que se caracteriza por debilidad muscular y se acompaña de miotonía y de anomalías específicas sistémicas tales como las cataratas oculares precoces, dismorfología facial, atrofia testicular, calvicie precoz en varones, fallo renal, hiperinsulinismo y anomalías de la conducción cardíaca. Originalmente se consideró como una alteración confinada a la vida adulta, sin embargo, se ha establecido claramente que también se presenta en la edad pediátrica, mereciendo especial atención la forma grave congénita que aparece ya en la época neonatal como un síndrome hipotónico.

La mutación de la mayoría de familias y pacientes con distrofia miotónica DM1, es la expansión de un trinucelótido CTG en la región 3¢ no traducida (3¢-UTR) del **gen de una proteinquinasa (DMPK) localizado en el cromosoma 19q13.**

Se demostró mosaicismo tisular y tumoral de la repetición del trinucleótido del gen de la proteína quinasa de la *miotonina* en un paciente con múltiples carcinomas de células basales asociados con **distrofia miotónica.** Se realizó un estudio genético del tumor comparándolo con piel sana. Los resultados muestran que esta asociación podría no ser un fenómeno puramente aleatorio y que las características genéticas particulares de este trastorno podrían tener un rol en la patogénesis del tumor (Bañuls y col., 2003).

La **distrofia miotónica tipo 1 (DM1),** una enfermedad autosómica dominante caracterizada por una expansión de CTG en la región 3' del gen DMPK en el cromosoma 19, es una enfermedad muy heterogénea. En este estudio, se presenta una familia con DM de tipo clásico de inicio temprano, y un fenotipo homogéneo destacado por síntomas neuromusculares severos y disfunción mental con demencia de tipo subcortical. Las anomalías neurorradiológicas incluyeron atrofia cerebral, lesiones de la sustancia blanca y calcificaciones de los ganglios basales. En los 3 pacientes estaba presente una expansión triplete de CTG muy grande en el locus DMPK de los leucocitos. Un paciente mostró fibras rojas irregulares (FRR) y un defecto del complejo III de la cadena respiratoria, pero no se encontraron mutaciones en el gen del citocromo b del ADNmt (Seijo Martínez y col., 2003).

- **Distrofia miotónica DM2:** se ha descrito una segunda forma clínica, con mayor afectación de la musculatura proximal, que está causada por un **segundo gen DM2** que se encuentra en el **cromosoma 3q.**

d. Distrofia facioescapulohumeral (FSH).

La distrofia facioescapulohumeral (FSH) es un trastorno del músculo esquelético con herencia autosómica dominante y expresividad variable. Alrededor del 95% de los pacientes muestran algún rasgo a la edad de 20 años. Una proporción de pacientes son casos esporádicos consecuencia de neomutaciones. El **locus FSH** se localizó en el **cromosoma 4q35.** La mutación asociada a la FSH es el reordenamiento de una región telómerica que contiene elementos D4Z4 de 3,3 kb repetidos. El número de estas repeticiones varía en la población general y se considera como mutación cuando el fragmento de ADN resultante tiene un tamaño menor de 35 kb, consecuencia de la deleción de varios elementos repetitivos.

5.5 Neuropatías periféricas hereditarias.

Las neuropatías periféricas hereditarias afectan a los nervios periféricos y se clasifican en neuropatías sensitivo-motoras hereditarias (NSMH), neuropatías sensitivas hereditarias (NSH) y neuropatías sensitivas y autonómicas hereditarias (NSAH). Presenta debilidad en los pies y músculos de las piernas que originan deformación de los pies. La marcha a pasos grandes desencadena caídas.

5.5.1 Neuropatía de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

Se distinguen 4 fenotipos:

Tipo 1: la más frecuente, con anormalidades en la capa de mielina. Es la forma más común de neuropatía periférica hereditaria. Es causada por mutaciones en los genes que producen proteínas relacionadas con la morfología y función del axón o capa de mielina de los nervios periféricos. La degeneración de los nervios motores produce debilidad muscular y atrofia de las extremidades superiores e inferiores. La degeneración de los nervios sensitivos origina reducción de las sensaciones de calor, frío y dolor.

Tipo 2: menos frecuente. Anormalidades en los axones.

Tipo 3: enfermedad de Dejerine-Sottas. Autosómica recesiva. Poco común. Es grave y comienza en la infancia. Se presentan atrofias y debilidades musculares severas y problemas sensoriales.

Tipo 4: neuropatía con hipomielinización congénita. Afecta tanto al axón como a la mielina. Presenta debilidad en las piernas en la infancia y pueden perder la capacidad de caminar en la adolescenecia.

Hay diversas formas de **CMT: CMT1, DMT2, CMT3, CMT4 y CMTX.** La **CMT1** es la más frecuente y presenta anormalidades en la mielina. La **CMT1A** es autosómica dominante y resulta de la duplicación del gen en el cromosoma 17 que produce la proteína 22 de la mielina **(PMP-22).** La **CMT1B** es autosómica dominante siendo causada por mutaciones en los genes que producen la proteína cero **(Po)** de la mielina. Las formas **CMT1** se reconocen porque los

enfermos muestran velocidades de conducción nerviosa disminuidas y procesos de desmielinización y remielinización ("bulbos de cebolla") en la biopsia de nervio. Los pacientes con formas **CMT2** tienen velocidades de conducción normales o sólo algo reducidas y pérdida importante del número de axones en los corte histológicos.

Etiología: Genética (figs. 5.27-5.28).

- Formas clínicas de la CMT:

- CMT1.

- CMT2.

- CMT3.

- CMT4.

- CMTX.

CMT1 es la más frecuente. Existen **3 CMT1: CMT1A, CMT1B, CMT1C.**

Clasificación (figs. 5.27-5.28).

- CMT1A: cromosoma 17p11.2, duplicación del gen, proteína deficiente: **PMP22** (mielina periférica).

- CMT1B: deficiencia del **gen MPZ:** proteína de adhesión **Po** en SNC).

- CMT1C: altera gen **LITAF.**

- CMT1D: mutación del **gen EGR2** (factor de transcripción: mielina en células de Schwann).

- CMT2: altera cromosoma 1p36.

- CMT4A: cromosoma 8q13-q21.1, **gen GDAP1.**

- CMTX: cromosoma X, **gen GJB1:** codifica la proteína **conexina 32.**

La **enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)** muestra una gran heterogeneidad genética. Se reconocen los patrones mendelianos clásicos, *autosómico dominante* (el más frecuente), *autosómico recesivo y ligado al cromosoma X.* La mutación que causa la enfermedad, la duplicación de 1,5 megabases (Mb) en el **cromosoma 17p11.2,** es de herencia autosómica dominante. La duplicación **CMT1A** es la mutación más prevalente en el conjunto de las neuropatías hereditarias y se encuentra en el 60-70% de los enfermos. En la región genómica de 1,5 Mb se encuentra el **gen PMP22** el cual es el responsable de la enfermedad por un efecto de dosis génica. Dentro de los genes que tienen importancia clínica por su relativa frecuencia, el **gen GJB1** que codifica la proteína **conexina 32** y causa la forma **CMTX** (ligada al X), siendo responsable del 10% de los casos de CMT, y el **gen MPZ** que codifica la proteína más frecuente en la mielina del sistema nervioso periférico: la **Po** que causa el 3-4% de la patología molecular de estos enfermos. El resto de genes descritos afecta un porcentaje menor en las familias con estas neuropatías pe-

riféricas hereditarias. La gran variabilidad clínica y genética hace que el diagnóstico y el consejo genético sean fundamentales en el manejo clínico de los pacientes y de las familias afectadas.

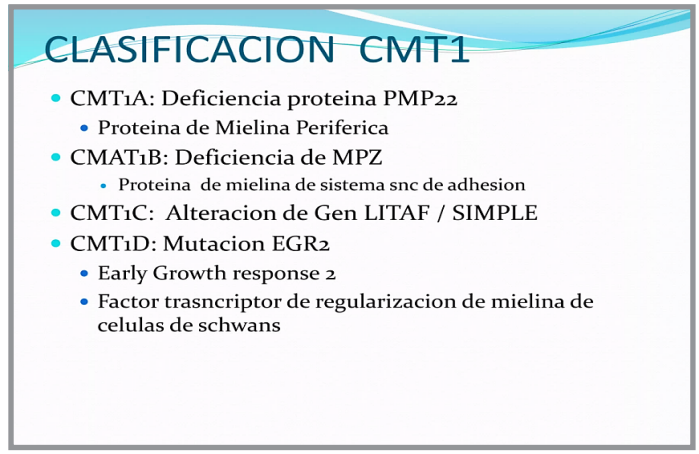


Fig. 5.27 Clasificación CMT1 (slideshare).

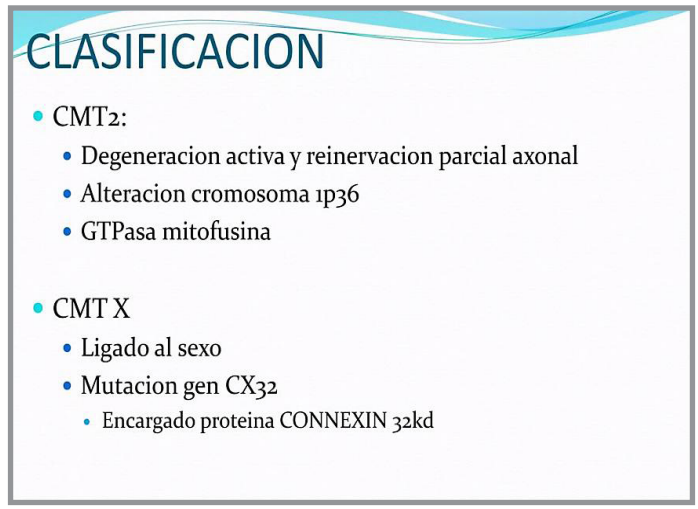


Fig. 5.28 Clasificación CMT2 y CMTX (slideshare).

- Mecanismos genéticos de los reordenamientos genómicos en el cromosoma 17p11.2: duplicación CMT1A y deleción HNPP.

La duplicación de 1,5 Mb en la **región cromosómica 17p11.2** es la mutación principal que causa neuropatía **CMT** tanto autosómica dominante como en casos esporádicos. Se demostró que el producto recíproco del entrecruzamiento es una deleción que causa de otro tipo de neuropatía desmielinizante, la neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión **(HNPP).** La región de 1,5 Mb está flanqueada por dos secuencias: los elementos **CMT1A-REP** que se alinean incorrectamente y provocan el fenómeno de entrecruzamiento desigual durante la meiosis. Este hecho ocurría mayoritariamente en meiosis masculinas o bien las duplicaciones de origen paterno son más estables que las de origen materno. A fin de comprender los meca-

nismos básicos que subyacen a la generación de los mutaciones recíprocas (la duplicación **CMT1A** y la deleción **HNPP**), se estudiaron una serie amplia casos esporádicos *de novo*. Se pudo observar que si bien la mayoría de duplicaciones se originaban en la espermatogénesis paterna, había un grupo pequeño de duplicaciones que lo hacían en la ovogenésis materna. Sin embargo, un hallazgo fundamental fue que las duplicaciones **CMT1A** se producían por intercambio desigual entre cromátides no hermanas de cromosomas 17 homólogos; por el contrario, cuando la duplicación era de origen materno, el mecanismo de intercambio desigual se produce entre cromátides hermanas.

- Genes y patología molecular de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y otras neuropatías relacionadas

A pesar de que la **CMT** y en general las neuropatías hereditarias son trastornos mendelianos, su genética puede considerarse compleja debido a que el número de genes involucrados es muy amplio. La distribución de la patología molecular no es homogénea. Existen varios genes muy prevalentes y otros de frecuencia muy rara. Se analizaron en los enfermos de la serie la duplicación **CMT1A** y se buscaron mutaciones puntuales en los genes **PMP22, MPZ y GJB1,** que dan lugar a las formas clínicas más comunes, **CMT1A, CMT1B y CMTX,** respectivamente. Se detectó que la duplicación era la mutación más frecuente afectando al 68% de las familias. En su conjunto, se encontró alguna mutación en el 80,75% de los casos, fueran familiares o esporádicos.

- Clonación posicional de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 4A y caracterización del gen GDAP1.

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 4A **(CMT4A)** es un trastorno de los nervios periféricos motores y sensitivos grave con locus en el **cromosoma 8q13-q21.1.** La enfermedad se caracterizaba por el inicio muy precoz en la infancia, neuropatía axonal, disfonía por parálisis de cuerdas vocales y herencia autosómica recesiva.

- Identificación y caracterización del gen GDAP1.

En la base de datos GenBank, la secuencia de mARN correspondiente a **GDAP1** (Y17849) es incompleta ya que carece de inicio de la transcripción. La secuencia está formada por una ORF de 1077 nt, con sólo siete nt *upstream* del codón de inicio de la traducción, ATG. Se observó que un EST de 2505 pb, AL110252, localizado 344 nucleótidos después del codón de parada de **GDAP1** contenía varias posibles señales de poliadenilación pero sin ninguna ORF.

- **Organización genómica del gen GDAP1.**

GDAP1 se encuentra localizado a 54.216 pb del marcador D8S551 y 1.954.878 pb del marcador D8S541. Se extiende a lo largo de una región genómica de 13.9 Kb de ADN genómico en 8q21.1. La secuencia de **GDAP1** contiene una ORF de 1077 nt y codifica para una proteína de 358 aminoácidos. Para establecer la estructura exón-intrón, se comparó la secuencia del cADN con la secuencia genómica mediante el programa BLASTn. La secuencia codificante de GDAP1

está compuesta por 6 exones y 5 intrones, estando el exón 6 parcialmente traducido. Con el objetivo de definir las secuencias de los sitios donantes y aceptores de *splicing*, se diseñaron cebadores internos de los intrones, amplificando cada uno de los exones y de sus secuencias flanqueantes. En todos los casos se cumplía la regla "GT-AG" de las secuencias con sensus de *splicing*. La secuencia de nucleótidos de las uniones de *splicing* y el tamaño de cada exón e intrón. El codón de inicio de la traducción, ATG, se encuentra en el exón 1.

- Expresión tisular del gen GDAP1

Los datos disponibles sugieren que el gen homólogo de ratón se expresa únicamente en cerebro. Para determinar el patrón de expresión del gen **GDAP1 humano** se realizaron dos aproximaciones experimentales, un Northern blot de tejidos humanos y una RT-PCR tanto de tejidos humanos como murinos. En el análisis de Northerm blot de Mrna-poli(A)$^+$ de varios tejidos humanos se detectaron dos transcritos de un tamaño aproximado de 3.9 Kb y 2.9 Kb, respectiva mente. El transcrito de mayor tamaño e intensidad estaría de acuerdo con la utilización del tercer sitio putativo de poliadenilación en el EST AL110252, mientras que el transcrito de 2.9 Kb se correspondería con el uso primer sitio putativo de poliadenilación en dicho EST. Como control de la cantidad de ARN en cada tejido se hibridó la misma membrana con una sonda de ß-actina. Aunque en la mayoría de tejidos se observó una expresión basal, ésta era mucho más intensa y evidente en cerebro y médula espinal. Entre los tejidos de origen no neurológico llamaba la atención la señal de intensidad intermedia de la glándula tiroides.

- Aspectos clínicos de las neuropatías periféricas hereditarias: correlaciones genotipo-fenotipo y diagnóstico molecular.

La variabilidad genética de las neuropatías periféricas, tanto mendeliana como molecular, ha hecho del análisis molecular una herramienta muy importante para el diagnóstico de los pacientes y el consejo genético. En este contexto, resulta fundamental la incorporación en la historia clínica del árbol genealógico. Esta es la herramienta imprescindible para definir el patrón de herencia, a fin de orientar dos aspectos básicos del consejo genético, el riesgo de recurrencia y el diagnóstico molecular. El diagnóstico molecular es el que ha de permitir ofrecer a las parejas la posibilidad de **diagnóstico prenatal y preimplantatorio.** En el diagnóstico de las distintas mutaciones se aplicó una amplia variedad de técnicas moleculares basadas en el análisis de polimorfismos tipo RFLP o del tipo microsatélites para la duplicación **CMT1A** y la deleción **HNPP** o el análisis de cribado mediante SSCP con secuenciación posterior del ADN. La neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión **(HNPP)** es un trastorno que ha merecido mayor atención desde que se describió la deleción de 1,5 Mb como la mutación más frecuente asociada a la enfermedad.

La **CMT tipo 4A** se definió como una neuropatía autosómica recesiva desmielinizante cuyo locus, **CMT4A**, está localizado en el **cromosoma 8q13-q21.1.** El aislamiento del gen **GDAP1** permitió confirmar que las formas desmilinizantes y las formas axonales son variantes alélicas de la misma neuropatía genética. El estudio clínico, electrofisiológico e histopatológico de los pacientes indicaron que la lesión básica de la neuropatía **CMT4A** es axonal. Gran parte de los pacientes de nuestra serie también presentan disfonía por parálisis de cuerdas vocales.

Conclusiones.

- Las **neuropatías hereditarias muestran heterogeneidad genética** y se demostró que la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth **tipo CMT4A** está causada por mutaciones en el **gen GDAP1.**

- **La duplicación CMT1A de 1,5 Mb en 17p11.2** es la mutación más frecuente responsable de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; la duplicación y las mutaciones en los genes **GJB1, MPZ y PMP22** causan el 80% de los casos. La deleción de 1,5 Mb es la mutación más frecuente causante de la neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión, aunque también puede deberse a una mutación en el gen **PMP22.**

- La **duplicación CMT1A es la mutación más frecuente en los pacientes esporádicos.** Se produce por un entrecruzamiento desigual entre cromátides no hermanas durante la espermatogénesis paterna; en raras ocasiones se produce durante la ovogenésis materna y por entrecruzamiento entre cromátides hermanas.

- **La CMT4A** está causada por mutaciones en el gen **GDAP1** en el **cromosoma 8q21.1.** Este gen codifica una proteína de 358 aminoácidos que se expresa principalmente en SNC y SNP. El análisis filogenético sugiere que se trata de una proteína de una nueva subfamilia de glutation S-transferesas (GST). Los estudios recientes han mostrado que **GDAP1** se expresa en neuronas y no en células de Schwann, y que se localiza en la mitocondria.

- El estudio clínico, electrofisiológico e histopatológico de los enfermos con mutaciones en **GDAP1** indica que la lesión fundamental está localizada en el **axón,** lo que está a favor de que **CMT4A es una neuropatía axonal.**

- El análisis genético y molecular de los genes más prevalentes asociados a las neuropatías periféricas hereditarias es una herramienta fundamental para la determinación del **diagnóstico clínico** de estos trastornos neurológicos y para ofrecer un **consejo genético** a los pacientes y a las familias.

Fisiopatología (fig. 5.29).

Los nervios conectan médula espinal con receptores sensoriales y músculos distales. Poseen fibras motoras, sensitivas y vegetativas. Presentan segmentos mielinizados y amielinizados: nódulos de Ranvier.

La célula de Schwann primitiva migra desde la cresta neural y contacta con axones periféricos en dsarrollo. Cubre grupos de axones e inicia la señalización intercelular. Cuando la célula de Schwann y el axón se unen **se expresan los genes que regulan la formación de mielina.**

El proceso de mielinización depende de la interacción célula-axón. Si la interacción falla se produce desmielinización.

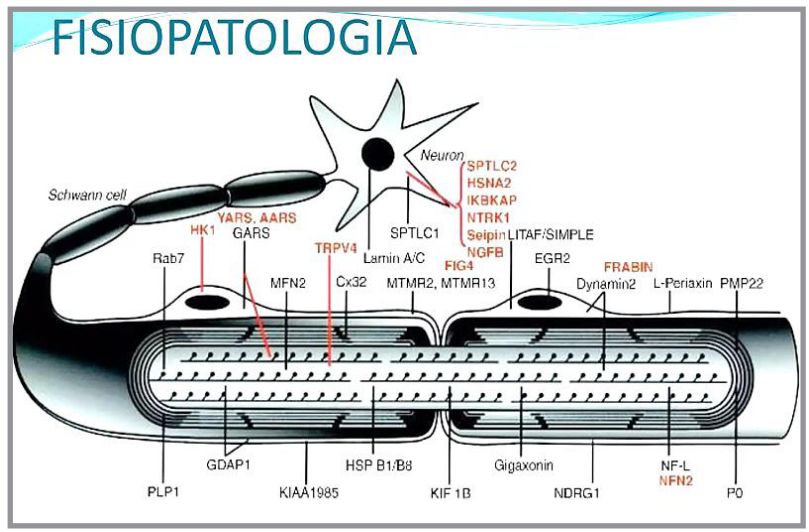


Fig. 5.29 Fisiopatología: genes activados (slideshare).

Clínica (figs. 5.30 a 5.32).

- Deformidad del pie: arcos altos y dedos en martillo debido a debilidad de los músculos.

- Enfermedad avanzada: deformidad en manos, brazos, piernas, pies.

Fig. 5.30 CMT: deformidad en los pies (slideshare).

Fig. 5.31 CMT: deformidad en las manos (slideshare).

Fig. 5.32 Deformidades en brazos, piernas, manos, pies (slideshare).

Diagnóstico (figs. 5.33 a 5.36).

- Clínica: pie cavo, sensibilidad y de la propiocepción alteradas, marcha estepaje, dedos en garra.
- Velocidad de conducción motora y sensitiva.
- Biopsia del nervio crural: desmielinización segmentaria, imagen en bulbo de cebolla.
- Mapeo genético.

Fig. 5.33 Diagnóstico en CMT (slideshare).

Fig. 5.34 Diagnóstico en CMT (slideshare).

Fig. 5.35 Biopsia del nervio sural (slideshare).

Fig. 5.36 Mapeo genético (slideshare).

Tratamiento (figs. 5.37-5.38).

- Fisioterapia.

- Ácido ascórbico.

- Fármacos: amiodarona, metronidazol, nitrofurantoina, colchicina.

- Cirugía:

Tejidos blandos: liberación tendinosa, transferencia tendinosa.

Procedimientos óseos: osteotomías extraarticulares; fusiones.

Fig. 5.37 Tratamiento (slideshare).

Fig. 5.38 Tratamiento quirúrgico (slideshare).

La **enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) o neuropatía motorsensible hereditaria (HMSN)** es la neuropatía hereditaria más frecuente. La forma desmielinizada o tipo 1 (CMT1) es la de mayor frecuencia, siendo comúnmente de herencia autosómica dominante. CMT1 es genéticamente heterogéneo y la mutación subyacente encontrada en la mayoría de los casos es una duplicación de 1.500 kb en el locus CMT1A del cromosoma 17p11.2. El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia de duplicación de CMT1A en pacientes con CMT1 y evaluar su utilidad como marcador de diagnóstico biológico. Se estudiaron 49 pacientes CMT1, 9 CMT2, 11 CMT no tipificada y 4 con enfermedad de Déjérine-Sottas (DS). Para detectar 3 alelos que confirman la presencia de duplicación, se analizó el ADN de los pacientes con 4 marcadores polimorfos: VAW409R3a, RM11-GT, VAW412R3HEc y EW401HE localizados en el locus CM-T1A. Se encontró duplicación de CMT1A en el 68,7% de los pacientes con CMT1 y en el 27,2% de los pacientes con CMT no tipificados. Ninguno de los individuos en las categorías CMT2 y

DS mostró duplicación. Se confirmó que los casos pertenecientes a familias con herencia autosómica dominante y los casos genéticamente esporádicos mostraban una alta prevalencia de duplicación, siendo del 83,3% y 85,7%, respectivamente. Se concluye que la duplicación del locus CMT1A es la mutación más prevalente encontrada en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1. Se trata de una mutación específica de esta enfermedad entre las diferentes formas de neuropatía motorsensible hereditaria, resultando un marcador biológico en el diagnóstico de estas neuropatías (Bort y col., 1995).

La **enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)** y la **neuropatía hereditaria con tendencia a parálisis por presión (HNPP)** son dos neuropatías periféricas hereditarias. Las mutaciones más frecuentes son una duplicación recíproca de 1,5 Mb y una deleción de 1,5 Mb, respectivamente, en el locus CMT1A/HNPP del cromosoma 17p11.2. Se han informado mutaciones puntuales en la región codificante de los genes de mielina, la proteína de mielina periférica 22 (PMP22), la proteína de mielina cero (MPZ) o la conexina 32 (Cx32) en pacientes con CMT, incluida CMT tipo 1 (CMT1), CMT tipo 2 (CMT2) y pacientes con neuropatía de Déjérine-Sottas (SD), y solo en la región codificante de PMP22 en familias HNPP que carecen de una deleción. Se investigaron mutaciones puntuales y pequeñas en los genes MPZ, PMP22 y Cx32 en una serie de pacientes de ascendencia española: 47 pacientes con CMT sin duplicaciones y 5 pacientes con HNPP sin deleciones. Se hallaron 15 mutaciones diferentes en 16 pacientes con CMT (34%). Se detectaron 9 mutaciones diferentes en 10 pacientes en el gen Cx32, siendo este el gen más implicado en esta serie, mientras que 5 mutaciones implicaban al gen MPZ y sólo 1 al gen PMP22. Seis de 9 sustituciones de nucleótidos en el gen Cx32 implicaron 2 codones que codifican arginina en las posiciones 164 y 183, lo que sugiere que dichos codones pueden constituir dos regiones Cx32 propensas a mutar en la población española. El análisis de los pacientes con HNPP reveló una mutación de empalme 5' en el intrón 1 del gen PMP22 en una familia con dominancia autosómica, lo que confirma la heterogeneidad alélica en HNPP. El análisis de ARNm ectópico en leucocitos sugiere que esta mutación podría comportarse como un alelo nulo (Bort y col., 1997).

Se identificaron 3 mutaciones distintas y 6 alelos mutantes en GDAP1 en 3 familias con **neuropatía axonal de Charcot-Marie-Tooth (CMT)** y paresia de las cuerdas vocales, que previamente estaban vinculadas al locus CMT4A en el cromosoma 8q21.1. Estos resultados establecen la etiología molecular de CMT4A (MIM 214400) y sugieren que puede estar asociada con fenotipos tanto axonales como desmielinizantes (Cuesta y col., 2002).

Se estableció una colaboración europea sobre la enfermedad de **Charcot-Marie-Tooth tipo 1 (CMT1) y la neuropatía hereditaria con riesgo de parálisis por presión (HNPP)** para estimar la frecuencia de duplicación y deleción, respectivamente, en el cromosoma 17p11.2 y realizar un inventario de mutaciones en los genes de mielina, proteína de mielina periférica 22 (PMP22), proteína de mielina cero (MPZ) y conexina 32 (Cx32) ubicadas en los cromosomas 17p11.2, 1q21-q23 y Xq13.1, respectivamente. En el 70,7% de 819 pacientes con CMT1 no relacionados, estuvo presente la duplicación 17p11.2. En el 84,0% de 156 pacientes con HNPP no relacionados, la deleción 17p11.2 estuvo presente. En los pacientes con CMT1 no duplicado, se identificaron varias mutaciones diferentes en los genes de mielina PMP22, MPZ y Cx32 (Nelis y col., 1996).

Se investigó el mecanismo molecular que produce la duplicación o eliminación de una región de 1,5 Mb de 17p11.2-p12, asociada, respectivamente, con **Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A) y con neuropatía hereditaria con tendencia a parálisis por presión (HNPP).** Se observó un cruce desigual durante la meiosis entre los dos homólogos del cromosoma 17 generado por la desalineación de las repeticiones CMT1A-REP proximal y distal, dos secuencias

homólogas que flanquean la unidad de monómero CMT1A/HNPP de 1,5 Mb. En otro estudio de una gran serie de casos de novo de CMT1A y HNPP, se identificaron 2 mecanismos distintos dependientes del sexo. Los reordenamientos de origen paterno, esencialmente duplicaciones, fueron generados por un entrecruzamiento meiótico desigual entre los 2 homólogos del cromosoma 17, pero las duplicaciones y deleciones de origen materno resultaron de un proceso intracromosómico, ya sea un intercambio desigual de cromátidas hermanas o, en el caso de la deleción, escisión de un asa intracromatida. Para determinar estas recombinaciones, se localizaron 24 puntos de interrupción de cruce de novo dentro del punto caliente de reordenamiento de 1,7 kb comparando las secuencias de los CMT1A-REP parentales con la copia quimérica en la descendencia afectada. Diecinueve de 21 cruces paternos se encontraron en un punto caliente de 741 pb. Sin embargo, todos los puntos de ruptura de origen materno (n=3) se ubicaron fuera de este intervalo, pero en secuencias estrechamente flanqueantes, lo que respalda la hipótesis de que están involucrados 2 mecanismos distintos dependientes del sexo. Se identificaron varias supuestas secuencias promotoras de recombinación en el punto caliente, que son raras o están ausentes en los 7,8 kb circundantes (Lópes y col., 1998).

Las mutaciones en el gen de la proteína 1 asociada a la diferenciación inducida por gangliósidos (GDAP1) causan la **enfermedad de Charcot-Marie-Tooth** autosómica recesiva tipo 4A. La proteína codificada por GDAP1 muestra una clara similitud con las glutatión transferasas. El genoma humano contiene un parálogo de GDAP1 llamado GDAP1L1. Utilizando genómica comparada, se demostró que los ortólogos de GDAP1 y GDAP1L1 se encuentran en mamíferos, aves, anfibios y peces. También se han encontrado probables ortólogos de esos genes en invertebrados y una similitud baja pero consistente con algunos genes de plantas y eubacterias. Se registró que GDAP1 y GDAP1L1 no pertenecen a ninguna de las clases conocidas de genes GST. Además de tener secuencias distintivas, GDAP1 y sus parientes también se caracterizan por una región extendida en el dominio II de GST, ausente en la mayoría de los otros GST, y por un extremo C-terminal que se predice que contiene dominios transmembrana. Se sabe que las mutaciones que afectan cualquiera de esos dominios característicos causan la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Estas características definen la clase GDAP1 de proteínas similares a GST (Marco y col., 2004).

Una duplicación de 1,5 Mb dentro de 17p11.2 es la principal mutación que causa la **enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A),** tanto autosómica dominante como esporádica. Se ha postulado un origen independiente de la mutación en cada familia. El mecanismo genético propuesto que causa la duplicación de CMT1A es el intercambio desigual de cromátidas no hermanas en la meiosis (entrecruzamiento desigual). Se estudió el origen parental de la duplicación en 9 pacientes genéticamente esporádicos con CMT1A y se demostró que en todos los casos la mutación fue producto de un intercambio desigual de cromátidas no hermanas durante la espermatogénesis. El hecho de que solo se observaron duplicaciones paternas de novo en los pacientes esporádicos con CMT1A sugiere que pueden estar operando factores masculinos específicos durante la espermatogénesis que ayudan a formar la duplicación y/o estabilizan el cromosoma duplicado (Palau y col., 1993).

Se revisaron las bases moleculares y genéticas de las **neuropatías periféricas hereditarias,** con especial énfasis en las neuropatías sensomotoras y sus diferentes fenotipos clínicos. Las neuropatías periféricas muestran gran variabilidad clínica y heterogeneidad genética. Hasta la fecha se han descrito 12 genes y más de 20 loci genéticos en relación con la **enfermedad de Charcot Marie Tooth y las neuropatías relacionadas.** La duplicación CMT 1A se encuentra en el 70% de pacientes con CMT 1. La deleción de 1,5 Mb es la mutación más prevalente (85%) en la neu-

ropatía hereditaria con susceptibilidad a parálisis por presión. Este monómero incluye el gen PMP22, que se ve afectado por un efecto de dosis genética. Las diferentes proteínas codificadas por los genes descritos se expresan bien en la célula de Schwann y en el axón nervioso. Tienen diferentes funciones. Están las proteínas estructurales de la mielina, factores de transcripción, componentes del citoesqueleto, motores moleculares de los microtúbulos, proteínas implicadas en el crecimiento y la diferenciación celular o con presunta actividad enzimática. Concluyendo, el diagnóstico de patología molecular es importante para el asesoramiento genético. El desarrollo de nuevos tratamientos para las neuropatías hereditarias se basa en la generación de modelos animales para los diferentes genes y en la comprensión del papel de las proteínas implicadas en la interacción del axón con las células de Schwann (Palau y col., 2002).

5.6 Enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular congénita) (EW).

Enfermedad hereditaria autosómica recesiva del metabolismo del cobre con una mutación del **gen ATP7B (Cr. 13),** que codifica un transportador de cobre (ceruloplasmina), determinando un depósito del mismo en los tejidos (hígado, bazo, cerebro y córnea, entre otros), con la consecuente disfunción orgánica.

A nivel neurológico el temblor es el síntoma de inicio más frecuente, asociado a distonía y trastornos psiquiátricos, entre otros (edad de debut 20-30 años). En los pacientes con clínica neurológica, el **anillo de Kayser-Fleischer a nivel corneal** (depósito de cobre), se encuentra siempre presente y afianza la sospecha diagnóstica.

En sangre se encuentra déficit de cobre y ceruloplasmina, y en orina, un aumento de cupruria. En RM craneal se aprecia el *signo de la cara del panda gigante,* a nivel mesencefálico. El diagnóstico definitivo se realiza evidenciando la mutación del **gen ATP7B.**

El objetivo del tratamiento es disminuir los niveles de cobre del organismo. La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno hereditario poco común causado por una deficiencia en el transportador ATP7B. La proteína codificada por este gen facilita la incorporación del cobre a la ceruloplasmina. Por tanto, la WD acumula cobre de forma primaria en el hígado y secundaria en otros órganos, como el SNC. Representa un amplio espectro de enfermedades, que van desde ser asintomático en algunos pacientes hasta promover una insuficiencia hepática aguda en otros. El tratamiento debe mantenerse de por vida e incluye algunos fármacos como *quelantes* (penicilamina y trientina) e *inhibidores de la absorción de cobre* (sales de zinc). Por último, el *trasplante de hígado* debería ser una opción para pacientes con enfermedad hepática terminal (Valera y col., 2023).

Referencias

Ataxia de Friedreich.

- Delatycki M, Bidichandani SI. Ataxia de Friedreich: patogénesis e implicaciones para las terapias. Neurobiol Dis 132:104606, 2019.

- Gazeteci Tekin H, Levent E. Recuperación neurológica con tratamiento con interferón gamma en la ataxia de Friedreich. J Coll Médicos Surg Pak 32(5):671-673, 2022.

- Jain P et al. Evidencia clínica de intervenciones evaluadas en la ataxia de Friedreich: una revisión sistemática. Ther Adv Rare Dis 3:26330040221139872, 2022.

- Keita M et al. Ataxia de Friedreich: características clínicas y novedades. Neurodegener Dis Manag 12 (5):267-283, 2022.

- Lynch D et al. Eficacia de la omaveloxolona en la ataxia de Friedreich: análisis de inicio retardado de la extensión MOXIe. Trastorno Mov 38(2):313-320, 2023.

- Ocaña-Santero G. et al. Perspectivas futuras de la terapia génica para la ataxia de Friedreich. Int J Mol Ciencia 22(4):1815, 2021.

Distrofia miotónica.

- Bañuls J. et al. Tissue and tumor mosaicism of the myotonin protein kinase gene trinucleotide repeat in a patient with multiple basal cell carcinomas associated with myotonic dystrophy. J Am Acad Dermatol 50 (suppl. 2):1-3, 2004.

- Seijo-Martínez M. et al. Unusual clinical findings and complex III deficiency in a family with myotonic dystrophy. J Neurol Sci 208:87-91, 2003.

Déjérine-Sottas.

- Bort S. et al. Déjérine-Sottas neuropathy associated with de novo S79P mutation of the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene. Hum Mut suppl. 1:S95-S98, 1998.

Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

- Bort S. et al. Diagnóstico y prevalencia de la duplicación del locus CMT1A en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1. Med Clin 104: 648-652, 1995.

- Bort S. et al. Mutational analysis of the MPZ, PMP22 and Cx32 genes in patients of Spanish ancestry with Charcot-Marie-Tooth disease or hereditary neuropathy with liabi- lity to pressure palsies. Hum Genet 99:746-754, 1997.

- Claramunt R. et al. Genetics of Charcot-Marie-Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypici variability, and founder effect. J. Med Genet 2004, doi: 10.1136/jmg.2004.022178.

- Cuesta A. et al. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. Nature Genet 30:22-25, 2002.

- Nelis E. et al. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 (CMT1) and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP): a European collaborative study. Eur J Hum Genet 4:25-33, 1996.

- Lopes J. et al. Fine mapping of *de novo* CMT1A and HNPP rearrangements within CMT1A REP evidences two distinct sex-dependent mechanisms and candidate sequences unvolved in recombinations. Hum Mol Genet 7:141-148, 1998.

- Marco A. et al. Evolutionary and structu ral analises of GDAP1, involved in Charcot-Marie-Tooth disease, characterize a novel class of glutathione transferase-related genes. Mol Biol Evol 21:176-187, 2004.

- Palau F. et al. Origin of the de novo duplication in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: unequal no, 1993.

Enfermedad de Huntington.

- Ferreira J. J. Una revisión basada en evidencia de MDS sobre tratamientos para la enfermedad de Huntington. Trastorno Mov 37(1):25-35, 2022.

- García-Planells J et al. Ancient origin of the CAG expansion causing Huntington disease in a Spanish population. Hum Mutat, 2004.

- Solís P. et al. Enfermedad de Huntington: estudio clínico y genético en una población española. Neurología 10:362-366, 1995.

- Solís-Pérez MP. et al. Resultados de un programa de diagnóstico presintomático en la enfermedad de Huntington: evaluación de un período de 6 años. Neurología 16:348-352, 2001.

- Trujillo-Del Río C et al. Metformina para tratar la enfermedad de Huntington: un fármaco pleiotrópico contra un trastorno multisistémico. Desarrollador de envejecimiento mecánico 204:111670, 2022.

Distrofia muscular de Duchenne.

- Atilano Miguel S et al. Distrofia muscular de Duchenne: sistema RANK/RANKL/OPG (receptor activador del factor nuclear-kB/ligando RANK/osteoprotegerina) y glucocorticoides. Bol Med Hosp Infantil Mex 79(5):275-283, 2022.

- Leiva Cepas F. et al. Actualización sobre la distrofia muscular de Duchenne. Semergen 47(7):472-481, 2021.

- Navarrete D et al. Patología molecular de la distrofia muscular de Duchenne/Becker y de la distrofia miotónica congénita. Premios Ordesa 1993 a la Investigación Pediátrica, Laboratorios Ordesa, pp. 89-121, 1993.

- Ortez C et al. Avances en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. Medicina (B Aires) 79 Suplemento 3:77-81, 2019.

- Osorio N et al. Consenso sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con distrofia muscular de Duchenne. Neurología (Ed. Inglesa) 34(7):469-481, 2019.

- Palau F. Análisis molecular y genético de las distrofias musculares de Duchenne y Becker: aplicación al diagnóstico y pronóstico, y a la detección de portadoras. Bol Soc Val Pediatr 12:89-96, 1992.

- Palau F. Diagnóstico prenatal de enfermedades neurodegenerativas del adulto. Prog Diagn Pren 10:109-116, 1998.

- Palau F. et al. Avances en la genética molecular de las neuropatías hereditarias. Rev eurol (Barc) 35:246-253, 2002.

- Vázquez Cárdenas NA et al. Diagnóstico y tratamiento con esteroides en pacientes con distrofia muscular de Duchenne: experiencia y recomendaciones. RevNeurol 57 (10): 455-62, 2013.

Distrofia muscular de Becker.

- Comi G et al. Givinostat para la distrofia muscular de Becker: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Neurol frontal 14: 1095121, 2023.

Enfermedad de Wilson.

- Valera AL et al. Enfermedad de Wilson: descripción general. Clínica Médica (Barc) 160 (6): 261-267, 2023.

CAPÍTULO 6

TRASTORNOS DEL LENGUAJE

6.1 Disartria.

Es un trastorno de la articulación del lenguaje causado por una alteración en el control muscular de los mecanismos del habla. Se debe a disfunciones motoras de la fonación, respiración, resonancia y articulación. Existen lesiones del SNC o de los nervios de la lengua, faringe y laringe que son responsables del habla.

Tipos de disartria.

- **Flácida:** afecta la motoneurona inferior de los nervios craneales o espinales.

- **Espástica:** afecta motoneurona superior en corteza motora.

- **Atáxica:** síndrome cerebeloso.

- **Movimientos anormales:** extrapiramidal: hipocinéticas e hipercinéticas.

TIPOS DE DISARTRIA	SISTEMA AFECTADO	CARACTERÍSTICAS
FLÁCIDA	Motoneurona inferior de nervios craneales o espinales	Tono monótono Inspiración audible Incompetencia fonatoria
ESPÁSTICA	Motoneurona superior (corteza motora)	Voz ronca, emisión forzada Incompetencia articulatoria
ATÁXICA	Síndrome cerebeloso	Prolongación fonemas Monotonía Imprecisión articulatoria
MOVIMIENTOS ANORMALES	Extrapiramidal	Articulación distorsionada Variación intensidad Emisión forzada

Fig. 6.1 Tipos de disartrias.

Fig. 6.2 Disartria flácida (slideplayer).

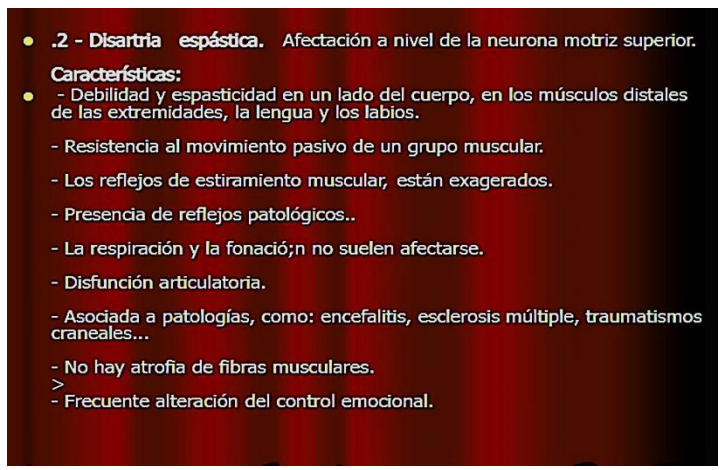


Fig. 6.3 Disartria espástica (slideplayer).

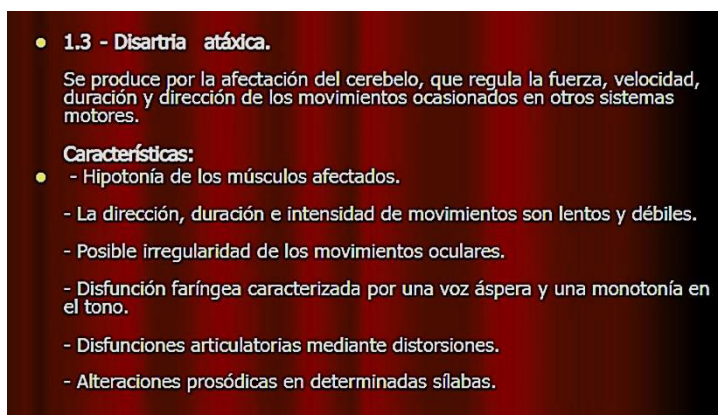


Fig. 6.4 Disartria atáxica (slideplayer).

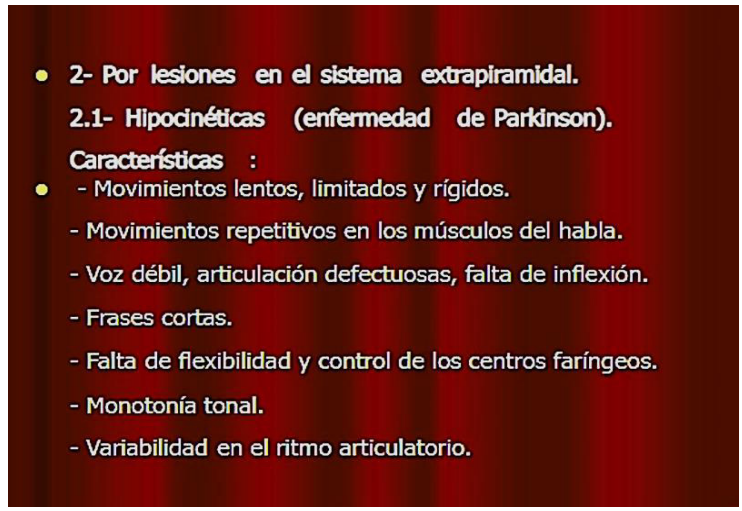


Fig. 6.5 Disartria por lesiones en el sistema extrapiramidal: hipocinéticas (slideplayer).

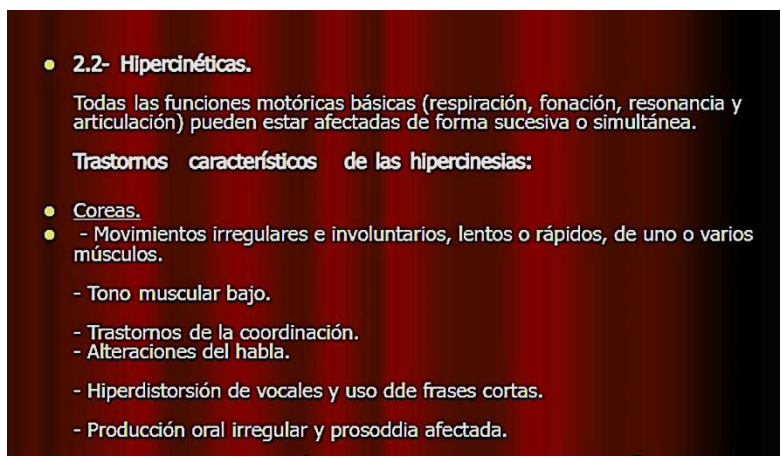


Fig. 6.6 Disartria por lesiones en el sistema extrapiramidal: hipercinéticas (slideplayer).

El análisis acústico es una herramienta que proporciona datos objetivos sobre los cambios del habla en la **disartria.** Se evalúa la relación entre el área del espacio vocálico (VSA), el índice de centralización de formantes (FCR) y la media de las distancias primarias con la inteligibilidad del habla. Se utilizó una muestra de 14, 10 con disartria y 4 controles. Se analizaron los valores del primer y segundo formante en 140 vocales extraídas de 140 palabras. Para calcular el nivel de inteligibilidad participaron 7 oyentes y se utilizó una tarea de identificación de estímulos verbales. Los sujetos disártricos presentan menor contraste entre vocales medias/ altas y entre vocales posteriores. Se observan diferencias significativas en el VSA, FCR y la media de las distancias primarias en comparación con los sujetos control (p=0,007, 0,005 y 0,030, respectivamente). Los análisis de regresión muestran la relación entre VSA y la media de distancias primarias con el nivel de inteligibilidad del habla (r = 0,60 y 0,74, respectivamente). Los sujetos con disartria atáxica presentan menor contraste y centralización vocálica en la ejecución de las vocales. Las medidas acústicas estudiadas tienen una alta sensibilidad en la detección de disartria pero sólo el VSA y la media de distancias primarias proporcionan información sobre la gravedad de este tipo de alteración del habla (Delgado-Hernández, 2017).

La **disartria** es un trastorno neuromotor que resulta de anomalías en la velocidad, la fuerza, la precisión, el alcance, el tono o la duración necesarios para el control del habla. La *disminución de la inteligibilidad del habla caracteriza el trastorno.* El contenido del lenguaje hablado permanece intacto, por lo que el paciente puede escribir y comprender el lenguaje hablado y escrito. La anartria es la forma grave en la que hay una pérdida completa de la producción motora del habla. El habla es un fenómeno neuromuscular complejo que se logra mediante la suave coordinación de 5 subsistemas: respiración, fonación, resonancia, articulación y prosodia. La disfunción muscular que afecta a cualquiera de estos subsistemas provoca alteraciones en: audibilidad, naturalidad, inteligibilidad y eficiencia de la comunicación. La disartria afecta profundamente al paciente y a sus familiares, ya que la comunicación está íntegramente relacionada con la expresión de la personalidad y las relaciones sociales. Dado que existe una superposición en el funcionamiento de los músculos, es común que los pacientes con disartria tengan dificultades para alimentarse y tragar (Kumar Jayaraman y Das, 2024).

Se comparó el tiempo máximo de fonación de los parámetros de la fuente glótica acústica y las medidas fisiológicas en pacientes con **disartria.** Trece pacientes fueron clasificados según el tipo de disartria y divididos en perfiles funcionales (hipofuncionales, hiperfuncionales y mixtos). Se realizaron evaluaciones del tiempo máximo de fonación, parámetros de la fuente glotal, electroglotografía y nasometría. La frecuencia fundamental más alta difirió significativamente entre los grupos, y el perfil hiperfuncional mostró valores más altos que los otros grupos de participantes. Los tiempos máximos de fonación para /a/ se redujeron en todos los grupos participantes, lo que sugiere un escape de aire durante la fonación. La presencia de alteraciones en varios parámetros de la fuente glotal en todos los grupos participantes es indicativa de ruido, temblor e inestabilidad vocal. Por último, la alta frecuencia fundamental en pacientes con perfil hiperfuncional refuerza la presencia de inestabilidad vocal. Estos hallazgos sugieren que, aunque las características observadas en las evaluaciones fueron consistentes con las expectativas de los pacientes con disartria, es difícil realizar un diagnóstico diferencial de esta condición basándose únicamente en parámetros acústicos y fisiológicos (Rodrigues Portalete y col., 2024).

6.2 Afasia.

Es una pérdida o deterioro del lenguaje causado por daño en corteza cerebral, con integridad de las estructuras neuromusculares productoras del mismo. Responde a lesiones en el hemisferio dominante, que es el izquierdo en el 96% de los diestros (4% dominancia derecha en diestros) y en el 70% de los zurdos es izquierdo (15% dominancia bilateral en zurdos y 15% dominancia derecha en zurdos).

Tipos de afasias.

- **Afasia de Broca, motora o afasia no fluente:** presenta incapacidad para emitir lenguaje, con comprensión conservada. Se describe por lesión en el área de Broca en el lóbulo frontal dominante (área 44 y 45 Brodmann o pars opercular o triangular). Comprensión del lenguaje casi normal.

- **Afasia de Wernicke, sensitiva o afasia fluente:** se produce por lesiones en el área de Wernicke (área 22 de Brodmann) o parte posterior de la circunvolución temporal superior o *gyrus supramarginalis.* Los pacientes no comprenden, y a su vez, presentan aumento de la fluencia, incluso verborrea, con abundantes parafasias. No son conscientes de su problema lingüístico.

- **Afasia de conducción:** puede darse con lesiones del fascículo arcuato. La comprensión está conservada, pero el paciente presenta dificultad para nominar y repetir, con lenguaje fluente y abundantes parafasias. En ocasiones se puede manifestar como un lenguaje con abundantes parafasias fonémicas ("girucía" por "cirugía") sin otras alteraciones.

- **Afasia transcortical motora o sensitiva:** tiene las mismas características que las afasias motoras o sensitivas puras correspondientes, pero se caracterizan por conservar la capacidad de repetición. Se producen por infartos extensos en las zonas de vascularización frontera de las grandes arterias cerebrales. La afasia transcortical sensitiva tiene la particularidad de repetir todas las palabras que escucha, de manera casi ecolálica. La afasia global es la forma más grave y frecuente de afasia, secundaria a grandes lesiones que afectan a las áreas anteriores y posteriores del lenguaje. Corresponde a los grandes infartos en territorio de arteria cerebral media. El pronóstico de recuperación es malo.

- **Transcortical mixta:** expresión pobre, sin comprensión.

- **Global:** comprensión y expresión muy alteradas. Es la más grave.

Fig. 6.7 Afasias: clasificación (slideplayer).

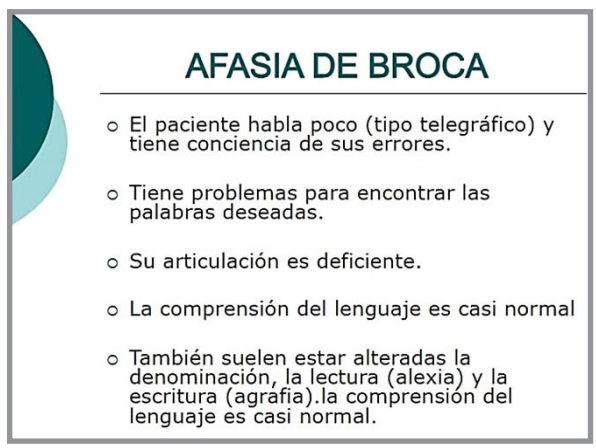


Fig. 6.8 Afasia de Broca (slideplayer).

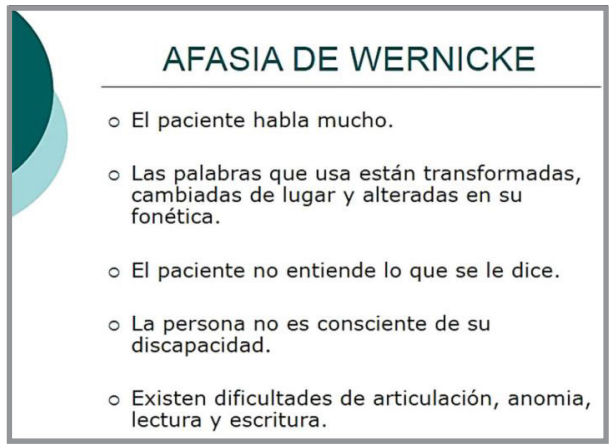


Fig. 6.9 Afasia de Wernicke (slideplayer).

Fig. 6.10 Afasia de conducción (slideplayer).

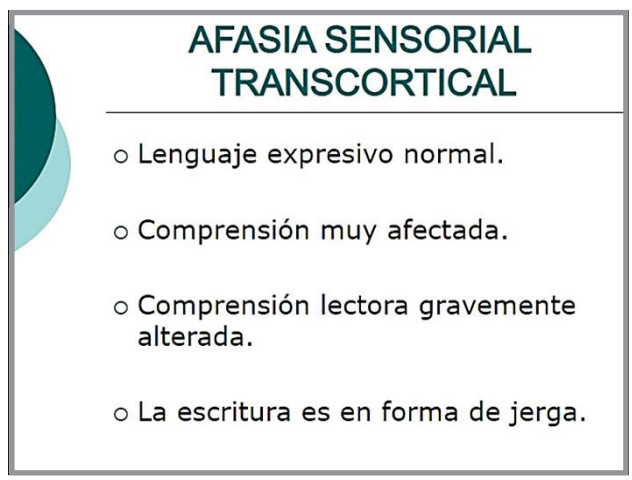


Fig. 6.11 Afasia sensorial transcortical (slideplayer).

Fig. 6.12 Afasia motora transcortical (slideplayer).

Fig. 6.13 Afasia transcortical mixta (slideplayer).

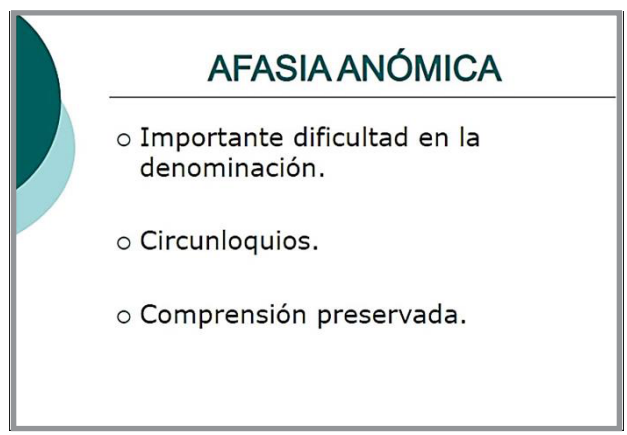


Fig. 6.14 Afasia anómica (slideplayer).

Fig. 6.15 Afasia global (slideplayer).

La recuperación de la **afasia** puede requerir terapias coadyuvantes a la rehabilitación logopédica. La *estimulación transcraneal de corriente continua (tDCS)* es una técnica neuromoduladora no invasiva que se puede utilizar para mejorar la actividad cerebral cortical. Se ofrece una visión general de la tDCS en personas con afasia desde el punto de vista logopédico. La tDCS es una técnica que puede ayudar a mejorar los déficits del lenguaje de las personas con afasia. Se deben realizar intervenciones logopédicas basadas en conocimientos neurocientíficos que tengan impacto en la vida diaria de las personas con afasia (Corrales Quispiricra y col., 2020).

Se evaluó la afasia considerando aspectos dialectales y culturales. Se hizo una *revisión de conceptos básicos de dialectología* (lengua, dialecto, línea isoglosa, idiolecto, registro, 'variante estándar', bilingüismo), una *caracterización de dialectologías española/catalana* y una *búsqueda de herramientas de evaluación neurológica.* Se proporcionaron recursos en línea para promover el desarrollo adecuado de herramientas de evaluación en español y catalán, teniendo en cuenta consideraciones dialectales. Se propusieron un conjunto de pautas de trabajo para la introducción de variables dialectales en las pruebas de lengua para asegurar su objetivo final: evaluar el uso real de la lengua, y no el conocimiento cultural de la lengua estándar (Peña Casanova y col., 2022).

Una comprensión precisa de los *sustratos neuronales subyacentes a los deterioros cognitivos relacionados con el tacto:* **agnosia táctil** bilateral, **agrafestesia bilateral, alexia cinestésica y dificultad de lectura cinestésica,** es incompleta. Para evaluar si la región visual táctil occipital (LOtv) o el área de forma de palabras visuales (VWFA) están involucrados en deterioros cognitivos relacionados con el tacto, el punto de activación promedio se colocó en el flujo sanguíneo cerebral de la TC por emisión de fotón único (SPECT). Se presentan imágenes de 2 pacientes: uno con agnosia táctil asociativa bilateral, agrafestesia bilateral y lectura cinestésica ineficaz, y el otro con dificultad de lectura cinestésica. La coordenada LOtv promedio estuvo involucrada en el área de hipoperfusión en ambos pacientes, mientras que la de VWFA no estuvo incluida en ninguna de las áreas de hipoperfusión. Los resultados respaldan la opinión de que la interrupción de LOtv o la desconexión de LOtv y VWFA pueden causar estos deterioros cognitivos relacionados con el tacto. Además, la agnosia táctil asociativa bilateral y la agrafestesia bilateral son atribuibles al daño del lóbulo occipital, mientras que la agnosia táctil asociativa unilateral o predominantemente unilateral y la agrafestesia son atribuibles al daño del lóbulo parietal (Sakurai, 2023).

El **reconocimiento facial** es una función humana altamente desarrollada y eficiente que involucra múltiples redes neuronales. Una vía principal conecta la corteza occipital, donde se identificó un área de la cara occipital (OFA), con un área de la cara fusiforme (FFA) en la circunvolución fusiforme, que desempeña un papel fundamental en el reconocimiento facial. Esta vía central se ocupa de aspectos invariantes de la cara. Otra vía, incluido el surco temporal superior, está implicada en la percepción de aspectos más cambiantes del rostro, como la orientación de la mirada, la expresión del rostro y los movimientos de los labios. Algunos autores la han definido como una "tercera vía de reconocimiento visual". Muchos otros sistemas funcionales accesorios están conectados al sistema central de reconocimiento visual: el surco intraparietal (para el manejo de la atención espacial), la corteza auditiva primaria (percepción preléxica del habla), la amígdala, la ínsula y el sistema límbico (percepción de emociones), el polo temporal anterior (acceso a la identidad del individuo, su nombre, información biográfica) (Sellal, 2022).

La **afasia** es un trastorno adquirido del lenguaje debido a una lesión cerebral; se caracteriza por errores en la producción, denominación o comprensión del lenguaje. Aunque la mayoría de las afasias son mixtas, desde un punto de vista práctico se clasifican en diferentes tipos según sus principales características clínicas: afasia de Broca, afasia de Wernicke, afasia de conducción, afasia transcortical y alexia con o sin agrafia. Se presentan aspectos clínicos de los principales subtipos de afasia, ilustrándolos con casos de imagen, y se proporciona una revisión actualizada de la red del lenguaje con imágenes de RM funcional y tractografía (Jiménez de la Peña y col., 2018).

La **afasia en el síndrome córtico-basal (CBS)** parece superponerse clínicamente a una afasia primaria progresiva no fluida/agramática (nfaPPA), que también es un fenotipo clínico asociado con la patología de degeneración corticobasal (CBD). Sin embargo, las características clínicas de la afasia en el CBS aún siguen estando mal delineadas. Se presenta u**n** estudio descriptivo clínico y neuropsicológico de las alteraciones del lenguaje en una serie de casos de 12 pacientes afásicos con diagnóstico clínico de SBC. El perfil del lenguaje de los pacientes mostró un trastorno grave del lenguaje expresivo, caracterizado por falta de fluidez en el habla, apraxia del habla (EAo) con disfluencia predominante similar a la tartamudez, agrafia espacial/apráxica, falta de capacidad para encontrar palabras y oraciones defectuosas. Estos hallazgos sugieren que la afasia en el CBS podría presentarse como una 'PPA mixta', en lugar de una nfaPPA como se indicó anteriormente, mostrando una combinación de características de nfa y variantes logopénicas de la PPA, asociadas con AoS, tartamudez y agrafia, que podrían ser marcadores cognitivos importantes adicionales para el diagnóstico clínico de CBS y características discriminatorias de una presentación nfaPPA de un CBD (Ruggeri y col., 2020).

6.3 Agnosia (Kumar y Escrito, 2024).

La **agnosia** es un trastorno poco común en el que un paciente es *incapaz de reconocer e identificar objetos, personas o sonidos utilizando uno o más de sus sentidos a pesar de que los sentidos funcionan normalmente.* El déficit no puede explicarse por problemas de memoria, atención, lenguaje o ignorancia de los estímulos. Por ejemplo, un paciente con agnosia puede no ser capaz de identificar una taza con la vista, aunque sí puede distinguir su color e identificarla al tacto por su forma y textura. No se forma el concepto de lo percibido **(figs. 6.16 a 6.20).**

- **Agnosia parcial:** se refiere a una cualidad sensorial: óptica, acústica, táctil.

- **Agnosia total:** abarca todas las esferas sensoriales.

Tipos de agnosia:

I. Agnosia visual.

La agnosia visual se refiere a un deterioro en el reconocimiento de objetos presentados visualmente, a pesar de que el campo visual, la agudeza visual, la visión de los colores, la discriminación del brillo, el lenguaje y la memoria son normales. Los pacientes pueden reconocer objetos utilizando otras modalidades sensoriales. La agnosia visual es la agnosia más común y mejor comprendida. La agnosia se divide a su vez en 2 subtipos:

a. Agnosia visual aperceptiva: se refiere a una anomalía en la percepción visual y el proceso discriminativo, a pesar de la ausencia de déficits visuales elementales. Estas personas son incapaces de reconocer objetos, dibujar o copiar una figura. No pueden percibir las formas correctas del objeto, aunque el conocimiento del mismo esté intacto. La agnosia visual aperceptiva se asocia con *lesiones de la corteza occipital/parietal.*

b. Agnosia visual asociativa: se refiere a la dificultad para comprender el significado de lo que ven. Pueden dibujar o copiar pero no saben lo que han dibujado. Perciben correctamente la forma y conocen el objeto cuando se les prueba con información verbal o táctil, pero no pueden identificar el objeto. No pueden vincular el estímulo visual percibido con la experiencia previa para ayudarles a reconocer el estímulo. La agnosia visual asociativa suele asociarse con daño a la *corteza occipitotemporal inferior bilateral.*

Tipos de agnosia visual.

1. Prosopagnosia: incapacidad de reconocer rostros familiares. Los pacientes a menudo pueden identificar otros aspectos como el género, el cabello y las emociones. La prosopagnosia resulta del daño al área fusiforme de la cara*: corteza temporal inferior en la circunvolución fusiforme.* Las personas con prosopagnosia aperceptiva no pueden percibir señales ni expresiones faciales, pero pueden reconocer pistas no faciales como el cabello y la ropa. Los pacientes con prosopagnosia asociativa pueden obtener cierta información facial como el sexo y la edad.

2. Simultanagnosia: incapacidad de reconocer y clasificar objetos cuando aparecen juntos, pero pueden reconocerlos cuando aparecen solos. Los pacientes no pueden percibir el significado general de una imagen o de varias cosas juntas, aunque pueden describir elementos aislados. Se han descrito dos formas de simultagnosia.

a. Simultagnosia dorsal: los pacientes no pueden ver más de un objeto a la vez. Por ejemplo, cuando se les presenta una imagen de una mesa, una silla y un florero, es posible que solo informen una cosa a la vez. Cuando su atención se desvía hacia otra cosa, sólo pueden identificar esa cosa; otras cosas les desaparecen. A menudo tienen dificultades para leer, ya que implica ver más de una palabra a la vez. La *simultagnosia dorsal* se asocia con lesiones en la *corteza occipito-temporal bilateral.*

b. Simultagnosia ventral: estos individuos tampoco pueden identificar más de un objeto u objetos complejos a la vez, aunque pueden ver más de un objeto a la vez. Son incapaces de percibir el cuadro completo como uno solo y extraer de él un significado. Por ejemplo, en una imagen del cielo nocturno con estrellas y luna llena, pueden identificar la luna como una bola, sin poder deducir el significado de la imagen completa. La *simultagnosia ventral* se asocia con *lesiones en el área occipital inferior izquierda.*

3. Agnosia cromática: incapacidad de identificar y distinguir colores, a pesar de que los mecanismos básicos de visión del color y discriminación del brillo estén intactos. Es muy difícil diagnosticar este tipo de agnosia ya que los colores sólo se pueden apreciar visualmente. Por lo general, estos pacientes tienen una *lesión en la región occipito-temporal izquierda del cerebro.*

4. Agnosia topográfica: incapacidad de orientarse hacia el entorno debido a la incapacidad de interpretar la información espacial. Estos pacientes tienen buena memoria de la distribución y las particularidades de los lugares que conocen bien, pero no pueden navegar por ellos. No pueden utilizar señales visuales para guiarlos en la dirección correcta. Asociado con una lesión en el área *cingulada posterior derecha del cerebro.*

5. Agnosia digital: es una dificultad para nombrar y diferenciar los dedos de una mano y de otras. No se refiere a la incapacidad de identificar un dedo como dedo, como su nombre puede sugerir. Es parte de la constelación de síntomas a menudo denominada síndrome de Gerstmann, que incluye acalculia, agrafia, agnosia de los dedos y desorientación izquierda-derecha.

6. Acinetopsia: se refiere a la incapacidad de percibir el movimiento.

7. Alexia agnóstica: se refiere a la incapacidad de reconocer palabras visualmente. Todavía pueden escribir y hablar sin dificultad.

II. Agnosia auditiva:

La agnosia auditiva es la incapacidad de reconocer sonidos a pesar de tener una audición intacta. Las agnosias auditivas suelen asociarse con *lesiones temporales del lado derecho.*

Tipos de agnosia auditiva:

1. Fonagnosia: incapacidad de reconocer voces familiares. Pueden reconocer palabras dichas por otros. Es causado por daños a ciertas partes de la *región de asociación del sonido.*

2. Agnosia auditiva verbal: o sordera pura a las palabras es la incapacidad de comprender las palabras habladas, pero puede leer, escribir y hablar de una manera relativamente normal.

3. Auditiva no verbal: incapacidad de comprender sonidos y ruidos no verbales, sin afectar la comprensión del habla.

4. Amusia: incapacidad de reconocer la música. No pueden comprender que ciertos tipos de sonidos representan música y, por lo tanto, no pueden distinguir la música de otros sonidos.

III. Agnosia táctil:

Se refiere a la incapacidad de reconocer objetos mediante el tacto. Pueden nombrar objetos con la vista.

1. Amorfognosia: incapacidad para identificar el tamaño y la forma de objetos al tacto, por ejemplo, un triángulo o un cuadrado.

2. Ahilognosia: incapacidad de identificar cualidades distintivas como la textura y el peso, por ejemplo, de un trozo de madera, algodón o metal.

3. Asimbolia táctil: es un reconocimiento deficiente mediante el tacto en ausencia de amorfognosia y ahilognosia.

4. Astereognosia: incapacidad de reconocer un objeto por el tacto con ojos cerrados, aunque sí describirá sus características primarias.

5. Atopognosia: imposibilidad para localizar un estímulo táctil.

6. Agrafoestesia: incapacidad para reconocer una determinada figura trazada sobre la superficie corporal.

7. Negligencias: lesiones parietales no dominantes. Existen 2 modalidades de negligencia: **asomatognosia** o falta de reconocimiento de partes del cuerpo como propias y **anosognosia:** incapacidad para reconocer su enfermedad.

IV. Agnosia olfatoria y gustativa.

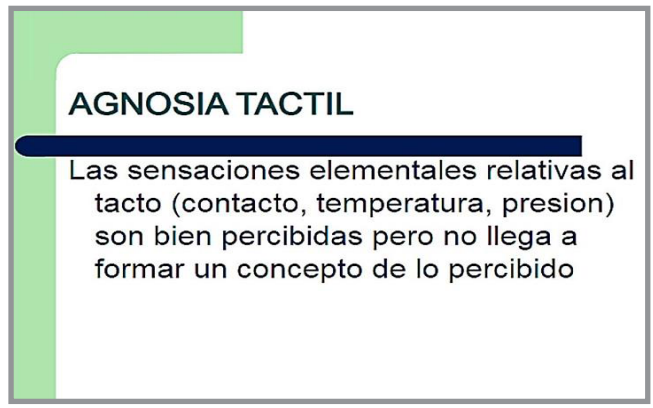


Fig. 6.16 Agnosia táctil (slideplayer).

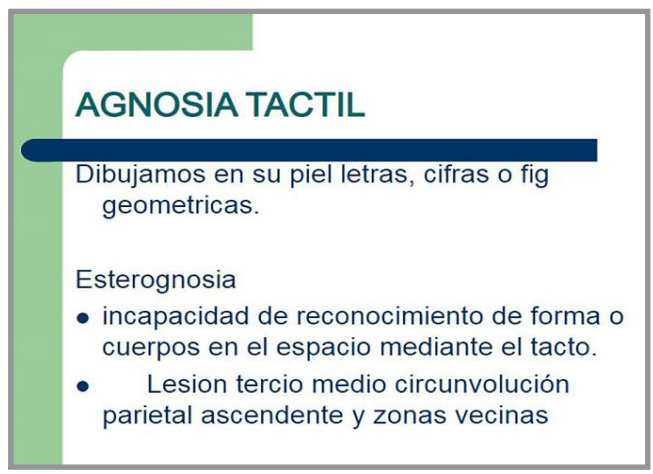


Fig. 6.17 Agnosia táctil (slideplayer).

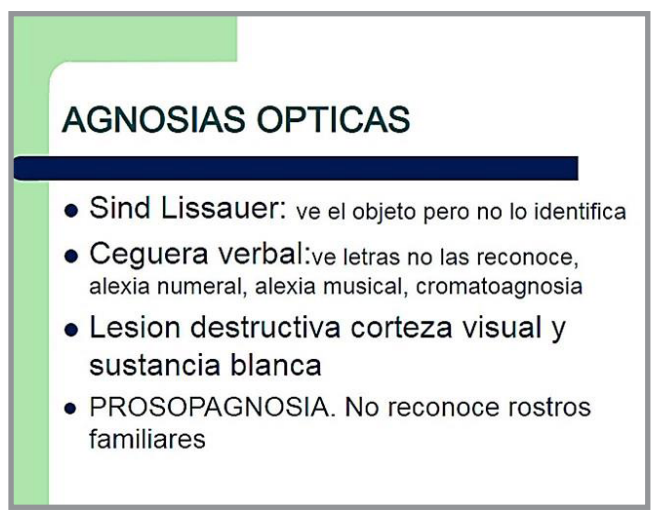


Fig. 6.18 Agnosias ópticas (slideplayer).

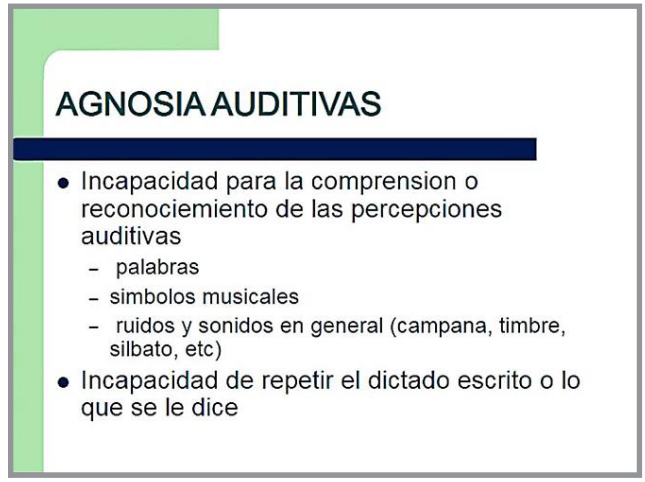


Fig. 6.19 Agnosias auditivas (slideplayer).

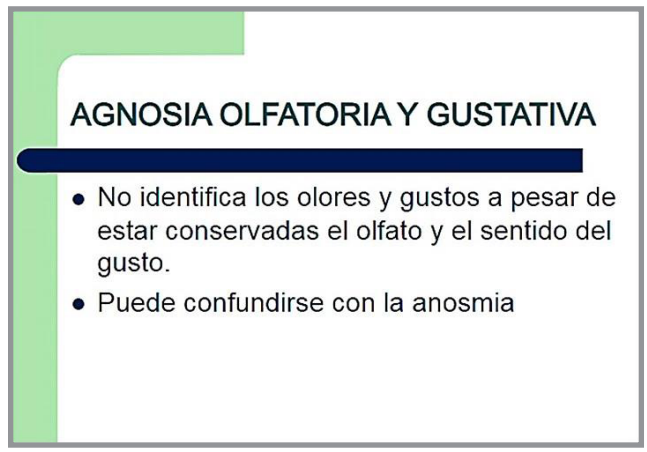


Fig. 6.20 Agnosia olfatoria y gustativa (slideplayer).

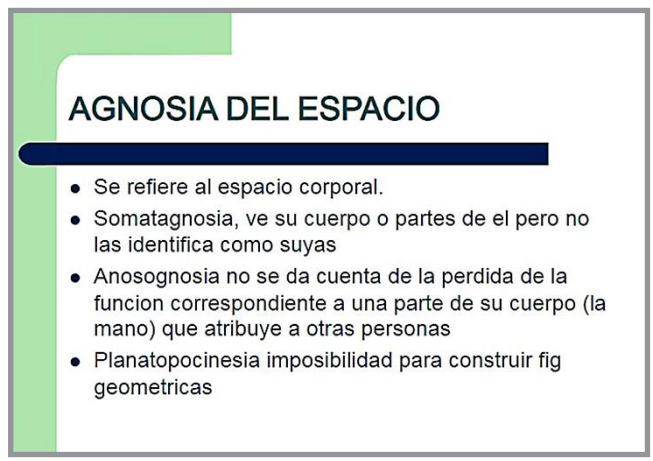


Fig. 6.21 Agnosia del espacio (slideplayer).

Se prorporciona información útil para realizar nuevos estudios sobre la rehabilitación de **agnosia objetal** y **prosopagnosia.** Se realizó una revisión sistemática del efecto de la rehabilitación neuropsicológica sobre el objeto visual y la prosopagnosia. A la luz de los estudios revisados, los tratamientos basados en el análisis de partes parecen eficaces para la agnosia de objeto, mientras que la prosopagnosia parece beneficiarse más de los tratamientos que se basan en el procesamiento holístico/configuracional. Sin embargo, se necesitan más intentos de rehabilitación de la agnosia facial y objetual para aclarar los mecanismos de estos procesos y las posibles rehabilitaciones (Gobbo y col., 2022).

Se investigaron los correlatos neurofuncionales de la **agnosia auditiva pura** y sus variedades (global, verbal y no verbal), con base en 116 informes anatomoclínicos publicados entre 1893-2022, con énfasis en la lateralización hemisférica, el sitio de la lesión intrahemisférica y los deterioros cognitivos subyacentes. La agnosia auditiva pura es rara y las observaciones se acumulan lentamente. Informes recientes de pacientes y estudios de neuroimagen sobre sujetos neurotípicos ofrecen información sobre los supuestos mecanismos subyacentes a la agnosia auditiva, al tiempo que desafían las explicaciones tradicionales. La agnosia auditiva global frecuentemente resulta de daño temporal bilateral. La agnosia auditiva verbal se correlaciona con las lesiones del hemisferio dominante del lenguaje. El daño afecta las vías auditivas, pero el sitio crítico de la lesión no está claro. Tanto la corteza auditiva como las áreas asociativas son candidatos razonables, pero se han registrado casos resultantes de daño del tronco encefálico. Los correlatos hemisféricos de los trastornos de los estímulos auditivos no verbales son menos claros. Se correlacionan con daño unilateral a cualquiera de los hemisferios, pero la evidencia es escasa. Según los casos publicados, las agnosias auditivas puras son neurológica y funcionalmente heterogéneas. Los fenotipos están influenciados por deterioros cognitivos concurrentes. Los estudios futuros deberían partir de estos hechos e integrar datos de pacientes y estudios en individuos neurotípicos (Miceli y Caccia, 2023).

En la actualidad, es incompleta la comprensión precisa de los sustratos neuronales subyacentes a los deterioros cognitivos relacionados con el tacto: **agnosia táctil bilateral, agrafestesia bilateral, alexia cinestésica y dificultad de lectura cinestésica.** En particular, datos recientes han implicado un papel de la **región visual táctil occipital lateral, o LOtv,** en la denominación de objetos táctiles. Para evaluar si LOtv o el área de forma de palabras visuales **(VWFA)** están involucrados en deterioros cognitivos relacionados con el tacto, el punto de activación promedio de LOtv y el de VWFA se colocaron en el flujo sanguíneo cerebral de la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). Los resultados respaldan la opinión de que la interrupción de LOtv o la desconexión de LOtv y VWFA pueden causar estos deterioros cognitivos relacionados con el tacto. Además, la *agnosia táctil asociativa bilateral y la agrafestesia bilateral* son atribuibles al daño del *lóbulo occipital*, mientras que la *agnosia táctil asociativa unilateral* y la *agrafestesia* son atribuibles al daño del *lóbulo parie*tal (Sakurai, 2023).

La **agnosia cromática** es un trastorno que altera el conocimiento de los colores (denominación, reconocimiento) a pesar de que la percepción del color está intacta. Anteriormente, hemos identificado la primera y única familia conocida con agnosia de color hereditaria del desarrollo. El objetivo del presente estudio fue explorar regiones genómicas y genes candidatos que causan este rasgo en esta familia. Para 3 miembros de la familia con agnosia del color en el desarrollo y 3 miembros de la familia no afectados, se realizó un análisis de matriz CGH y secuenciación del exoma, y un análisis de ligamiento, lo que resultó en la identificación de 19 regiones cromosómicas cosegregantes. La secuenciación completa del exoma dió como resultado 11 variantes de codificación raras presentes en todos los miembros de la familia afectados con agnosia del

color en el desarrollo y ausentes en los miembros no afectados. Estas variantes afectaron genes que han sido implicados en procesos y funciones neuronales (CACNA2D4, DDX25, GRINA, MYO15A) o que tienen un vínculo indirecto con la función, el desarrollo o la enfermedad del cerebro (MAML2, STAU1, TMED3, RABEPK), y un grupo restante que carece de expresión cerebral o involucrada en rasgos no neuronales (DEPDC7, OR1J1, OR8D4). Aunque se trata de un estudio exploratorio, el pequeño conjunto de genes candidatos podría servir como punto de partida para desentrañar los mecanismos de las funciones cognitivas de nivel superior y la especialización cortical, y los trastornos como la agnosia cromática del desarrollo (Nijboer y col, 2023).

Los **trastornos del neurodesarrollo** se clasifican y estudian según sus manifestaciones como síndromes distintos. Por ejemplo, la prosopagnosia y la dislexia congénitas tienen vías clínicas para el diagnóstico y la intervención que en gran medida no se superponen. Por otro lado, la alta incidencia de comorbilidades del desarrollo neurológico o fortalezas y debilidades extremas coexistentes sugieren que los puntos comunes transdiagnósticos pueden ser mayores de lo que se aprecia. El modelo centro-periferia sostiene que las regiones del cerebro dentro de las regiones motoras y perceptivas del núcleo estable están más densamente conectadas entre sí en comparación con las regiones de la periferia flexible que comprenden regiones de asociación multimodal. Este modelo proporciona un marco para la interpretación de datos neuronales en el desarrollo normal y en trastornos clínicos. Teniendo en cuenta los puntos en común a nivel de red informados en estudios de trastornos del desarrollo neurológico, la variabilidad en la conectividad de la corteza de asociación multimodal puede reflejar un origen compartido de trastornos del desarrollo neurológico aparentemente distintos. Este marco ayuda a explicar tanto las comorbilidades en los trastornos del neurodesarrollo como los perfiles de fortalezas y debilidades atribuibles al procesamiento competitivo entre sistemas cognitivos (Moriah Sokolowski y Levin, 2023).

6.4 Apraxia.

La **apraxia** es la incapacidad de realizar patrones motores complejos ante una orden verbal o imitación en un paciente con una adecuada comprensión y sin déficits motores o sensitivos primarios que interfieran con el desarrollo de movimientos psicomotores intencionales o gestos.

Tipos de apraxias:

- **Ideatoria:** incapacidad para llevar a cabo una secuencia ordenada de actos motores (por ejemplo, encender un cigarrillo) a pesar de poder realizar cada acto por separado de forma correcta.

- **Ideomotora:** incapacidad para desarrollar un acto motor previamente aprendido en respuesta a una orden verbal, con abundantes fallos en la movilización, colocación y orientación de un miembro para realizar la tarea encomendada. Es el tipo más común de apraxia.

- **Cinética:** torpeza en el desempeño de un acto para el que se tiene capacidad.

- **Constructiva:** incapacidad para dibujar o construir figuras simples.

- **Apraxia del vestido.** Incapacidad para vestirse de forma correcta cuando se le entregan las distintas piezas del vestuario.

- **De la marcha:** incapacidad de iniciar la deambulación en posición bípeda por haber perdido los patrones motores aprendidos para caminar, preservando la dinámica en decúbito.

- **Bucolinguofacial.** Incapacidad para abrir o cerrar la boca o los ojos cuando se lo indica el examinador, aunque lo puede hacer de forma espontánea.

- **Conceptual:** pérdida de conocimiento de la herramienta.

- **Melocinética:** movimientos precisos/manos y dedos

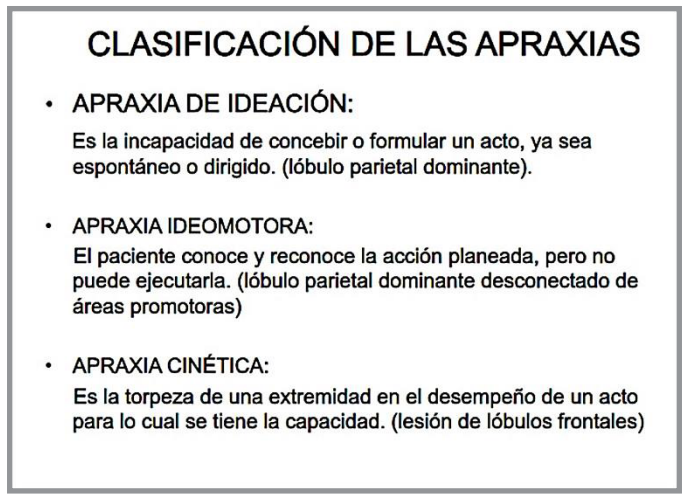


Fig. 6.22 Clasificación de las apraxias (slideplayer).

La **apraxia** cubre un amplio espectro de afecciones neurológicas caracterizadas por la incapacidad de realizar tareas previamente familiares o actos aprendidos, que no pueden explicarse por debilidad motora o sensorial, déficits de comprensión o falta de coordinación. La apraxia es un diagnóstico de exclusión y Liepmann la diferencia en tres tipos: cinética de extremidades, ideomotora e ideacional. Actualmente, las apraxias se pueden clasificar en función de acciones generales o específicas de la tarea y de la ubicación anatómica de la lesión en el cerebro.

General

- Ideomotor (constitucional): más común, disminución de la habilidad motora, movimientos wong y uso de articulaciones.

- Ideacional: conceptualización y uso de herramientas/serie de acciones.

- Conceptual: pérdida de conocimiento de la herramienta.

- Limb-Kinetic (melocinético): movimientos precisos/manos y dedos

- Apraxia de disociación y conducción: defectos en las habilidades específicos de la modalidad

Tarea específica

- Paso.

- Discurso

- Construccional específica: dibujar, construir, copiar.

- Agnosia apraxia

- Exploración de la apraxia ideatoria: el trastorno es más notable cuanto más complejo es el acto. Hay alteración en la realización de los actos necesarios para la utilización del objeto. Hay agnosia de utilización y no de uso.

- *Actos intransitivos:* clavar un clavo, manejar una llave, destornillar en ausencia de objetos.

- *Actos transitivos:* peinarse, lavarse los dientes.

- *Actos transitivos que exigen la utilización de objetos:* encender un cigarrillo, introducir un papel en un sobre.

- *Praxia del vestir:* hacer que el paciente se coloque una camisa con mangas invertidas o que se coloque zapatos en posición derecha-izquierda invertida.

- Exploración de la apraxia motora o cinética.

- *Actos intransitivos:* saludo militar, señal de la cruz, decir adiós.

- *Actos transitivos que requieren utilización de un objeto:* peinarse, lavarse los dientes.

- *Cuando se requieren 2 o más objetos.*

- Exploración de apraxia constructiva:

- Prueba de imágenes: confunde derecha con izquierda.

- Están alterados los dibujos espontáneos y copias.

- Prueba de imágenes en el espejo: alteradas.

- Exploración de apraxia ideomotriz:

- *Actos intransitivos:* están alterados al ser ordenados pero los puede hacer de modo espontáneo o imitativo.

- *Actos transitivos:* cigarrillos y fósforos.

El término **apraxia** puede definirse literalmente como "sin acción". La apraxia adquirida se puede observar y no se limita a accidentes cerebrovasculares (ACV), lesión cerebral traumática (TBI), tumores cerebrales, esquizofrenia o trastornos neurodegenerativos. La base para comprender la patogénesis de la apraxia proviene de diversos estudios lesionales. La realización de una acción (praxis) implica la activación, inhibición o ambas de diferentes regiones y redes neuronales. *El tipo de apraxia puede depender de la red neuronal involucrada.* Existe poco consenso sobre las mejores prácticas para evaluar la apraxia. El tratamiento debe contemplar las causas subyacentes junto con terapias y asesoramientos físicos, ocupacionales o específicos de tareas. Los efectos a largo plazo y el pronóstico dependen del tipo de apraxia y su efecto en las actividades de la vida diaria del paciente. Las complicaciones pueden variar desde acalculia, agrafia, afasia o confusión hasta ansiedad social y baja autoestima. Los pacientes con apraxia pueden requerir cuidados de enfermería asistida a largo plazo (Gowda y Schneider, 2024).

La **apraxia** afecta al 20% de los pacientes con daño cerebral derecho y al 50% de los pacientes con daño cerebral izquierdo. Este trastorno de la programación motora reduce la independencia de los pacientes y existen pocas guías sobre el tratamiento rehabilitador en el campo de la fisioterapia y la logopedia. El objetivo de este estudio fue evaluar qué intervenciones terapéuticas son las más efectivas en pacientes con ictus y apraxia. La investigación bibliográfica produjo 5 estudios que incluyeron 168 pacientes del campo de fisioterapia y 50 del campo de logopedia. Tanto para los campos de fisioterapia como de logopedia, obtuvieron resultados estadísticamente significativos para los resultados de interés. A pesar de ello, todavía no es posible determinar

el mejor abordaje debido al bajo número de pacientes involucrados, la falta de mantenimiento de los resultados en el seguimiento y el momento del período de reevaluación muy corto para confirmar la eficacia de los tratamientos (Galeoto y col., 2020).

La localización de la **apraxia** se ha basado en estudios de mapeo de síntomas de lesiones basados en vóxeles en pacientes con accidente cerebrovascular en el hemisferio izquierdo. Los estudios sobre los sustratos neurales de las diferentes manifestaciones de la apraxia en los trastornos neurodegenerativos son escasos. El objetivo principal de este estudio fue examinar los sustratos neurales de diferentes manifestaciones de apraxia en una cohorte de pacientes con síndrome corticobasal (SCB) mediante el uso del espesor cortical. En este estudio transversal se incluyeron 26 pacientes con SCB. Se aplicó la prueba de apraxia de Goldenberg (GAT). Las imágenes ponderadas en 3D-T1 se analizaron mediante el proceso automatizado de reconocimiento total de Freesurfer. Los déficits en la imitación de gestos sin sentido se correlacionan con atrofia parietal superior bilateral, que se extiende a la circunvolución angular y supramarginal, particularmente a la izquierda. La imitación de los dedos se basó en los lóbulos parietales superiores, mientras que las circunvoluciones angular y supramarginal izquierdas, además de los lóbulos parietales superiores, fueron fundamentales para la imitación de la mano. Los grupos bilaterales generalizados de atrofia en el SCB relacionados con la apraxia indican diferentes mecanismos fisiopatológicos que median la praxis en los trastornos neurodegenerativos en comparación con las lesiones vasculares, con implicaciones tanto para nuestra comprensión de la praxis como para los enfoques de rehabilitación (Constantinides y col., 2024).

Los trastornos graves del habla conducen a una alfabetización deficiente, un rendimiento académico reducido y resultados psicosociales negativos. Ya en la década del 50 se reconoció la naturaleza familiar de los trastornos del habla, lo que implicaba una base genética; pero la base genética molecular seguía siendo desconocida. En 2001, una investigación de una familia numerosa de 3 generaciones con un trastorno grave del habla, conocido como **apraxia del habla infantil (CAS),** reveló el primer gen causante; FOXP2. Luego siguió una larga pausa para los genes candidatos a CAS, pero en los últimos años, el análisis genético de cohortes determinadas para CAS ha revelado más de 30 genes causantes. Se han identificado un total de 36 variantes patogénicas en 122 casos en 3 cohortes en este campo incipiente. Todos los genes identificados han estado en regiones codificantes. Los hallazgos actuales sugieren que 1 de cada 3 niños tiene una variante genética que explica su CAS, surgiendo una heterogeneidad genética significativa. Alrededor de la mitad de los genes candidatos identificados están respaldados actualmente por evidencia media (6 genes) a fuerte (9 genes) que respalda la asociación entre el gen y CAS. A pesar de la heterogeneidad genética, muchas proteínas implicadas convergen en vías implicadas en la modificación de la cromatina o la regulación transcripcional, lo que abre la puerta a diagnósticos y terapias de precisión. La mayoría de los nuevos genes candidatos para CAS están asociados con afecciones del neurodesarrollo ya descritas que incluyen discapacidad intelectual, autismo y epilepsia; ampliando el espectro fenotípico a una presentación claramente más leve definida por un trastorno primario del habla en el contexto de un intelecto normal. Los conocimientos sobre las bases genéticas del CAS, aún deben traducirse para comprender la heredabilidad de formas más comunes y las más leves de deterioro del habla o del lenguaje, como la tartamudez o el trastorno fonológico. Es probable que estos trastornos sigan una herencia compleja con contribuciones poligénicas en muchos casos, en lugar de los patrones monogénicos que subyacen a un tercio de los pacientes con CAS. Ahora deberían implementarse pruebas genéticas clínicas para las personas con CAS, dada su alta tasa de diagnóstico, que es paralela a muchos otros trastornos del desarrollo neurológico en los que estas pruebas ya son un estándar

de atención. Los mecanismos compartidos implicados en el descubrimiento de genes para CAS resaltan nuevos objetivos potenciales para futuras terapias de precisión (Morgan y col., 2024).

La **apraxia del habla (AOS)** es un trastorno motor del habla que afecta la planificación articulatoria y la programación del habla. Cuando AOS es la única manifestación de neurodegeneración, se denomina **apraxia primaria progresiva del habla (PPAOS).** Trabajos recientes han demostrado que existen distintos subtipos de PPAOS: fonético, prosódico y mixtos. Los subtipos de PPAOS difieren con respecto a las dificultades motoras predominantes del habla, así como a la progresión de la enfermedad y la patología subyacente. El objetivo del presente estudio fue determinar la distribución de los tipos de errores del habla entre los subtipos de PPAOS en una tarea de repetición de palabras e investigar cómo la complejidad de las palabras afecta el tipo y la cantidad de errores del habla. Se estudiaron 45 pacientes con PPAOS (13 fonéticos, 23 prosódicos y 9 mixtos) y 45 controles sanos que produjeron múltiples repeticiones de palabras que variaban en complejidad fonética. Se calcularon adiciones, eliminaciones y sustituciones/distorsiones de sonido (errores fonéticos) y segmentaciones dentro de palabras (errores prosódicos). Los 3 grupos de PPAOS produjeron más errores que los controles, pero el número total de errores fue comparable entre los subtipos. El grupo fonético produjo más errores de tipo fonético en comparación con el grupo prosódico, pero comparable al grupo mixto. El grupo prosódico produjo más segmentaciones en comparación con los grupos fonético y PPAOS mixto. A medida que aumentó la complejidad de las palabras, aumentó el número de errores en los pacientes con PPAOS. Los grupos fonético y prosódico tenían más probabilidades de producir errores de tipo fonético y prosódico, respectivamente, a medida que aumentaba la complejidad de las palabras. El estudio proporciona datos cuantitativos novedosos que muestran que el subtipo PPAOS puede estar respaldado por el tipo y la distribución de los errores del habla en una tarea de repetición de palabras. Esto puede facilitar un diagnóstico diferencial más temprano y confiable y ayudar en el pronóstico de la enfermedad, ya que los subtipos de PPAOS tienen trayectorias de enfermedad distintas (Tetzloff y col., 2024).

Los **trastornos motores del habla** son un término general para un conjunto de disfunciones separadas del resultado del habla asociadas con trastornos neurológicos. Los trastornos motores del habla (TMH) se clasifican en retraso motor del habla (RMH), disartria infantil (DI), apraxia del habla infantil (AHI) y CAS concurrentes. La incidencia y prevalencia de TMH en la población es incierta. Existe una brecha en la investigación, lo que hace que la práctica basada en la evidencia sea cuestionable en lo que respecta a la intervención para los TMH y sea un área de investigación. Por lo tanto, se realizó una revisión narrativa actual para revisar y resaltar el tratamiento, ya que el enfoque de tratamiento basado en evidencia puede beneficiar al paciente incluso años después de una lesión cerebral (Ashraf y col., 2024).

La evidencia neuropsicológica sugiere que la **memoria visuoespacial en apraxia** está sustentada por 2 sistemas de procesamiento separables, con apuntalamientos dorsales para la forma global y apuntalamientos ventrales para la integración de elementos parciales. Estudios de dibujo anteriores han explorado los efectos de la organización Gestalt sobre la memoria para estímulos jerárquicos, y aquí se presenta un estudio exploratorio del desempeño de un paciente apráxico de la corriente dorsal (MH). Se le presentó un conjunto de estímulos (Riddoch et al., 2003) y se ideó un sistema de puntuación cuantitativa para obtener una visión más detallada del rendimiento. Los estímulos poseían cualidades Gestalt buenas o malas y se reprodujeron en 1 condición de copia y 2 condiciones de memoria visual (con visualización ilimitada antes de retirar el modelo, o con visualización de 3s). El rendimiento de copia de MH se vio afectado en

comparación con los controles de adultos más jóvenes y adultos mayores de la misma edad, con una variedad de errores a nivel local pero relativamente pocos a nivel global. Sin embargo, su desempeño en las condiciones de memoria visual reveló deficiencias a nivel global. Para todos los participantes, los errores de dibujo fueron modulados por las cualidades Gestalt de los estímulos, siendo menor la precisión a nivel global y local para los estímulos globales deficientes en todas las condiciones. Estos datos amplían observaciones previas y respaldan teorías que postulan la interacción entre las corrientes dorsal y ventral en la representación de estímulos jerárquicos. Se discuten las implicaciones de estos hallazgos para nuestra comprensión de la memoria visoespacial en pacientes neurológicos y también se evaluó la aplicación de métricas cuantitativas a la interpretación de dibujos (Salo y col., 2024).

Se investigaron las bases neurocognitivas de los gestos intransitivos significativos para evaluar la **apraxia,** un trastorno cognitivo motor complejo y frecuente. Sin embargo, las bases neurocognitivas de estos gestos aún no se comprenden completamente. Los modelos de apraxia han asumido que los gestos intransitivos significativos dependen de la memoria a largo plazo almacenada en el hemisferio izquierdo, o de la cognición social en el hemisferio derecho. Este metanálisis de 42 estudios informa el desempeño de 2.659 pacientes con daño en el hemisferio izquierdo o derecho en pruebas de gestos intransitivos significativos, en comparación con otros gestos y pruebas cognitivas. Los hallazgos clave son los siguientes: (1) Los déficits de gestos intransitivos significativos son más frecuentes y graves después de lesiones del hemisferio izquierdo que del derecho, pero se han informado en ambos grupos; (2) Se encontró un efecto de transitividad en pacientes con lesiones del hemisferio izquierdo (es decir, gestos transitivos significativos más difíciles que los gestos intransitivos significativos) pero un efecto de transitividad "inverso" en pacientes con lesiones del hemisferio derecho (es decir, gestos transitivos significativos más fácil que los gestos intransitivos significativos); (3) Existe una fuerte asociación entre gestos significativos intransitivos y transitivos (pero no carentes de significado); (4) Los déficits aislados de gestos intransitivos significativos son más frecuentes en casos con lesiones del hemisferio derecho que del izquierdo; (5) Estos déficits pueden ocurrir en ausencia de alteraciones del lenguaje y de la memoria semántica; (6) La ejecución de gestos intransitivos significativos parece variar según el contenido emocional de los gestos (es decir, gestos centrados en el cuerpo y la intensidad de valencia emocional). Estos hallazgos son parcialmente consistentes con la hipótesis de la cognición social. Se dan recomendaciones metodológicas para futuros estudios (Baumard y col., 2024).

Desde que la investigación genética entró en la *era posgenómica,* se ha confirmado la alta heredabilidad de los trastornos del lenguaje. Una variedad de enfermedades relacionadas con la genética pueden causar varios tipos de trastornos del lenguaje en niños y/o adultos. El artículo resume los trastornos del lenguaje y sus mecanismos subyacentes mediante búsquedas en la base de datos de Web of Science durante la última década y ha combinado las investigaciones genéticas sobre dislexia, degeneración frontotemporal, trastorno específico del lenguaje, apraxia del habla infantil y otras enfermedades individuales que están asociadas con trastornos del lenguaje. También proporciona una discusión sobre la coexistencia de múltiples enfermedades, con el objetivo de revelar la asociación genética y/o el mecanismo patogénico con el fin de inspirar para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos del lenguaje (Wang y col., 2024).

Referencias

Disartria.

- Delgado-Hernández J. Estudio piloto de los valores acústicos de las vocales en español como indicadores de la gravedad de la disartria. Rev Neurol 64 (3): 105-111, 2017.

- Kumar Jayaraman D, Das J. Disartria. En: StatPearls [Internet]. Isla del Tesoro (FL): StatPearls Publishing; 2024.

- Rodrigues Portalete C et al. Evaluación acústica y fisiológica de la voz y tiempo máximo de fonación en pacientes con diferentes tipos de disartria. Voz J 38(2):540.e1-540.e11, 2024.

Afasia.

- Corrales Quispiricra C et al. Estimulación transcraneal de corriente continua e intervención logopédica en personas con afasia: una revisión sistemática de la literatura. RevNeurol 70(10):351-364, 2020.

- Jiménez de la Peña MM et al. Correlación neurorradiológica con afasias. Mapa cortico-subcortical del lenguaje. Radiology (Ed. Inglesa) 60(3):250-261, 2018.

- Peña Casanova J et al. Evaluación de la afasia: consideraciones dialectales y culturales en neurología. Neurology (Ed. Inglesa) 37(7):596-603, 2022.

- Ruggeri M et al. Afasia progresiva, apraxia del habla y agrafia en la degeneración corticobasal: estudio descriptivo clínico y neuropsicológico de una serie de 12 casos. Trast Com Int Lang 55(6):867-874, 2020.

- Sakurai Y. Deterioros cognitivos relacionados con el tacto: intercambio de sustratos neuronales a través de agnosia táctil asociativa, agrafestesia y dificultad de lectura cinestésica. Acta Neurol Belga 123(5):1893-1902, 2023.

- Sellal F. Bases anatómicas y neurofisiológicas del reconocimiento facial. Rev Neurol (París) 178(7):649-653, 2022.

Agnosia.

- Gobbo S et al. La rehabilitación de la agnosia de objeto y la prosopagnosia: una revisión sistemática. Restaurador Neurol Neurosci 40(4-6):217-240, 2022.

- Gowda SN, Schneider LK. En: StatPearls [Internet]. Isla del Tesoro (FL), 2024.

- Kumar A, Escrito M. En: StatPearls [Internet]. Isla del Tesoro (FL), 2024.

- Miceli G, Caccia A. Las agnosias auditivas: una breve revisión de la evidencia neurofuncional. Curr Neurol Neurosci Rep (11):671-679, 2023.

- Moriah Sokolowski H, Levin B. Sustratos neuronales comunes de diversos trastornos del neurodesarrollo. Cerebro 146 (2): 438-447, 2023.

- Nijboer T CW et al. Identificación de genes candidatos para la agnosia del color en el desarrollo en una única familia. Plus One 18(9):e0290013, 2023.

Apraxia.

- Ashraf A et al. Enfoques de tratamiento de los trastornos motores del habla: un paso hacia la práctica basada en la evidencia. Pak J Med Sci 40(3Parte II):544-548, 2024.
- Baumard J et al. Las bases neurocognitivas de los gestos intransitivos significativos: una revisión sistemática y un metanálisis de estudios neuropsicológicos. Neuropsicol Rev doi: 10.1007/s11065-024-09634-6, 2024.
- Constantinides V et al. Localización de la apraxia en el síndrome corticobasal: un estudio morfométrico por resonancia magnética. Cereb Cortex 34 (4): bhae154, 2024.
- Galeoto G et al. Evaluación del tratamiento de fisioterapia y logopedia en pacientes con apraxia: una revisión sistemática y metanálisis. Clin Ter 171(5):e454-e465, 2020.
- Gowda SN, Kolton Schneider L. Apraxia. En: StatPearls [Internet]. Isla del Tesoro, 2024.
- Morgan A et al. Arquitectura genética del trastorno del habla infantil: una revisión. Psiquiatría Mol doi: 10.1038/s41380-024-02409-8, 2024.
- Salo S et al. Memoria visoespacial en apraxia: exploración de métricas de dibujo cuantitativas para evaluar la representación de información local y global. Mem Cognit doi: 10.3758/s13421-024-01531-w, 2024.
- Tetzloff KA et al. Caracterización de los errores del habla en los subtipos de apraxia progresiva primaria del habla. J Speech Lang Esc Res 67(3):811-820, 2024.
- Wang X et al. Estudios sobre la asociación de genes con trastornos del lenguaje en la era posgenómica. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi 41(3):377-384, 2024.

CAPÍTULO 7

ATAXIAS

7.1 Ataxia: concepto (fig. 7.1).

Se define como un trastorno de la coordinación sin debilidad motora que altera la **velocidad, amplitud, duración y dirección del movimiento voluntario,** así como la contracción muscular sostenida refleja o involuntaria necesaria para mantener **la postura y el equilibrio.** Aparecen alteraciones de la marcha que resulta descoordinada y con base de sustentación ampliada. El lenguaje muestra disartria y se afecta la escritura.

Otros síntomas y signos: vértigo, tinitus, nistagmo, temblor, mioclonías. La ataxia implica un daño en: propiocepción, cerebelo, vestibular o cordones posteriores de la médula espinal.

Fig. 7.1 Ataxia (slideplayer).

7.2 Clasificación de las ataxias (figs. 7.2 a 7.4):

A. Ataxias hereditarias (asociadas a malformaciones del SNC).

a. Autosómicas dominantes (ADCA):

- Espinocerebelosas.

- Episódicas.

b. Autosómicas recesivas (ARCA).

- Mitocondrial.

- Ligada al cromosoma X.

B. Ataxias adquiridas.

- Esporádicas: AMSC, ILOCA.

- Sintomáticas:

Cerebelosa degenerativa por alcohol.

Otros tóxicos.

Paraneoplásicas.

Deficiencia vitamínica.

Trastornos metabólicos.

Encefalitis cerebelosa.

Causas médicas.

Fig. 7.2 Tipos de ataxia (Psicol. line).

Fig. 7.3 Ataxias hereditarias y adquiridas (Slideshare).

Clasificación según clínica (fig. 7.4).

1. Sensitivas (propioceptivas).

2. Vestibulares (laberínticas).

3. Cerebelosas (sensoriales).

Fig. 7.4 Clasificación según clínica (Slideplayer).

Ataxia según evolución (fig. 7.5).

- Agudas.

- Subagudas.

- Crónicas.

Fig. 7.5 Ataxia según evolución (Slideplayer).

7.3 Evaluación (figs. 7.6-7.7).

- *Coordinación dinámica:* ejercicios de Fournier.

1. Que se levante.

2. Que camine en línea recta.

3. Giro.

4. Marcha ligera.

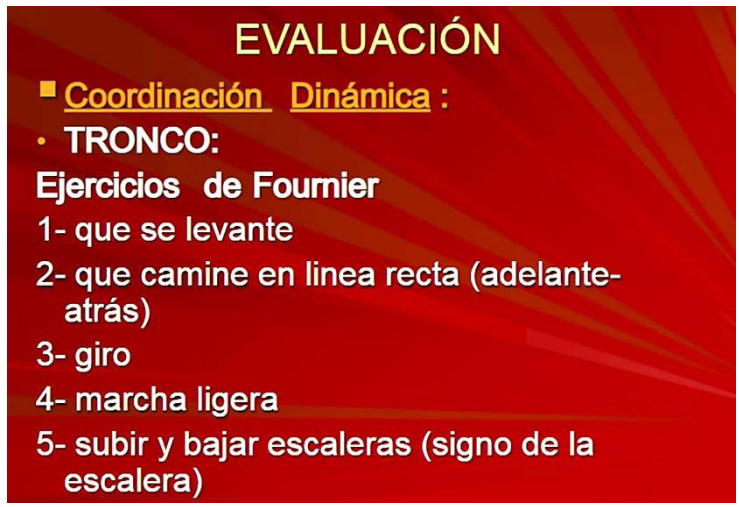


Fig. 7.6 Coordinación dinámica (Slideplayer).

- *Coordinación estática:* **Romberg +. Revela trastorno propioceptivo.**

- Romberg sensibilizado: +.

- Déficit de las impresiones cinestésicas propioceptivas y laberínticas.

- Se corrige por compensación visual.

- Alteraciones en cordones posteriores, nervios periféricos y aparato laberíntico.

- Si las maniobras se alteran con los *ojos cerrados* el compromiso es propioceptivo y no es cerebeloso.

Fig. 7.7 Evaluación: coordinación estática (Slideplayer).

- Ataxias según localización:

a. Ataxia periférica: afecta nervios periféricos y vía aferente de propiocepción hacia la médula espinal.

b. Ataxia medular o sensitiva: cursa con lesión de los cordones posteriores y signo de Romberg positivo.

c. Ataxia cerebelosa o sensorial: presenta dismetría, asinergia y coordinación de movimientos alternantes.

d. Ataxia vestibular o laberíntica: el paciente siempre se inclina hacia un lado y al cerrar los ojos aumenta el Romberg. Hay marcha de estrella, fenómenos auditivos y vértigo. Respeta la propiocepción y la coordinación.

e. Ataxia talámica: la lesión afecta la conducción de estímulos propioceptivos. Presenta hemiataxia contralateral, hemiparesia transitoria, hemianestesia global, algias, hemitemblor, hemiatetosis.

f. Ataxia cortical: muestra lesiones en la corteza frontal y parietal. Se acompaña de trastornos sensitivos y motores.

7.4 Ataxias hereditarias:

Las ataxias hereditarias son un grupo heterogéneo de enfermedades neuro-degenerativas con amplia heterogeneidad genética.

- Ataxias autosómicas dominantes (ADCA).

- **Ataxias autosómicas recesivas (ARCA)** muestran un amplio número de entidades clínicas. La forma más frecuente y de mayor relevancia clínica es la **ataxia de Friedreich (AF)** y para ella hay homogeneidad genética.

El *análisis molecular de los genes asociados a ataxias* es fundamental para establecer un diagnóstico clínico correcto. Las mutaciones son marcadores biológicos imprescindibles en la práctica clínica. El consejo genético de las ataxias hereditarias es una herramienta clínica clave para los pacientes y las familias. El estudio molecular se aplica en el diagnóstico prenatal, presintomático y otras formas de diagnóstico genético.

Las **ataxias hereditarias e idiopáticas** son trastornos neurodegenerativos que afectan a diversos sistemas neuronales, particularmente al cerebelo y sus tractos. Actualmente se clasifican según criterios clínicos y genéticos. La neuroimagen es una herramienta útil para ayudar al diagnóstico pero los estudios que utilizan metodología cuantitativa son escasos.

El estudio aplica la morfometría digital a la RM cerebral y define patrones objetivos para la evaluación clínica y el seguimiento. Se realizó en 48 pacientes de los cuales 17 padecían ataxia de Friedreich (AF), 6 ataxia espinocerebelosa de inicio temprano (EOCA) no de Friedreich, 9 ataxia cerebelosa autosómica dominante tipo 1 (ADCA 1), 7 ADCA 3 y 9 ataxia cerebelosa idiopática de aparición tardía (ILOCA). Se agruparon 35 controles en edades tempranas (<30 años) y tardías. Las medidas morfométricas se realizaron en planos de RM previamente seleccionados mediante un software digital analizador de imágenes. Seis de 21 mediciones y 3 proporciones fueron significativamente discriminantes. Por categorías, las estructuras principalmente involucradas fueron las siguientes: atrofia de la médula espinal cervical (p=0,001), cerebelo (p=0,038) y protuberancia (p=0,002) en AF; atrofia de médula espinal (p=0,009), cerebelo (p=0,035) y ensanchamiento del ventrículo IV (p=0,044) en EOCA; contracción de la protuberancia (p=0,009), pedúnculos cerebelosos medios (p=0,004) y atrofia de la médula espinal (p=0,001) en ADCA 1; atrofia cerebelosa (p=0,041) en ADCA 3; y atrofia cerebelosa (p=0,041) y acortamiento de pedúnculos cerebelosos medios (p = 0,038) en ILOCA. El estudio morfométrico cuantitativo confirma la existencia de diferentes patrones de afectación cerebral que están estrechamente relacionados con las distintas formas clínicas de ataxias hereditarias e idiopáticas. Sólo se pueden utilizar unas pocas mediciones para obtener un perfil morfométrico con fines de diagnóstico y seguimiento (Villanueva-Haba y col., 2001).

7.4.1 Ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (ADCA).

Tienen un inicio tardío: después de los 20 años. Las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes **(ADCA)** son un grupo amplio y heterogéneo de trastornos atáxicos y del movimiento que se caracterizan por una herencia vertical, con afectación en generaciones sucesivas, e inicio de la enfermedad tardío.

a. Ataxias espinocerebelosas del adulto (figs. 7.8-7.9).

Las **ataxias espinocerebelosas del adulto (SCA)** muestran una gran heterogenidad genética. La mayoría de las formas clínicas se deben a expansiones de una secuencia en tándem repetida en diversos genes. Se ha detectado la mutación en un 50% de las familias. Las SCA son un conjunto de cuadros clínicos caracterizados por un *síndrome cerebeloso* y afectación: vías piramidal y extrapiramidal, retina, nervio óptico, musculatura extrínseca ocular, córtex cerebral, bulbo, protuberancia, médula espinal y nervios periféricos. Sus genes se han denominado globalmente como **SCA** y un dígito asociado. En un número importante se ha caracterizado el gen y la mutación. En la mayoría de los casos se trata de una mutación dinámica por expansión del trinu-

cleótido **CAG** (citosina-adenina-guanina) en la ORF o región codificante del gen que se traduce en un tracto de poliglutaminas tanto en la proteína salvaje como en la mutante. La ataxia espinocerebelosa **tipo SCA6** es una degeneración cerebelosa autosómica dominante causada por la expansión de un triplete **CAG en el exón 47 del gen CACNA1A**. Los pacientes con la *forma clínica tipo I* manifiestan un *síndrome cerebeloso-plus* que incluye junto con el síndrome atáxico, oftalmoplejía supranuclear, movimientos sacádicos oculares lentos, atrofia óptica, signos extrapiramidales, demencia, fasciculación facial, lingual o de extremidades, reflejos aumentados o disminuidos y pérdida sensitiva. La *forma tipo II* es un síndrome cerebeloso-plus que asocia degeneración retiniana. La *forma tipo III* representa variantes genéticas que se manifiestan un síndrome cerebeloso puro.

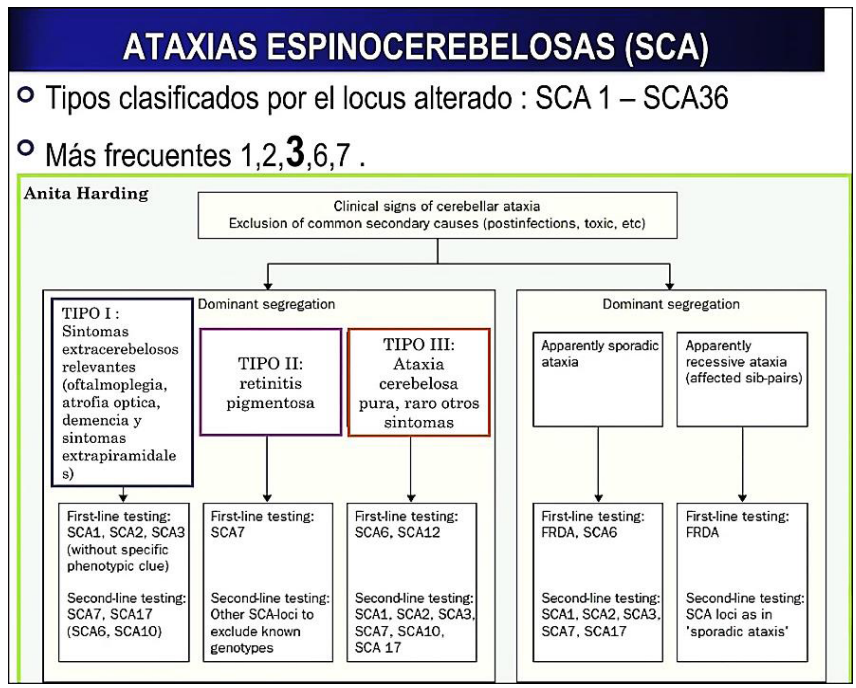


Fig. 7.8 Ataxias espinocerebelosas (Slideshare).

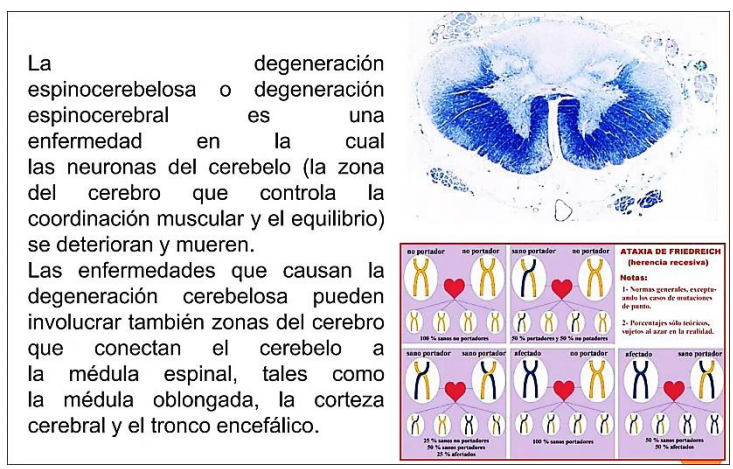


Fig. 7.9 Ataxias espinocerebelosas (Slideshare).

La **ataxia espinocerebelosa tipo 6 (SCA6)** es una degeneración cerebelosa autosómica dominante causada por la expansión de una repetición del trinucleótido CAG en el gen CACNA1A. Las mutaciones en los pacientes se caracterizan por alelos expandidos de entre 21 y 30 unidades repetidas y por una estabilidad gonadal extrema cuando se transmiten de padres a hijos. Hemos investigado la mutación SCA6 en una gran familia española en la que se habían excluido los loci y genes SCA espinocerebelosos previamente informados. Observamos un alelo expandido repetido de 23 CAG en los 13 sujetos clínicamente afectados y en 3 de cada 10 sujetos presintomáticos en riesgo. La transmisión del alelo mutante fue estable en 6 pares de padres a hijos y en 29 meiosis a lo largo del pedigrí. El análisis de ligamiento con el polimorfismo SCA6-CAG y el marcador D19S221 confirmó la ubicación de SCA6 en el cromosoma 19p13. Los hallazgos moleculares en esta gran familia confirman la expansión de la repetición CAG en el gen CACNA1A como causa de SCA6 y la alta estabilidad meiótica de la repetición (García-Planells y col., 1999).

SCA es un subconjunto de **ataxia cerebelosa hereditaria** y es una enfermedad rara. Hasta la fecha, se han identificado más de 40 SCA genéticas distintas que se clasifican según los loci genéticos en orden de identificación. SCA1 fue la primera SCA descrita y luego se identifican secuencialmente más subtipos. SCA no significa obligatoriamente que esté restringido al cerebelo y a la médula espinal. También puede involucrar otras partes del SNC, como los núcleos pontinos, la médula espinal, los nervios periféricos, la corteza, los ganglios basales, etc. SCA6 está restringido al cerebelo, mientras que SCA2 respeta el cerebelo. Los tipos comunes y bien definidos son SCA1, SCA2, SCA3 y SCA6, que representan más de la mitad de los casos y otras variantes raras constituyen los casos restantes. La SCA es muy compleja de entender tanto genotípica como fenotípicamente y muy difícil de describir todas las variantes al mismo tiempo (Bhandari y col., 2024).

Las **ataxias espinocerebelosas** constituyen un grupo heterogéneo de trastornos atáxicos neurodegenerativos con *herencia autosómica dominante.* El objetivo es proporcionar una actualización sobre los avances clínicos y científicos recientes en SCA, donde se han identificado numerosos genes nuevos con técnicas de secuenciación de próxima generación. Los principales mecanismos de enfermedad incluyen ganancia de función de ARN tóxico, disfunción mitocondrial, canalopatías, autofagia y desregulación de la transcripción. Estudios recientes también han demostrado la importancia de las vías de reparación del ADN en la modificación de SCA con expansiones de CAG. Los oligonucleótidos antisentido y la terapia basada en ARN son estudiados como tratamientos potenciales (Sullivan y col., 2019).

Las **ataxias espinocerebelosas** se heredan de manera dominante, con hasta 48 subtipos genéticos reconocidos. Sólo 2 terapias tenían recomendaciones de Nivel A para el tratamiento de los síntomas de ataxia: *riluzol y neurorrehabilitación.* El manejo farmacológico y no farmacológico de la ataxia espinocerebelosa incluye dosis altas de ácido *valproato, aminoácidos de cadena ramificada, trehalosa IV; rehabilitación* reparadora mediante régimen de ciclismo y estimulaciones cerebelosas mediante *estimulación transcraneal de corriente directa y estimulación magnética transcraneal.* El *litio* y el asesoramiento sobre adaptación psicológica recibieron una recomendación de nivel B para los síntomas depresivos y la calidad de vida, respectivamente (Hui Yap y col., 2022).

La **ataxia espinocerebelosa tipo 1 (SCA1)** es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante y es causada por una repetición CAG extendida en el exón 8 del gen *ATXN1.* Se caracteriza por *una pérdida profunda de células de Purkinje cerebelosas,* lo que provoca alteraciones en la coordinación, el equilibrio y la marcha. Actualmente, no hay ningún tratamiento curativo disponible para SCA1. Sin embargo, el creciente conocimiento sobre los mecanismos celulares y moleculares de SCA1 ha abierto el camino hacia varias estrategias terapéuticas que pueden retardar la progresión de la enfermedad. Las terapias SCA1 se pueden clasificar en terapias genéticas, farmacológicas y de reemplazo celular. Estas diferentes estrategias terapéuticas se dirigen al *ARN (mutante) ATXN1* o a la *proteína ataxina-1,* vías que desempeñan un papel importante

en los mecanismos posteriores de la enfermedad de SCA1 o que ayudan a restaurar las células que se pierden debido a esta patología (Kerkhof y col., 2023).

Las **ataxias espinocerebelosas (SCA) de herencia dominante** se asocian con fenotipos que van desde cerebelosos puros hasta multisistémicos. La lista de genes implicados se ha ampliado en los últimos años con la inclusión de SCA37/DAB1, SCA45/FAT2, SCA46/PLD3, SCA47/PUM1, SCA48/STUB1, SCA50/NPTX1, SCA25/PNPT1, SCA49/SAM9DL y SCA27B. /FGF14. En algunos pacientes, la coexistencia de múltiples variantes potencialmente patógenas puede explicar la penetrancia variable o fenotipos más graves. Dada esta extrema heterogeneidad clínica y genética, la secuenciación del genoma debería convertirse en la herramienta de diagnóstico de elección. Los tratamientos probados en estudios de fase 2 y 3, como el *riluzol y la estimulación transcraneal* con corriente directa del cerebelo y la médula espinal, han dado resultados contradictorios. Para permitir una intervención temprana, los portadores preatáxicos de variantes patogénicas deben evaluarse con biomarcadores, como la cadena ligera de neurofilamentos y la RM cerebral; El desarrollo de bioensayos que midan la concentración de la proteína mutante (p. ej., ataxina-3) podría facilitar el seguimiento de la participación del objetivo mediante terapias génicas (Coarelli y col., 2023).

b. Ataxias episódicas (periódicas).

Las **ataxias episódicas** se caracterizan por tener un patrón hereditario autosómico dominante y por presentar un cuadro clínico con episodios de ataxia de los que, generalmente, el paciente se recupera durante el período intercrítico. Se presenta *ataxia, disartria, vértigo y nistagmo* en la infancia o la adolescencia. Se conocen 2 formas genéticas fundamentales, aunque hoy se sabe que la heterogeneidad genética es aún más amplia. La **ataxia episódica tipo 1 (EA-1)** se debe a mutaciones en el gen del canal de potasio KCNA1 en el *cromosoma 12.* **La ataxia episódica tipo 2 (EA-2)** se debe a mutaciones en el gen CACNA, el mismo que condiciona la ataxia espinocerebelosa SCA6. La ataxia episódica (EA), caracterizada por ataques recurrentes de disfunción cerebelosa, es la manifestación de un grupo de trastornos hereditarios autosómicos dominantes raros. EA1 y EA2 se encuentran con mayor frecuencia y son causados por mutaciones en *KCNA1* y *CACNA1A*. EA3-8 se reportan en familias raras. Los avances en las pruebas genéticas han ampliado los fenotipos *KCNA1* y *CACNA1A* y han detectado la EA como una presentación inusual de varios otros trastornos genéticos. Además, existen varias causas secundarias de EA y trastornos mímicos. En conjunto, estos pueden plantear desafíos diagnósticos para los neurólogos. Los fenotipos EA1 y EA2 se han ampliado aún más. En particular, EA2 puede ir acompañado de otros trastornos paroxísticos de la infancia con características neuropsiquiátricas crónicas. Los nuevos tratamientos para EA2 incluyen *dalfampridina, fampridina, 4-aminopiridina y acetazolamida.* Hay propuestas recientes para EA9-10. La EA también puede ser causada por mutaciones genéticas asociadas con ataxias crónicas (*SCA-14, SCA-27, SCA-42, AOA2, CAPOS*), síndromes de epilepsia (*KCNA2, SCN2A, PRRT2*), GLUT-1, trastornos mitocondriales *(PDHA1, PDHX, ACO2*), trastornos metabólicos (enfermedad de la orina con jarabe de arce, enfermedad de Hartnup, citrulinemia tipo I, defectos del metabolismo de la tiamina y la biotina) y otros. Las causas secundarias de EA se encuentran con más frecuencia que las primarias (vasculares, inflamatorias, tóxico-metabólicas). La EA puede diagnosticarse erróneamente como migraña, trastornos vestibulares periféricos, ansiedad y síntomas funcionales. La EA primaria y secundaria suelen ser tratables, lo que debería impulsar la búsqueda de la causa. La EA es altamente tratable, por lo que es importante tenerla en cuenta en el diagnóstico diferencial de los trastornos paroxísticos. Los fenotipos clásicos EA1 y EA2 impulsan vías de tratamiento y prueba de un solo gen. Para los fenotipos atípicos, las pruebas genéticas de próxima generación pueden ayudar al diagnóstico y guiar el tratamiento (Hassan y col., 2023).

7.4.2 Ataxias cerebelosas autosómicas recesivas (ARCA).

Tienen un inicio precoz: antes de los 20 años de edad.

a. Ataxia de Friedreich (AF) (figs. 7.10 a 7.13).

La **AF** causada por mutaciones en el gen FRDA en el cromosoma 9q13, con prevalencia de la mutación dinámica por expansión del trinucleótido GAA. Está asociada a una enfermedad autosómica recesiva y transmisión meiótica particular.

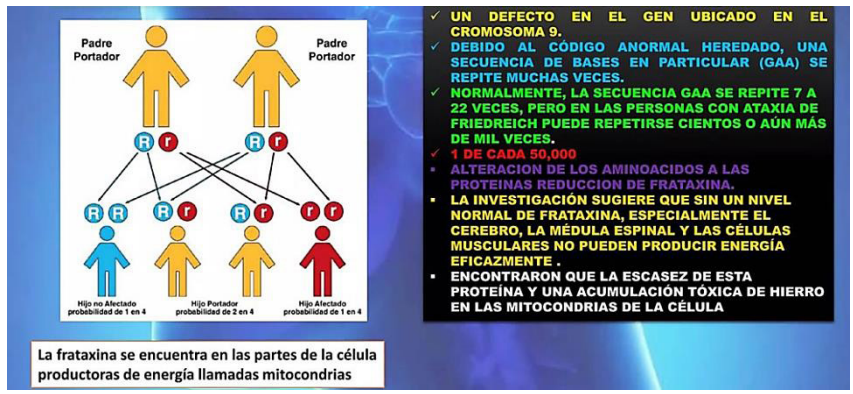


Fig. 7.10 Genética de las AF (Slideshare).

Lesiones (fig. 7.11).

Atrofia de los ganglios raquídeos dorsales, columnas de Clarke, células de Purkinje, núcleos dentados del cerebro y neuronas piramidales corticales. Hay pérdida de axones sensitivos distales, desmielinización de los cordones posteriores e hipertrofia ventricular.

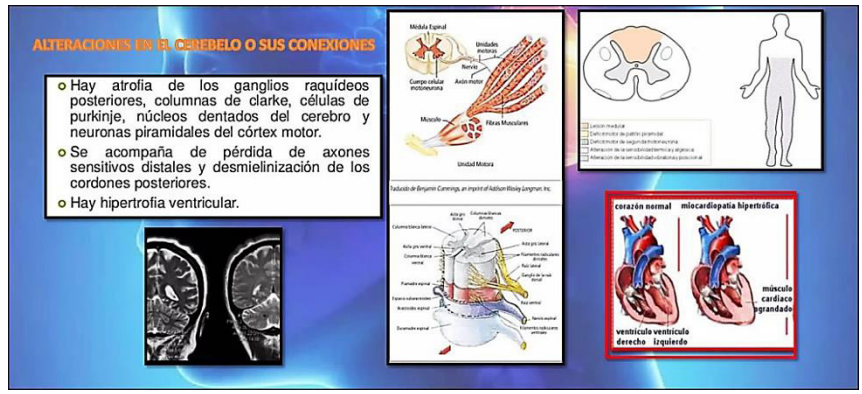


Fig. 7.11 Lesiones en la AF (Slideshare).

Clínica.

- Ataxia.
- Pérdida de equilibrio.
- Debilidad muscular.

- Escoliosis.
- Disartria.
- Alteración de la visión, movimientos espasmódicos en ojos.
- Dedos del pie en martillo.
- Hipoacusia (10%).
- Piernas: arreflexia.
- Miocardiopatía hipertrófica.

Diagnóstico (fig. 7.12).

- EMG y conducción de los nervios.
- ECG-ecocardiograma.
- RMN.
- LCR.
- Sangre y orina.
- Pruebas genéticas.

Fig. 7.12 Diagnóstico de AF (Slideshare).

Tratamiento (fig. 7.13).

- Kinesiología: ejercicios de estiramiento e inhibición de tronco y piernas.
- Refuerzo muscular de tronco y miembros.
- Postura.
-Coordinación óculo-manual.
- Patrón de marcha.

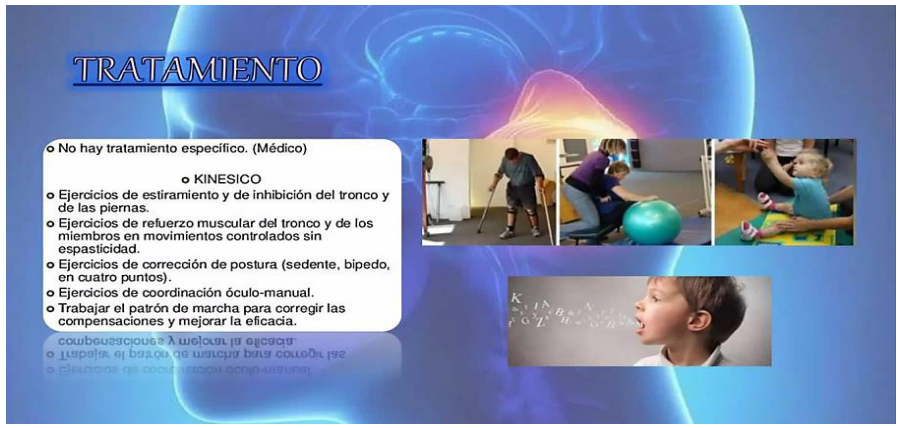


Fig. 7.13 Tratamiento de la AF (Slideshare).

La **AF** es la ataxia hereditaria más común y representa el 50% de todos los casos de ataxia. Se produce neurodegeneración y se manifiesta como una combinación de dificultad para caminar, debilidad muscular, pérdida de propiocepción y problemas del habla. Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo y el inicio de los síntomas suele ser en la infancia. Desafortunadamente, los síntomas empeoran a medida que avanza el tiempo, por lo que la mayoría de las personas afectadas por esta enfermedad terminan necesitando ayudas para la movilidad como sillas de ruedas, pierden la visión y la audición y desarrollan otras complicaciones médicas como diabetes mellitus y escoliosis. La causa más común de muerte en pacientes con AF es la miocardiopatía hipertrófica. Los pacientes tienen una cantidad anormal de repeticiones de trinucleótidos en el gen de la frataxina (FXN) en el cromosoma 9. El gen de la frataxina es responsable de producirla. Se trata de una proteína que ayuda a formar enzimas necesarias para la producción de trifosfato de adenosina (ATP) mitocondrial y el manejo de las reservas de hierro. En la AF, las repeticiones patológicas de trinucleótidos provocan el silenciamiento de genes y una disminución de la frataxina. Las células muy activas que dependen de la producción de ATP, como las neuronas, los cardiomiocitos y las células beta pancreáticas, se ven afectadas negativamente (Williams y De Jesús, 2024).

Los diagnósticos de AF prenatal, predictivo y de portador se basan en análisis indirectos de haplotipos con marcadores muy relacionados. La identificación de marcadores flanqueantes marcan los límites del locus FRDA y reducen la región genómica crítica que contiene el gen evita diagnósticos erróneos. En este sentido, se comprobó un diagnóstico prenatal en un feto diagnosticado como portador no afectado. Al utilizar los marcadores flanqueantes, el diagnóstico mejoró de modo considerable (Palau y col., 1990).

El locus de la **AF** se localiza en el cromosoma 9q13. Los datos genéticos, obtenidos de un pequeño número de eventos de recombinación, indicaron que el locus FRDA podría estar ubicado **centromérico** con respecto al grupo de enlace D9S15/D9S5, siendo el orden más probable cen-FRDA-D9S5-D9S111-D9S15-D9S110-qter. El análisis de estos marcadores permitió localizar el punto de ruptura de la recombinación en algunas de las familias recombinantes. Sin embargo, sólo se ha encontrado una recombinación proximal con estos marcadores. Para aumentar la información genética de las familias AF, se analizaron los marcadores centroméricos FR1, FR2, FR7, FR8 y FR5 en pacientes homocigotos por descendencia. Estos se determinaron porque los padres eran consanguíneos o porque eran homocigotos para todo el haplotipo D9S15 o D9S111-D9S5-D9S411E-D9S202. Se observó divergencia de haplotipos para 2 marcadores contiguos en 2 pacientes homocigotos para el haplotipo central D9S111-FR2 y en una familia consanguínea

de tercer grado homocigota para el haplotipo D9S411E-FR5. La interpretación de la divergencia como resultado de antiguos cruces meióticos permitió la definición de 3 nuevos eventos de recombinación que ubican el locus FRDA dentro del intervalo definido por los marcadores D9S411E y FR8. Una familia consanguínea con padres y primos hermanos mostró homocigosidad sólo en D9S202 y FR2. Se necesitan más investigaciones para discernir si se están segregando 2 mutaciones diferentes en la familia o si se han producido dos recombinaciones, una distal y otra proximal (Monrós y col., 1994). En 1996 se detectó el gen de la **AF** lo que constituyó un hito para la neurología y para la genética humana (Palau y col., 1996).

La **AF** es una enfermedad degenerativa autosómica recesiva que afecta los SNC-SNP y el corazón. Se identificó un gen, X25, en la región crítica para el locus FRDA en el cromosoma 9q13. Este gen codifica una proteína de 210 aminoácidos, la *frataxina,* que tiene homólogos en especies distantes como *Caenorhabditis elegans* y la levadura. Se encontró que algunos pacientes tenían mutaciones puntuales en X25, pero la mayoría eran homocigotos para una expansión inestable del trinucleótido GAA en el primer intrón X25 (Campuzano y col., 1996). Se hallaron GAA repetidos en **AF** al estudiar genes homólogos en primates (González-Cabo y col., 1999).

La **AF** es causada por mutaciones en el gen FRDA mapeado en el cromosoma 9q13. El producto del gen es la *frataxina,* una proteína mitocondrial soluble de 18 kDa con 210 aminoácidos. La estructura cristalina sugiere un pliegue proteico nuevo, no informado anteriormente. La mutación más frecuente es la expansión de una repetición del trinucleótido GAA ubicada dentro del primer intrón del gen, y representa el 98% de las mutaciones. Las mutaciones puntuales se describen en sujetos heterocigotos compuestos con un alelo expandido. Se postuló un modelo de 2 pasos de alelos normales GAA hacia alelos de premutación, que podrían generar más mutaciones expandidas en la población con ascendencia indoeuropea. El fenotipo clínico es variable y se observó una correlación inversa con el tamaño de expansión de GAA. El análisis del triplete GAA es una potente herramienta molecular para el diagnóstico clínico, el asesoramiento genético y el diagnóstico prenatal. La patogénesis de la AF aún no está resuelta. Datos sustanciales de modelos de organismos, como la levadura *S. cerevisae* y, más recientemente, knock-outs condicionados en ratones, y estudios en biopsias de corazón y cultivos de fibroblastos de pacientes sugieren un papel importante del hierro mitocondrial en el desarrollo de la enfermedad. El hierro se acumula en la matriz mitocondrial tanto de la levadura mutante deficiente en frataxina como de los fibroblastos del paciente. Se ha postuló que los radicales oxígeno inducidos por el hierro afectan la fosforilación oxidativa en estados de deficiencia de frataxina favoreciendo la patología de la enfermedad. Una segunda hipótesis postula un papel directo de la frataxina en la activación de la energía mitocondrial y la fosforilación oxidativa. Se han postulado fármacos quelantes de hierro y antioxidantes para su tratamiento. Aún no hay resultados de ensayos clínicos disponibles, pero la *idebenona,* una quinona de cadena corta, parece reducir el tamaño de la miocardiopatía hipertrófica y los niveles de moléculas de estrés oxidativo en los pacientes (Palau, 2001).

La **AF** se debe a mutaciones homocigotas/heterocigotas compuestas en FXN. Este gen codifica la frataxina, una proteína localizada en gran medida en las mitocondrias. En aproximadamente el 96% de los individuos afectados existe homocigosidad para una expansión repetida GAA en el intrón 1 del gen FXN. La repetición GAA expandida conduce a una deficiencia transcripcional del gen FXN. La consiguiente deficiencia de la proteína frataxina conduce a una reducción de la biogénesis del grupo hierro-azufre y de la producción mitocondrial de ATP, elevación del hierro mitocondrial y estrés oxidativo. Se ha descubierto que la inflamación desempeña un papel importante en la patogénesis de la AF. Las terapias propuestas incluyen *fármacos que aumentan los niveles de frataxina, terapias de reemplazo de proteínas y genes, antioxidantes, quelantes de hierro y moduladores de la inflamación* (Delatcki y Bidichandani, 2019).

La **AF** es una enfermedad neurogenética autosómica recesiva que se asocia principalmente con atrofia de la médula espinal y neurodegeneración progresiva en el cerebelo. La enfermedad es causada por una expansión GAA en el primer intrón del gen frataxina que conduce a una disminución del nivel de la proteína frataxina, lo que resulta en disfunción mitocondrial. Actualmente, no existe ningún tratamiento eficaz para retrasar la neurodegeneración en la AF. Un enfoque terapéutico plausible es la *terapia génica.* De hecho, los modelos de ratón con AF han sido tratados con vectores virales que codifican FXN o neurotrofinas, como el factor neurotrófico derivado del cerebro, y han mostrado resultados prometedores. Así, la terapia génica se consolida cada vez más como una de las terapias más prometedoras, pero deben superarse varios obstáculos, entre ellos la inmunotoxicidad y la fenotoxicidad (Ocaña-Santero y col., 2021).

Una revisión sistemática que investiga la efectividad y seguridad de los tratamientos para la **AF.** Dentro de los 10 a 20 años posteriores a los primeros síntomas, el paciente requiere una silla de ruedas. La **idebenona** (1350 a 2550 mg/día) mostró una mejoría en las puntuaciones ICARS y FARS durante 6 meses, pero las puntuaciones se deterioraron después de 12 meses en pacientes ambulatorios con AF. La **omaveloxolona** (2,5 a 300 mg/día) mostró una mejora significativa en las puntuaciones mFARS y en las puntuaciones de la actividad de la vida diaria de FA a las 48 semanas en comparación con el placebo. La **vatiquinona** mostró mejoras significativas en las puntuaciones FARS-neuro a los 24 meses frente a la progresión natural de la enfermedad (Jain y col., 2022).

Ensayos clínicos y experimentos con animales recientes demuestran que el tratamiento con **interferón gamma (IFN-ɣ)** también podría mejorar los signos de la **AF.** Una niña de 9 años ingresó con ataxia, disartria leve y polineuropatía sensitivomotora. Su examen genético fue consistente con FA. Se inició tratamiento con IFN-ɣ 3 veces por semana. El tratamiento y los efectos secundarios. Se midieron la escala de calificación de ataxia de Friedreich (FARS), la prueba de clavija de 9 hoyos (9HPT) y el tiempo de caminata de 25 pies (T25FW). La ataxia y los hallazgos cerebelosos mejoraron en 9 meses. Aunque se logró una mejoría neurológica, no hubo mejoría en la miocardiopatía (Gazeteci Tekin y Levent, 2022).

La **AF** es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por ataxia y otras características neurológicas, afecta a 1 de cada 50.000-100.000 personas en USA e incluye disfunción cardíaca, ortopédica y endocrina, lo que da lugar a muchas características secundarias de la enfermedad. El enfoque multifacético de la atención clínica ha requerido el desarrollo de directrices de atención clínica específicas. Los nuevos desarrollos incluyen el avance de los ensayos clínicos de fármacos dirigidos a la vía NRF2 y la restauración de **frataxina.** Además, una nueva comprensión del silenciamiento genético refleja un patrón variado que tendrá aplicaciones para intervenciones terapéuticas. Finalmente, nuevas perspectivas sobre la neuroanatomía sobre la neuroanatomía de AF y sus características de desarrollo perfeccionarán el curso temporal y la orientación anatómica de enfoques novedosos (Keita y col., 2022).

Se demostró que la diferencia en mFARS entre **omaveloxolona y placebo** observada al al final de la parte 2 de MOXIe controlada con placebo (-2,17 ± 1,09) se conservó después de 72 semanas en la extensión (-2,91 ± 1,44). Además, los pacientes previamente asignados al azar a omaveloxolona en MOXIe parte 2 continuaron sin mostrar ningún empeoramiento en mFARS en relación con su extensión inicial durante 144 semanas. Estos resultados respaldan los resultados positivos de MOXIe parte 2 e indican un beneficio persistente del tratamiento con omaveloxolona en el curso de la AF (Lynch y col., 2023).

La **omaveloxolona** es un fármaco triterpenoide semisintético de molécula pequeña, activo por vía oral, que aumenta la actividad antioxidante, que está siendo desarrollado para el trata-

miento de la **AF.** En estos pacientes se suprime la vía 2 similar al factor nuclear (derivado de eritroides 2) (Nrf2), que se asocia con estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y daño a las células, incluidas las neuronas centrales y periféricas. La vía Nrf2 puede ser activada por omaveloxolona ya que bloquea la ubiquitinación y degradación de Nrf2. La omaveloxolona fue aprobada en el 2023 (Lee, 2023).

Aunque se ha investigado una gran variedad de biomarcadores en los ensayos de **AF,** aún no se ha identificado el *biomarcador óptimo* para evaluar la progresión de la enfermedad o el beneficio terapéutico. En la síntesis cualitativa se incluyeron 43 estudios con 1409 pacientes con AF. Se observó una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones de la escala de calificación que combina la escala de calificación de ataxia de Friedreich (FARS) y la FARS modificada (mFARS): DME = -0,32 (-0,62 a -0,02)] después de fármacos que aumentan la función mitocondrial en un análisis de sensibilidad. El índice de masa ventricular izquierda (IMVI) mejoró significativamente [DME=- 0,34 (-0,5 a -0,18)] después de 28,5 meses de tratamiento con fármacos que aumentan la función mitocondrial. Sin embargo, el IMVI se mantuvo estable [DME=0,05 (-0,3 a 0,41)] en los pacientes no tratados después de un seguimiento de 6 meses. Ninguno de los biomarcadores restantes cambió significativamente después de ninguna intervención de tratamiento ni durante la progresión natural de la enfermedad. Sin embargo, las implicaciones clínicas de estos resultados deben interpretarse con cautela debido a la calidad de la evidencia de baja a muy baja. Se justifican más ensayos controlados aleatorios de al menos 24 meses de duración que utilicen una caja de herramientas de biomarcadores en lugar de un solo biomarcador (Gavriilaki et al., 2023).

La emocionante noticia sobre la aprobación de **omaveloxolona** por parte de la FDA de USA como el primer fármaco aprobado para una ataxia hereditaria es una buena noticia para los pacientes y las familias que padecen esta devastadora enfermedad, así como para los proveedores de atención médica y los investigadores interesados en esta enfermedad. Este evento es la culminación de una larga y fructífera tarea. El proceso ha generado un intenso debate sobre las medidas de resultados, los biomarcadores, el diseño de los ensayos y la naturaleza del proceso de aprobación de dichas enfermedades. También ha traído esperanza y entusiasmo por terapias cada vez mejores para las enfermedades genéticas en general (Subramonía y Lynch, 2024).

La **omavaloxolona,** un activador de NRF2, se convirtió recientemente en el primer fármaco aprobado específicamente para el tratamiento de la **AF.** Este logro histórico proporciona una base para una revisión de los datos detallados

Se revisaron los datos de los 4 artículos principales sobre AF en el contexto de su considerable experiencia (>1000 pacientes) en su tratamiento. Los datos que sugieren un beneficio son consistentes y los problemas adversos son relativamente modestos. Las principales preguntas restantes son los subgrupos que responden mejor y durante cuánto tiempo los efectos beneficiosos seguirán siendo significativos en los pacientes con AF (Lynch y col., 2024).

La **terapia génica es un tratamiento potencial para la AF**, con múltiples posibilidades. Este estudio recopiló opiniones sobre la terapia génica de personas con AF que fueron diagnosticados cuando tenían 17 años o menos. Se pidió a los participantes completaran una encuesta después de leer ateriales educativos sobre la terapia génica. Los pacientes expresaron la urgencia de participar en ensayos clínicos de terapia génica a pesar de los riesgos asociados. La mitad de los encuestados creía que la terapia génica detendría la progresión o minimizaría los síntomas, mientras que casi una cuarta parte esperaba curarse. La encuesta también reveló cómo los

participantes perciben su carga de síntomas, porque una mayoría sustancial informó que los problemas de equilibrio/caminar interfieren más con su calidad de vida y sería el síntoma que priorizarían tratar. El estudio proporciona información valiosa sobre prioridades, creencias y expectativas con respecto a la terapia génica y sirve para guiar futuros estudios de opinión y diseño de ensayos de terapia génica (Trantham Y COL., 2023).

b. Ataxia telangiectasia (AT).

Genética (fig. 7.14).

La **ataxia telangiectasia (AT)** presenta mutación del gen ATM en cromosoma 11q22-23. Codifica la proteinquinasa Atm, implicada en el ciclo celular y en la reparación del ADN.

Se estima una prevalencia de 1-9/100.000 niños.

Inmunopatología.

Presenta *hipoplasia de timo, amígdalas y tejido linfoide periférico.* Tiene *linfopenia* de LT y LB que provocan defectos en la inmunidad humoral (deficiencia de IgA, IgE e IgG2.

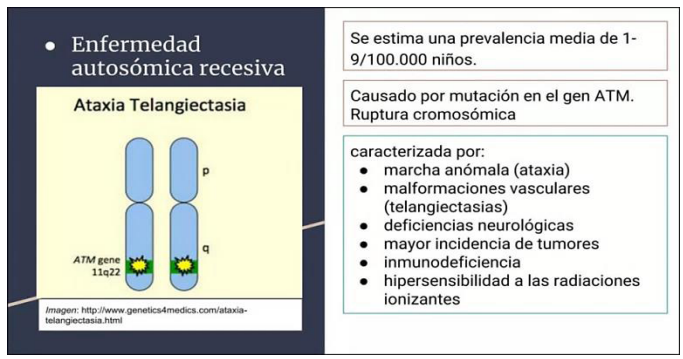


Fig. 7.14 Ataxia Telangiectasia (Slideshare).

Clínica.

- Ataxia.
- Telangiectasias.
- Deficiencias neurológicas.
- Control anormal del movimiento ocular.
- Inmunodeficiencia.
- Hipersensibilidad a radiaciones ionizantes.
- Infecciones.
- Mayor incidencia de neoplasias.

Diagnóstico (fig. 7.15).

- AFP: aumentada (período fetal hasta 18 meses).
- IgG2, IgA: bajas.
- Citogenética.
- Análisis de ADN y proteínas.

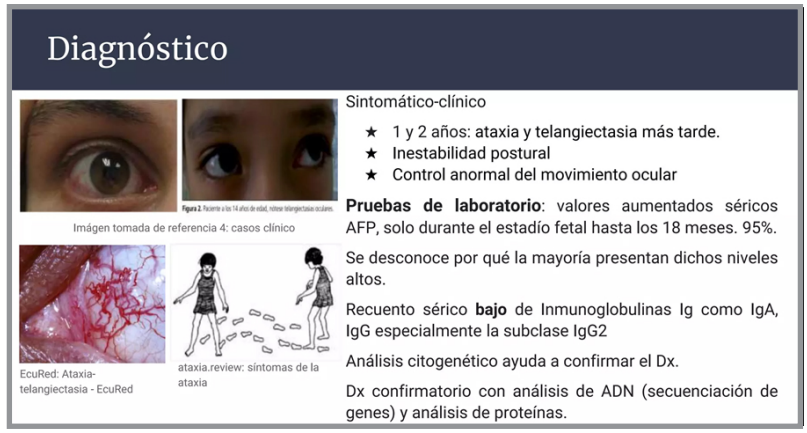


Fig. 7.15 Diagnóstico de la ataxia-telangiectasia (Slideshare).

La **AT** es una enfermedad rara, neurodegenerativa y multisistémica, caracterizada por ataxia cerebelosa, telangiectasia oculocutánea, inmunodeficiencia, insuficiencia respiratoria progresiva y un mayor riesgo de neoplasias malignas. Además del fenotipo clásico de ataxia-telangiectasia, existe un fenotipo variante con características de enfermedad parcialmente superpuestas pero con algunas características distintivas. Se resumen los problemas médicos que se encuentran con frecuencia en el curso de la enfermedad de pacientes con AT clásica y variante, en los dominios de neurología, inmunología y enfermedades infecciosas, neumología, riesgos anestésicos y perioperatorios, oncología, endocrinología y nutrición (van Os y col., 2017).

La **AT** es una enfermedad de inmunodeficiencia primaria (EPI) autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen mutado de la ataxia-telangiectasia (ATM) que codifica una proteína quinasa de serina/treonina. Los pacientes con AT representan una amplia gama de manifestaciones clínicas que incluyen ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasia oculocutánea, inmunodeficiencia variable, radiosensibilidad, susceptibilidad a neoplasias malignas y aumento de enfermedades metabólicas. Este trastorno congénito tiene heterogeneidad fenotípica y la gravedad de los síntomas varía en diferentes pacientes según la gravedad de las mutaciones y la progresión de la enfermedad. La función principal de la ATM nuclear es la coordinación de las vías de señalización celular en respuesta a las roturas de la doble cadena del ADN, el estrés oxidativo y los puntos de control del ciclo celular. La patogénesis de la AT no se limita al papel de la ATM en la vía de respuesta al daño del ADN (DDR), sino que tiene otras funciones principalmente en las células hematopoyéticas y las neuronas. ATM ajusta las funciones de organoides como las mitocondrias y los peroxisomas y también regula la angiogénesis y el metabolismo de la glucosa. En esta revisión se describen las funciones de la ATM en el núcleo y el citoplasma, y también su asociación con algunos trastornos neurológicos, inmunológicos, vasculares, pulmonares, metabólicos y dermatológicos (Amirifar y col., 2019).

Tratamiento (fig. 7.16).

- Sintomático: beta-bloqueantes, antiparkinsonianos, antiepilépticos.
- Antibióticos.
- Psicoterapia.
- Silla de ruedas.
- Inmunoterapia: inmunoglobulinas.

Fig. 7.16 Tratamiento de la ataxia-telangiectasia (Slideshare).

La **AT,** también conocida como *síndrome de Louis-Bar,* es una forma genética rara de *ataxia autosómica recesiva* de aparición temprana. El cuadro clínico se caracteriza por una combinación de síntomas neurológicos y sistémicos debido a la mutación del gen de la ataxia telangiectasia mutada (ATM). En particular, la enfermedad se caracteriza por atrofia cerebelosa con ataxia progresiva, telangiectasias cutáneas, una mayor incidencia de malignidad (particularmente malignidad linfoide), radiosensibilidad, inmunodeficiencia, infecciones sinopulmonares recurrentes y niveles elevados de alfa-fetoproteína en suero (Riboldi y col., 2014).

c. Ataxia mitocondrial.

Es un síndrome de mantenimiento del ADN mitocondrial poco frecuente, caracterizado por ataxia cerebelosa de inicio temprano y una combinación variable de epilepsia, cefalea, disartria, oftalmoplejía, neuropatía periférica, discapacidad intelectual, síntomas psiquiátricos y trastornos del movimiento.

7.5 Ataxia cerebelosa (sensorial) (figs. 7.17 a 7.21).

Presenta: **ataxia** que es **estática** cuando la lesión está en el vermis cerebeloso; **cinética** con lesión en hemisferio cerebeloso y **mixta** por tóxicos. Se interrumpen las vías propioceptivas somáticas. Es más grave en las formas bilateral y periférica.

Afecta la bipedestación, la marcha y los miembros. No se agrava con el cierre de los ojos. Se asocia a hipotonía, disartria, temblor cinético y nistagmo.

El signo de Romberg es negativo (igual inestabilidad con ojos abiertos-cerrados). Se produce por un déficit propioceptivo.

Lesiones.

Resulta de la interrupción de las vías propioceptivas somáticas. Es más grave si la lesión es bilateral o periférica.

- **Lesión unilateral:** tronco, tálamo y corteza parietal. Es de menor magnitud.

- **Lesiones en nervios periféricos:** fibras mielinizadas y ganglio dorsal.

- **Medular (fibras de Goll y Burdach):** tronco cerebral, tálamo, áreas corticales somatosensitivas.

Fig. 7.17 Ataxia sensorial o cerebelosa (Slideplayer).

Funciones del cerebelo:

- Regula el tono muscular.

- Modula el acto motor.

- Controla postura y equilibrio.

- Coordina agonistas-antagonistas.

- Influye en el lenguaje.

- Participa en procesos cognitivos.

- Activa proceso de aprendizaje del patrón motor.

- Influye en la percepción visuoespacial.

- Regula funciones ejecutivas y emocionales.

Etiología (figs. 7.18-7.19).

- ACV.

- Neoplasias.

- Absceso cerebeloso.

- Degeneración espino-cerebelosa.
- Alcoholismo.
- Mercurio.
- Fármacos.
- Paraneoplásico.

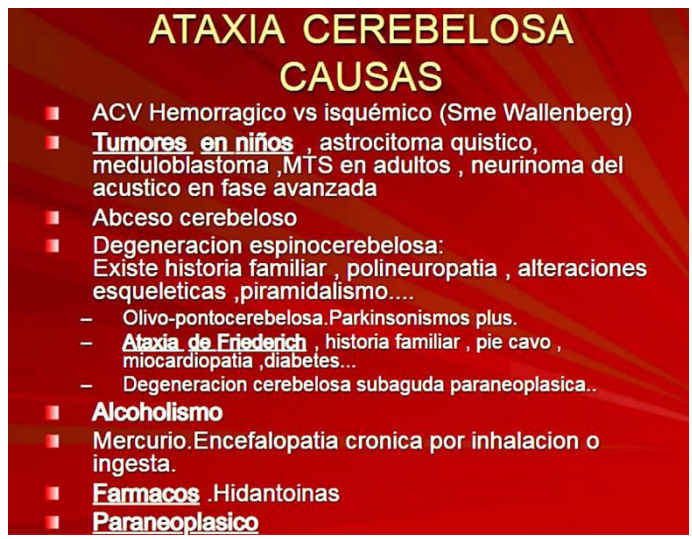


Fig. 7.18 Ataxia sensorial o cerebelosa: etiología (Slideplayer).

Ataxia periférica:

- **Neuropatía periférica:** alcohólica, desmielinizante, tóxica, hereditaria, autoinmune, paraneoplásica, vasculitis, porfiria, sarcoidosis.

- **Ataxia medular:** esclerosis múltiple, EF, degeneración combinada, siringomielia, mielopatía cervical, mielopatía cervical por canal estrecho, tabes dorsal.

Fig. 7.19 Ataxia sensorial: periférica y medular (Slideplayer).

Clínica (figs. 7.20-7.21).

- Ataxia segmentaria.

El movimiento está mal controlado pero mantiene dirección. No se acentúa al cerrar los ojos. Apoya los pies para aumentar la base de sustentación. Hay abducción de brazos y dificultad para ponerse de pie. El paciente tiende a inclinarse hacia el lado de la lesión.

- Estación de pie y marcha: presenta: astasia (imposible mantenerse de pie). Logra postura erecta con la visión. Temblor. Hay aumento de la base de sustentación, brazos separados del cuerpo en actitud de equilibrio. No se modifica al cerrar los ojos. Se hace notoria al caminar hacia atrás o lateralmente o al girar. Tiende a caerse para el lado de la lesión. Con ojos cerrados camina haciendo una curva hacia el lado afectado.

- Marcha: agravada cuando se anula la visión. Eleva demasiado los pies, apoya talones (marcha taloneante). Lenta, mira donde camina. Pruebas de Fournier +. Hay defecto en la dirección del movimiento y dismetría. Movimientos oscilatorios, bruscos, mal dirigidos.

- Disartria: dificultad para articular palabras.

- Disfagia: múculos de la deglución descoordinados.

- Alteraciones visuales: visión borrosa, diplopía, nistagmo.

Estación de pie y sentado:

- Astasia (no se puede mantener de pie).
- Romberg +.
- Sin desviaciones posturales.
- Temblor.

Marcha:

- Sensación de caminar sobre algodones.
- Agrava cuando se anula la visión.
- Los pies se elevan del piso.
- Lenta, mira donde camina.
- Suele ser el primer síntoma.
- Pruebas de Fournier +.

Fig. 7.20 Ataxia sensorial o cerebelosa: clínica (Slideplayer).

El abordaje inicial ante un paciente con **ataxia cerebelosa** requiere antecedentes médicos familiares, examen físico, exclusiones de causas adquiridas y análisis genético, incluida la secuenciación de próxima generación. Las formas más raras no deben descuidarse debido a la disponibilidad de biomarcadores de diagnóstico, tratamientos modificadores de la enfermedad o susceptibilidad asociada a la malignidad. Las dificultades diagnósticas surgen de la heterogeneidad alélica y fenotípica, así como de la posibilidad de que un gen esté asociado con herencia tanto dominante como recesiva. Para complicar el fenotipo, el síndrome afectivo cognitivo cerebeloso puede asociarse con algunos subtipos de ataxia cerebelosa. Las **ataxias espinocerebelosas (SCA)** de herencia dominante se asocian con fenotipos que van desde cerebelosos puros hasta multisistémicos. La lista de genes implicados se ha ampliado en los últimos 5 años con la inclusión de SCA37/DAB1, SCA45/FAT2, SCA46/PLD3, SCA47/PUM1, SCA48/STUB1, SCA50/NPTX1, SCA25/PNPT1, SCA49/SAM9DL, SCA27B y FGF14. En algunos pacientes, la coexistencia de múltiples variantes patógenas puede explicar la penetrancia variable o fenotipos más graves. Dada la extrema heterogeneidad clínica y genética, la secuenciación del genoma debería convertirse en la herramienta de diagnóstico de elección, pero aún no está disponible en muchos entornos clínicos. Los tratamientos probados en estudios de fase 2 y 3, como el **riluzol** y la **estimulación transcraneal con corriente directa del cerebelo y la médula espinal,** han dado resultados contradictorios. Para permitir una intervención temprana, los portadores preatáxicos de variantes patogénicas deben evaluarse con biomarcadores, como la cadena ligera de neurofilamentos y la RM. El desarrollo de bioensayos que midan la concentración de la proteína mutante (p. ej., ataxina-3) podría facilitar el seguimiento de la participación del objetivo mediante **terapias génicas** (Coarelli y col., 2023).

Fig. 7.21 Ataxia sensorial: ataxia segmentaria (Slideplayer).

Se estudiaron las claves clínicas y genéticas de la **ataxia cerebelosa** por expansiones de FGF14. La SCA27B causada por expansiones GAA heterocigotas intrónicas de FGF14 con al menos 250 repeticiones representa del 10 al 60% de los casos con ataxia cerebelosa no resuelta. Una mayor frecuencia de portadores de alelos expandidos en casos índice con ataxia fue significativa sólo por encima de 300 repeticiones GAA (10,1%, n=85) en comparación con los controles (1,1%, n=5) (p <0,0001), mientras que GAA 250-299 se detectaron alelos en el 1,7% de ambos grupos. El diagnóstico de SCA27B debe considerar tanto el fenotipo como el tamaño de expansión de GAA. En portadores de repeticiones GAA 250-299, la ausencia de transmisión familiar documentada y una presentación que se desvía del fenotipo clave SCA27B debería impulsar la búsqueda de una causa alternativa. Los padres afectados tienen un riesgo reducido de tener hijos afectados, lo que tiene implicaciones potenciales para el asesoramiento genético (Méreaux y col., 2024).

La **ataxia cerebelosa** es el resultado de un daño al cerebelo y se presenta como falta de coordinación y variabilidad del movimiento, deterioro de la marcha y dificultad para hablar. Los pacientes también pueden tener cambios cognitivos y de humor. Aunque la identificación de las causas de la ataxia cerebelosa puede ser compleja, la edad de presentación, la cronicidad, los antecedentes familiares y los trastornos del movimiento asociados pueden proporcionar pistas diagnósticas. Hay muchas causas genéticas para la ataxia cerebelosa, y la ataxia autosómica dominante y recesiva común se debe a expansiones de repetición genética. Un enfoque paso a paso conducirá a la identificación de las causas. Las terapias sintomáticas y potencialmente modificadoras de la enfermedad pueden beneficiar a los pacientes con ataxia cerebelosa (Radmard y col., 2023).

7.6 Ataxia sensitiva (propioceptiva) (fig. 7.22).

La **ataxia sensitiva** conduce a una falta de coordinación del movimiento muscular por una pérdida del sentido de ubicación de las diferentes partes del cuerpo entre sí y el suelo. La ataxia sensitiva es un síntoma frecuente en numerosas patologías neurológicas con causas múltiples y es una manifestación clínica frecuente en enfermedades relacionadas con genes que influyen en el metabolismo mitocondrial, como POLG.

Presenta *alteraciones de la propiocepción,* signos de lesión de los nervios periféricos o de la médula espinal y **signo de Romberg positivo.** Afecta la marcha y los miembros inferiores de forma simétrica. Es característica la **ausencia de vértigo, nistagmo o disartria,** y el diagnóstico es claro porque empeora cuando el paciente cierra los ojos o ejecuta movimientos en situaciones de baja luminosidad. En posición bípeda, con ojos abiertos, hay un aumento de la base de sustentación, y el paciente puede llegar a caer si cierra los ojos. Afecta los cordones posteriores-lemnisco medial y los núcleos vestibulares.

Fig. 7.22 Ataxia sensitiva (Slideshare).

Etiología.

Es causada por daño en la médula espinal o en los nervios que conducen a las extremidades inferiores. La pérdida de sensibilidad en los pies, manos y torso causada por daño en los nervios y puede ser el resultado de enfermedades sistémicas.

- Espondilosis cervical.
- Neuropatías periféricas.
- Neuropatías sensitivas (Sjögren, paraneoplásicas).
- Mielopatía con afectación cordonal posterior.
- Tabes dorsal.
- Lesiones en NVPL talámico.
- Vascular (vertebrobasilar).
- Infecciosa.
- Desmielinizante.
- Tumoral.
- Fármacos (antiepilépticos).
- Tóxicos (etanol provoca degeneración vermiana predominante).
- Lesiones vasculares o desmielinizantes troncoencefálicas

- Lesión de los ganglios sensitivos (paraneoplásica, síndrome de Sjögren, idiopática), ataxia de Friedreich.

- Lesión de la médula espinal (compresión medular por artritis degenerativa de la columna vertebral, esclerosis múltiple).

- Guillain- Barré.

Diagnóstico.

- Clínica.

- Análisis de sangre.

- Estudio de conducción nerviosa.

- Alteración vibratoria.

- Neuroimagen.

Clínica.

Presenta **marcha estepaje:** se caracteriza por la **dificultad de realizar una flexión dorsal del pie** y genera lo que se conoce como *pie caído o pie pendular,* con los dedos apuntando hacia abajo. Para compensar este trastorno y no arrastrar el pie, el paciente levanta exageradamente las rodillas al caminar y al tocar el suelo lo hace siempre primero con la punta. Inestable, empeora gravemente al cerrar los ojos.

7.7 Ataxia vestibular (laberíntica) (figs. 7.23-7.26).

La **ataxia vestibular** afecta el sistema vestibular y el equilibrio durante la bipedestación y la marcha, sin incoordinación en los movimientos de los miembros cuando el paciente es explorado en decúbito. Está asociado a un cuadro vertiginoso. Hay sensación rotatoria o de giro (vértigo) y nistagmo ocular (lado contrario). Puede presentar vómitos, palidez, sudoración, taquicardia. El **test de Romberg es positivo, lateralizando. Se corrige al abrir los ojos.** No existe dismetría, disdiadococinesia o disartria.

Clínica (fig. 7.23).

Fig. 7.23 Ataxia vestibular: clínica (Slideplayer).

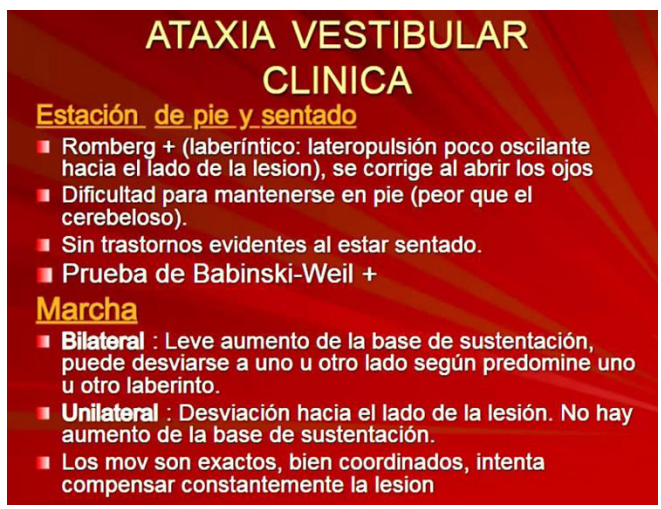


Fig. 7.24 Ataxia vestibular: clínica (Slideplayer).

Estación de pie: Romberg + con lateropulsión que se corrige al abrir los ojos. Dificultad para mantenerse de pie. Sin trastornos al estar sentado. **Prueba Babinski-Weil +.**

Marcha:

Bilateral: leve aumento de la base de sustentación. Puede desviarse a un lado u otro.

Unilateral: desviación hacia el lado de la lesión. No hay aumento de la base de sustentación. Los movimientos son exactos, bien coordinados. Intenta compensar.

Manifestaciones asociadas: cuando es aguda y periférica (lesión laberíntica y/o nervio vestibular) se acompaña de vértigo y nistagmo horizontal.

Diagnóstico.

- Clínica.

- Neuroimagen.

	Propioceptiva	Vestibular	Cerebelosa
Marcha	*Agravamiento al cerrar los ojos. *Pruebas de Fourier +. *Taconea bruscamente.	*Bilateral. *Unilateral *Pruebas de Babinski-Weil.	*Aumento de la base de sustentación. *Brazos en actitud de equilibrio. *Marcha de borracho.
Estación de pie y sentado	*Astasia ataxica. *Romberg +.	*Romberg +. *Inclinación hacia el lado de la lesión	*Romberg – *Balanceo en todas las direcciones. *Unilateral hacia el lado de la lesión
Ataxia segmentaria y apendicular.	*Mov. Oscilatorio brusco, mal dirigido, caótico. *Se acentua con los ojos cerrados. *Mov. Seudoatetoideos	*Mov. Mal controlado pero mantiene dirección e intensión, constante. *No se acentúa al cerrar los ojos.	*Coordinación o sinergia no esta afectada. *Prueba de desviación de los dedos índices. *Past-pointing.

Fig. 7.25 Cuadro comparativo de las ataxias (Slideplayer).

- Conclusiones.

a. La ataxia de Friedreich (AF) está causada por mutaciones en el gen FRDA en el cromosoma 9q13, siendo la mutación por expansión del trinucleótido GAA la más prevalente. La expansión GAA es una mutación dinámica, la única asociada a una enfermedad autosómica recesiva, que tiene un comportamiento particular durante la transmisión meiótica.

b. Las ataxias espinocerebelosas del adulto muestran una gran heterogenidad genética. La mayoría de las formas clínicas se deben a expansiones en secuencia tándem repetida en diversos genes. Se ha detectado la mutación en un 50%, siendo la forma más prevalente la denominada SCA3 o enfermedad de Machado Joseph.

c. El análisis molecular de los genes asociados a ataxias es fundamental para establecer un diagnóstico clínico correcto. Las mutaciones dinámicas son marcadores biológicos imprescindibles en la práctica clínica.

d. El consejo genético de las ataxias hereditarias es una herramienta clínica fundamental para los pacientes y las familias, siendo clave su aplicación en el diagnóstico prenatal y presintomático.

7.8 Tratamiento de las ataxias (fig. 7.26).

- Ejercicios: fortalecimiento muscular y equilibrio.

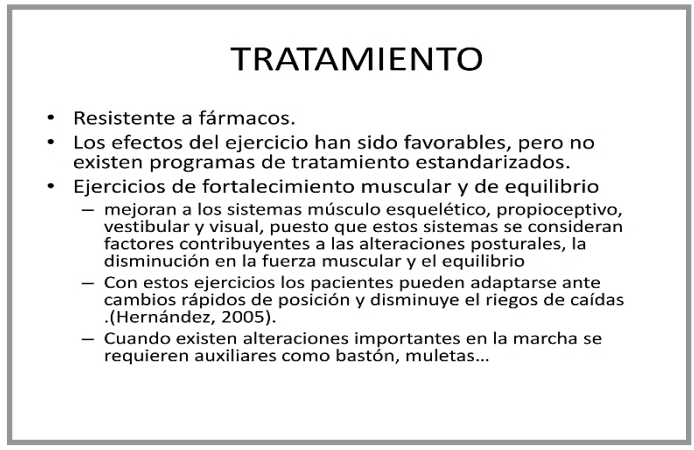


Fig. 7.26 Tratamiento (Slideshare).

Referencias.

Ataxia de Friedreich.

- Campuzano V. et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Science 271:1423-142, 1996.

- Delatycki M, Bidichandani SI. Ataxia de Friedreich: patogénesis e implicaciones para las terapias. Neurobiol Dis 132:104606, 2019.

- Gavriilaki M et al. Biomarcadores terapéuticos en la ataxia de Friedreich: una revisión sistemática y un metanálisis. Cerebelo doi: 10.1007/s12311-023-01621-6, 2023.

- Gazeteci Tekin H, Levent E. Recuperación neurológica con tratamiento con interferón gamma en la ataxia de Friedreich. J Coll Médicos Surg Pak 32(5):671-673, 2022.

- González-Cabo P. et al. Incipient GAA repeats in the primate Friedreich ataxia homologous genes. Mol Biol Evol 16:880-883, 1999.

- Jain P et al. Evidencia clínica de intervenciones evaluadas en la ataxia de Friedreich: una revisión sistemática. Ther Adv Rare Dis 3:26330040221139872, 2022.

- Keita M et al. Ataxia de Friedreich: características clínicas y novedades. Neurodeg Dis Manag 12 (5):267-283, 2022.

- Lee A. Omaveloxolona: primera aprobación. Drogas 83(8):725-729, 2023.

- Lynch D et al. Eficacia de la omaveloxolona en la ataxia de Friedreich: análisis de inicio retardado de la extensión MOXIe. Trastorno Mov 38(2):313-320, 2023.

- Lynch D et al. Omaveloxolona para el tratamiento de la ataxia de Friedreich: resultados de ensayos clínicos y consideraciones prácticas. Experto Rev Neurother 24(3):251-258, 2024.

- Monrós E. et al. Homozygosity mapping places the Friedreich's ataxia gene to chromosome 9 centromere. Eur J Hum Genet 2:291-299, 1994.

- Monrós E. et al. Prenatal diagnosis of Friedreich ataxia: improved accuracy by using new genetic flanking markers. Pren Diagn 15:551-554, 1995.

- Ocaña-Santero G. et al. Perspectivas futuras de la terapia génica para la ataxia de Friedreich. Int J Mol Ciencia 22(4):1815, 2021.

- Palau F et al. El gen de la ataxia de Friedreich: un hito para la neurología y para la genética humana. Neurología 11:163-165, 1996.

- Palau F. et al. Análisis genético de la ataxia de Friedreich utilizando marcadores de ADN polimórficos. Med Clin (Barc) 94:651-654, 1990.

- Palau F. Friedreich's ataxia and frataxin: molecular genetics, evolution and pathogenesis (Review). Int J Mol Med 7:581-589, 2001.

- Subramonía SH, Lynch DL. Un hito en el tratamiento de las ataxias: aprobación de omaveloxolona para la ataxia de Friedreich. Cerebelo 23(2):775-777, 2024.

- Trantham S et al. Perspectivas de la comunidad de ataxia de Friedreich sobre los ensayos clínicos de terapia génica. Métodos Mol Ther Clin Dev 32(1):101179, 2023.

- Williams C, De Jesús O. Ataxia de Friedreich. En: StatPearls. Isla del Tesoro (FL), 2024.

Ataxias hereditarias

- Villanueva-Haba V.E. et al. Estudio de neuroimagen con análisis morfométrico de las ataxias hereditarias e idiopáticas. Neurología 16:105-111, 2001.

Ataxia episódica.

- Hassan A. Ataxias episódicas: etiologías primarias y secundarias, tratamiento y enfoques de clasificación. Temblor Otros movimientos hiperkinet (NY) 28:13:9, 2023.

Ataxia telangiectásica.

- Amirifar P et al. Ataxia-telangiectasia: una revisión de las características clínicas y la patología molecular. Pediatr Alergia Inmunol 30(3):277-288, 2019.

- Riboldi GM et al. Ataxia Telangiectasia. En: StatPearls. Isla del Tesoro (FL), 2024.

- van Os NJH et al. Ataxia-telangiectasia: recomendaciones para el tratamiento multidisciplinario. Dev Med Niño Neurol 59(7):680-689, 2017.

Ataxia espinocerebelosa.

- García-Planells J et al. Genetics of the SCA6 gene in a large family segregating an autosomal dominant 'pure' cerebellar ataxia. J Med Genet 36:148-151, 1999.

Ataxia cerebelosa.

- Coarelli G et al. Las ataxias cerebelosas hereditarias: una actualización. J Neurol 270(1):208-222, 2023.

- Coarelli G et al. Ataxias cerebelosas autosómicas dominantes: nuevos genes y avances hacia los tratamientos. Lancet Neurol 22(8):735-749, 2023.

- Méreaux J-L et al. Claves clínicas y genéticas de la ataxia cerebelosa por expansiones GAA de FGF14. EBioMedicina 99: 104931, 2024.

- Radmard S et al. Evaluación de pacientes con ataxia cerebelosa. Clínica Neurol 41(1):21-44, 2023.

CAPÍTULO 8

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS INFLAMATORIAS

8.1 Meningitis.

Inflamación de las meninges: duramadre, aracnoides, piamadre (cerebro-médula).

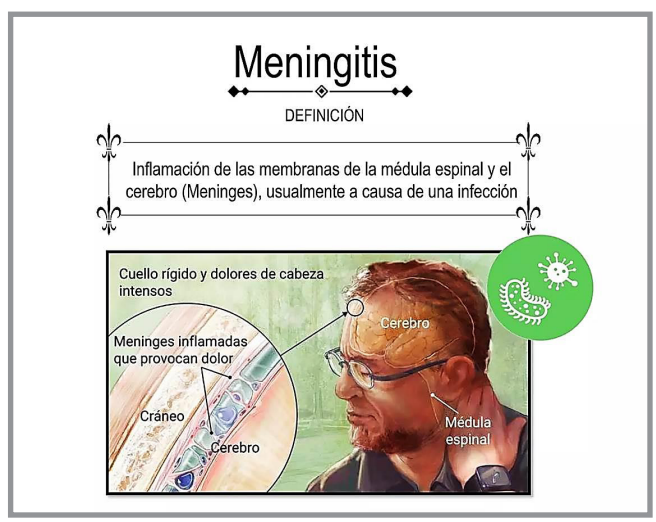


Fig. 8.1 Meningitis (Slideplayer).

Etiología (fig. 8.2).

Neumococo, meningococo, virus.

Meningitis bacteriana aguda: con infiltrados de neutrófilos.

Meningitis bacteriana crónica: con infiltrados a predominio mononuclear.

Presentan aumento de la vascularización.

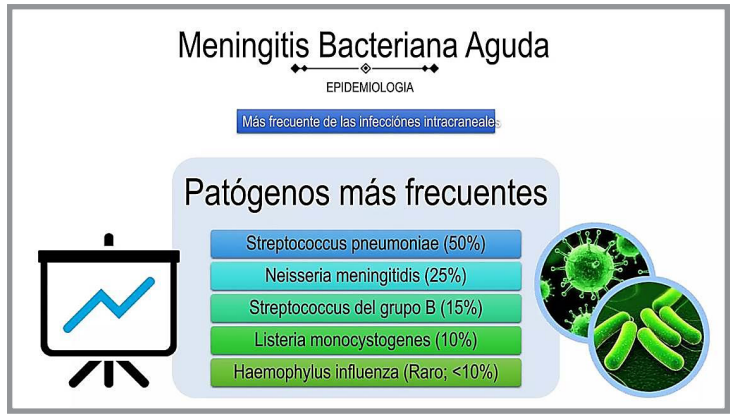


Fig. 8.2 Etiología (Slideplayer).

Clínica.

- **Triada:** fiebre, rigidez de nuca, cefalea.
- Alteración de la conciencia.
- Convulsiones.
- Apoplejía.

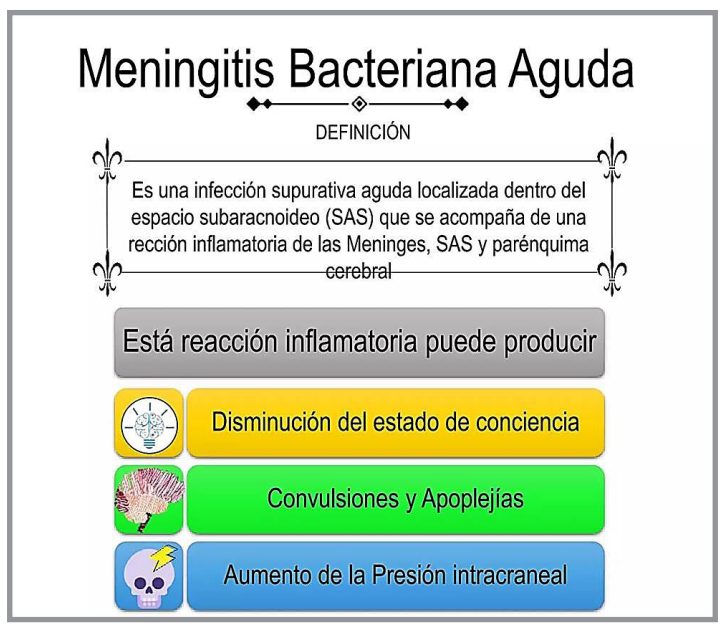


Fig. 8.3 Meningitis: clínica (Slideplayer).

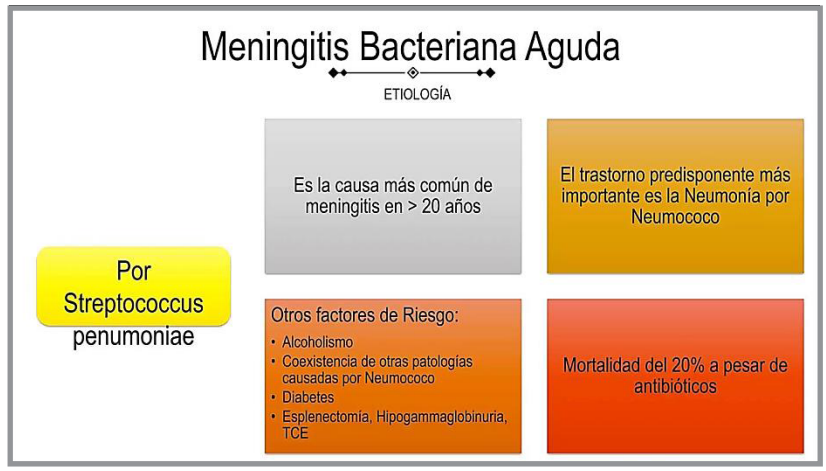


Fig. 8.4 Meningitis bacteriana aguda (Slideplayer).

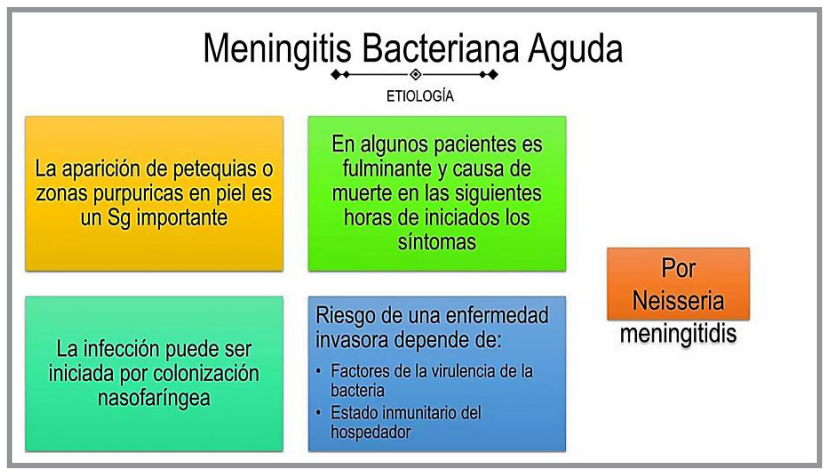


Fig. 8.5 Meningitis bacteriana aguda (Slideplayer).

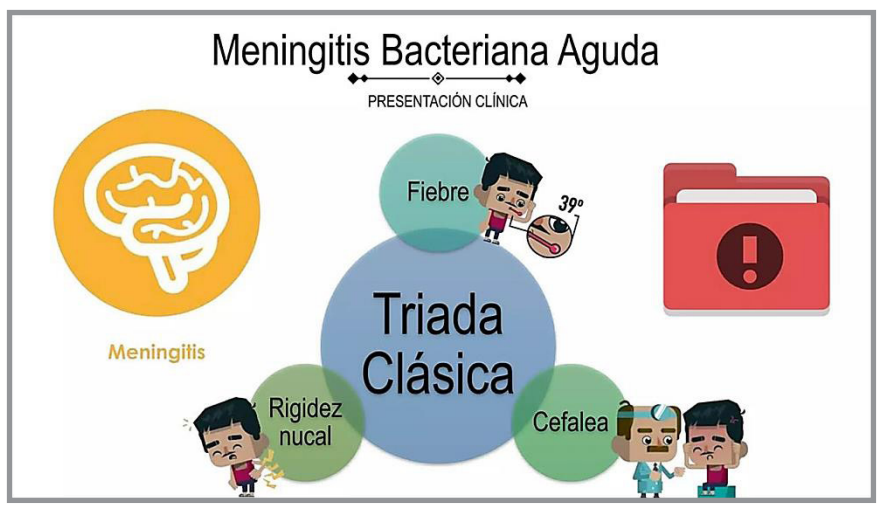


Fig. 8.6 Meningitis bacteriana aguda: triada (Slideplayer).

El *streptococcus pneumoniae* causa alrededor del 72% y *Neisseria meningitidis* causa alrededor del 11% de los casos de meningitis bacteriana en personas mayores de 16 años. *Escherichia coli y Streptococcus agalactiae* causan alrededor del 35% de los casos de meningitis neonatal de aparición temprana. En los adultos, los factores de riesgo de meningitis bacteriana incluyen la edad avanzada y las condiciones inmunosupresoras. Los síntomas más comunes son cefalea (84%), fiebre (74%), rigidez en el cuello (74%), alteración del estado mental y náuseas (62%). Se deben realizar imágenes cerebrales antes de la punción lumbar si los pacientes presentan alteración del estado mental, déficits neurológicos focales, papiledema o enfermedades del SNC. Se debe sospechar meningitis bacteriana si alguno de los siguientes está presente al momento del ingreso: leucocitos séricos superiores a 10,0 × 109/l, leucocitos en el LCR superiores a 2000/µl, granulocitos en el LCR superiores a 1180/µl, proteínas en el LCR superiores a 2,2 g/l, glucosa en LCR inferior a 34,23 mg/dl o fiebre. Un resultado positivo de la tinción de Gram para bacterias es diagnóstico, pero la sensibilidad de un resultado positivo de la tinción de Gram para meningitis bacteriana oscila entre el 50% y el 90%. En los países en los que la prevalencia de *Streptococcus pneumoniae* resistente a la ceftriaxona supera el 1%, la **vancomicina** y la **ceftriaxona** son los antibióticos empíricos de elección, con la adición de ampicilina en recién nacidos, pacientes de edad avanzada y pacientes inmunocomprometidos. Se debe utilizar dexametasona como complemento en pacientes con meningitis bacteriana, pero se debe suspender si se confirma *Listeria monocytogenes.* El tratamiento de primera línea es el tratamiento empírico inmediato con antibióticos intravenosos y el tratamiento complementario con dexametasona (Hasbún, 2022).

Diagnóstico.

- Punción lumbar.

- Cultivo de LCR.

- Hemocultivo.

El retraso en el diagnóstico contribuye a malos resultados. Tradicionalmente se han utilizado cultivos de LCR, pero requieren mucho tiempo y la sensibilidad disminuye con el tratamiento empírico antes del cultivo. Técnicas más rápidas como el ensayo de flujo lateral criptocócico (IMMY), GeneXpert MTB/Rif Ultra (Cepheid) y FilmArray multiplex-PCR (Biofire) son tres ejemplos que han cambiado drásticamente el diagnóstico de meningitis (Popelina y col., 2020).

Tratamiento.

La vacunación neumocócica conjugada ha modificado el perfil de la meningitis neumocócica al eliminar las cepas más virulentas resistentes a los beta-lactámicos. El único cambio importante propuesto por el GPIP en esta actualización de 2023 de sus recomendaciones es la interrupción de la recomendación de una combinación de ciprofloxacino y cefotaxima en la meningitis por *Escherichia coli* en recién nacidos y lactantes pequeños. El mantenimiento de la vigilancia epidemiológica permitirá adaptar nuevas pautas terapéuticas a la evolución de los perfiles de susceptibilidad neumocócica y a futuros cambios específicos de serotipo. Los abscesos cerebrales adquiridos en la comunidad son enfermedades raras, cuyo tratamiento requiere un enfoque riguroso: imágenes de alta calidad, muestreo bacteriológico antes de la terapia con antibióticos siempre que sea posible y tratamiento con antibióticos que incluya **metronidazol** además de **cefotaxima** (Gillet y col., 2023).

Meningitis viral.

La meningitis es la inflamación de las meninges con un recuento anormal de células en el LCR. La meningitis aséptica, definida por la falta de crecimiento bacteriano en los cultivos, es la forma más común, siendo los virus una causa frecuente. Las causas virales de la meningitis se han vuelto más comunes a medida que la prevalencia de la meningitis bacteriana ha disminuido debido a las vacunas. La meningitis viral típicamente se presenta con un inicio agudo de fiebre, cefalea, fotofobia, rigidez del cuello, náuseas y vómitos. La evaluación adecuada y oportuna es fundamental ya que no existen indicadores clínicos iniciales confiables para diferenciar las etiologías bacterianas y virales de la meningitis. La meningitis viral suele ser una enfermedad autolimitada y de buen pronóstico (Cantú y Das, 2024).

Empiema subdural

El **empiema subdural** es una infección intracraneal rara con acumulación de material purulento entre la duramadre y la aracnoides. Se presentó un caso de un joven de 17 años que presentó un nivel de conciencia alterado. El análisis del LCR mostró un aumento de leucocitos. Su situación mejoró tras ser tratado con *aciclovir, ceftriaxona, vancomicina y dexametasona* (Meshref y col., 2022).

El **empiema subdural intracraneal** es una colección loculada de pus en el espacio subdural entre la duramadre y la aracnoides. Antes de 1943, se denominaba absceso subdural, absceso cortical, paquimeningitis purulenta, meningitis flemónica y supuración subdural. Las infecciones intracraneales focales se pueden clasificar en absceso cerebral, absceso epidural y empiema subdural. Si se tuvieran en cuenta las infecciones bacterianas, el espectro de infecciones del SNC también incluiría infecciones más generalizadas o difusas como la meningitis piógena o la ventriculitis. Esta revisión se centró en el **empiema subdural intracraneal.** Debido a que el espacio subdural es continuo y no tiene barrera anatómica, los empiemas subdurales pueden extenderse sobre la convexidad del cerebro entre ambos hemisferios cerebrales y, en algunos casos, al hemisferio opuesto o incluso a la fosa posterior. Se considera una entidad peligrosa pero tratable. Debido a que el cráneo es una cavidad confinada, el empiema subdural intracraneal puede provocar síntomas graves o incluso la muerte por compresión directa y lesión del cerebro. Un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado pueden, en la mayoría de los casos, prevenir este tipo de complicaciones y producir mejores resultados. La anamnesis y el examen físico deben indicar al médico el diagnóstico de sospecha. Las técnicas de imagen confirmarán el diagnóstico (Fernández-de Thomas y De Jesús, 2024).

Las *enfermedades virales del sistema nervioso* son antiguas y la poliomielitis se describió en Egipto ya en el año 2000 a.C. Pueden causar una amplia gama de síntomas neurológicos, como meningitis, encefalitis, meningoencefalitis, síndrome similar a Guillain-Barré y accidente cerebrovascular, y a menudo dejan secuelas de leves a graves. Dependiendo del patógeno, los síntomas aparecen rápidamente en cuestión de horas o conducen a un aumento de los síntomas crónicos en 1 semana o meses. El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), identificado recientemente en enero de 2020 y que se presenta en todo el mundo, ilustra las secuelas de un fenómeno conocido desde hace siglos: la posible rápida propagación de enfermedades infecciosas relacionadas con patógenos. Debido a los programas de vacunación, algunos patógenos son cada vez más raros o se consideran erradicados. Sin embargo, los programas de vacunación, especialmente en las regiones más pobres, se ven interrumpidos repetidamente,

por ejemplo por las guerras. El ejemplo más reciente es la interrupción de la vacunación contra la poliomielitis en Ucrania. A medida que la esperanza de vida sigue aumentando y los años de vida perdidos a causa de enfermedades infecciosas disminuyen, es probable que la nueva amenaza de enfermedades infecciosas provenga de infecciones emergentes y reemergentes; sin embargo, según un análisis reciente de datos demográficos de 29 países, la esperanza de vida durante la pandemia del coronavirus ha disminuido, por ejemplo, 28 meses en EE.UU. y 6 meses en Alemania. El cambio climático, la rápida urbanización y los cambios en los patrones de uso de la tierra podrían aumentar el riesgo en las próximas décadas. En particular, el cambio climático puede alterar el espectro de patógenos globales y, especialmente, las infecciones transmitidas por vectores pueden extenderse a nuevas áreas. Un aumento sostenido de los viajes, el comercio y la movilidad permite que los patógenos se propaguen rápidamente (Meyding-Lamadé y Craemer, 2023).

8.2 Encefalitis: *inflamación del encéfalo* con disfunción neuropsicológica difusa o localizada Es ocasionada por virus o bacterias.

Etiología.

- **Virus:** virus herpes simple (VHS) y virus varicela zoster (VVZ), y en menor frecuencia, otros herpes virus como VHH6, VHH8, y virus de EpsteinBar.

- **Bacterias:** Bartonella o Mycoplasma, Leptospira, Brucella, tuberculosis, Listeria, Rickettsia. En forma ocasional: cryptococosis, blastomicosis, histoplasmosis.

Encefalitis viral (fig. 8.7).

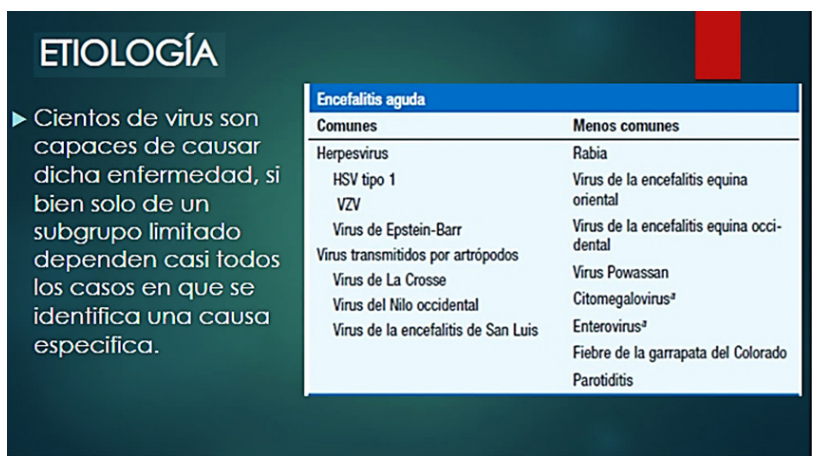


Fig. 8.7 Encefalitis viral (Slideplayer).

Diagnóstico.

- **Estudio del LCR:** pleocitosis linfocítica, ligera elevación de proteínas, cifra normal de glucosa.

- **Cultivo de LCR.**

- Neuroimagen: RM (fig. 8.8).

- Anticuerpos IgM en LCR.

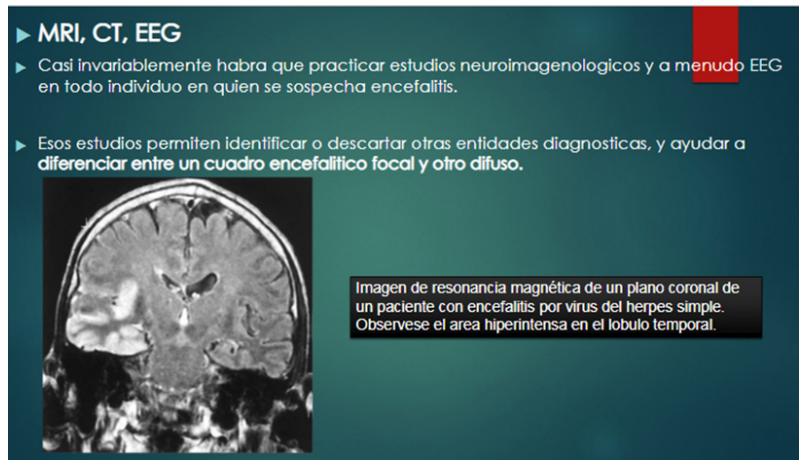


Fig. 8.8 Encefalitis viral: RM (Slideplayer).

Tratamiento (fig. 8.9).

- Antivirales: ganciclovir, foscamet.

- Control de la presión intracraneal.

- Crisis epilépticas: antiepilépticos.

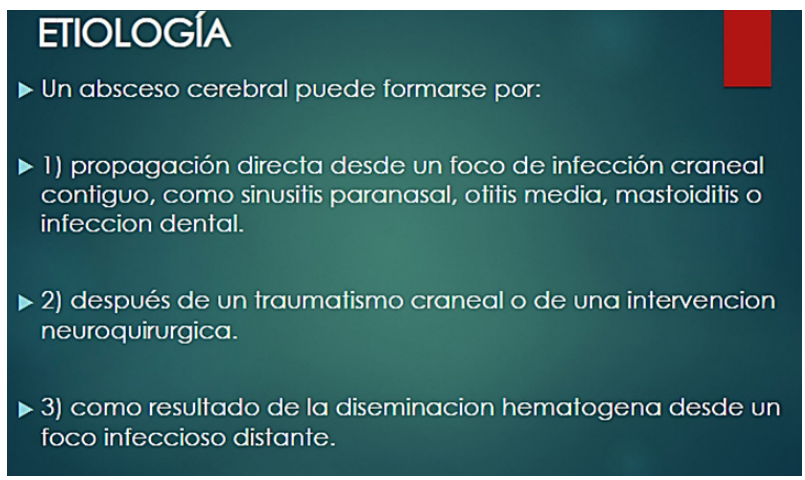


Fig. 8.9 Tratamiento (Slideplayer).

Las **encefalitis virales** *se caracterizan por un desarrollo agudo, fiebre,* alteraciones de la conciencia (confusión, letargo, incluso coma), *convulsiones* (focales y generalizadas) y *signos neurológicos focales.* El diagnóstico específico de encefalitis suele basarse en la punción lumbar. Se debe realizar un examen del LCR en todos los pacientes, a menos que esté absolutamente contraindicado. Además, el EEG y la neuroimagen juegan un papel destacado en el diagnóstico. En un paciente con estado mental alterado se debe considerar la protección de las vías respi-

ratorias, el soporte ventilatorio, el tratamiento de la presión intracraneal elevada y la corrección de los trastornos electrolíticos. El único tratamiento estrictamente recomendado es el **aciclovir** en la encefalitis por HSV. El uso de glucocorticoides adyuvantes tiene evidencia de mala calidad en la encefalitis por HSV, EBV o VZV. El rol de la terapia antiviral en otros tipos de encefalitis viral no está bien definido (Siciliano y col., 2022).

La **encefalitis viral** es difícil de tratar. La encefalitis por herpes simple se ha tratado con éxito con **aciclovir,** pero sigue siendo una causa de morbilidad significativa incluso con ese tratamiento. Una forma rara de encefalitis autoinmune relacionada con el anticuerpo del receptor NMDA después de una infección por herpes simple puede tratarse con terapia con **corticosteroides.** Las encefalitis transmitidas por artrópodos, como la encefalitis por el virus del Nilo occidental y la encefalitis equina oriental, se tratan principalmente con medidas de apoyo. Se han hecho intentos de utilizar terapia con inmunoglobulinas con efectos limitados (Aksamit, 2021).

Se evaluó la eficacia y el pronóstico del **aciclovir** combinado con **naloxona** en el tratamiento de pacientes con **encefalitis viral.** El grupo de tratamiento fue tratado con aciclovir combinado con naloxona y el grupo de control fue tratado con aciclovir solo. Una combinación de aciclovir y naloxona puede reducir la respuesta inflamatoria y acortar el tiempo hasta el alivio y desaparición de los síntomas, lo cual es digno de promoción clínica (Wang y col., 2022).

El pronóstico de la **encefalitis herpética** sigue siendo severo, con una alta proporción de muertes y secuelas. Su tratamiento se basa en **aciclovir,** pero no están establecidas las modalidades precisas y más efectivas de este tratamiento. El objetivo de este estudio fue determinarlos. Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, monocéntrico, utilizando la base de datos de codificación actual de los Hospitales Universitarios de Marsella. La tasa de mortalidad fue del 12%, mientras que el 49% tuvo recuperación completa y el 39% secuelas que impidieron la independencia. Los malos resultados se asociaron con la persistencia de confusión, afasia y alteración de la conciencia que duró más de cinco días, sobreinfección, estado epiléptico y duración de los cuidados intensivos. Se consideró el peso del paciente y la dosis diaria promedio de aciclovir administrada. Estos resultados sugieren modificar el manejo de aciclovir en la encefalitis herpética, para pacientes de bajo peso (< 79 kg) con una dosis mínima de 2550 mg/día (850 mg/8 h), cuando sea posible (Muelatero y col., 2022).

El **aciclovir** es un agente utilizado para tratar infecciones causadas por el *virus del herpes simple (VHS).* El aciclovir está aprobado para tratar el herpes genital y la encefalitis por HSV. Las indicaciones no aprobadas por la FDA son el VHS mucocutáneo, el herpes zóster (culebrilla) y la varicela zoster (varicela). El aciclovir es el tratamiento de primera línea para la encefalitis por HSV. Esta actividad describe las indicaciones, acción y contraindicaciones del aciclovir como un medicamento valioso en el tratamiento de las infecciones por HSV (Taylor y Gerriets, 2024).

Se hizo una revisión sistemática acerca del uso de **esteroides complementarios** en el tratamiento de la **encefalitis viral,** ya que hay escasa evidencia que evalúe su utilidad. Los esteroides como potentes agentes antiinflamatorios pueden actuar mediante una reducción del daño secundario mediado por la inflamación. Los datos no respaldan el uso de esteroides en la encefalitis viral. Se necesitan ensayos controlados estandarizados para investigar la dosis y el momento óptimos de administración de esteroides y explorar subgrupos potenciales que podrían beneficiarse (Hodzic y col., 2023).

8.3 Meningoencefalitis.

Proceso inflamatorio que afecta meninges y encéfalo.

8.4 Absceso cerebral.

Es un proceso supurativo focal en el interior del parénquima cerebral. Se inicia por una fase de cerebritis alrededor del foco necrótico y forma una cápsula de tejido colágeno con gliosis pericapsular.

Epidemiología.

Es raro, incidencia: 0.3 a 1.3 por 100.000 al año.

Etiología.

Se distinguen los siguientes mecanismos:

- Extensión por contigüidad desde un foco infeccioso próximo. Se trata del mecanismo patogénico más común. Por general son abscesos únicos.

- Diseminación hematógena desde un foco infeccioso lejano. Suelen ser abscesos múltiples y, en ocasiones, no se identifica el foco embolígeno.

- Posquirúrgicos y postraumáticos.

El origen más frecuente de los abscesos cerebrales a partir de diseminación hematógena es el absceso pulmonar en los adultos y la tetralogía de Fallot en los niños.

Extensión por contigüidad: sinusitis, otitis, mastoiditis, osteomielitis.

Diseminación hematógena: pulmonar (absceso, empiema, bronquiectasias); cardiopatías con cortocircuito derecha-izquierda (Fallot); fístulas AV pulmonares (Rendu-Osler-Weber); osteomielitis; infecciones intraabdominales (diverticulitis, colecistitis); infecciones dentales; endocarditis; posquirúrgicos; postraumáticos

Los gérmenes más frecuentes son los *Streptococcus.* Sin embargo, en el caso de abscesos originados a partir de traumatismos craneoencefálicos o a partir de diversos procedimientos quirúrgicos, es *Staphylococcus aureus.* En la cuarta parte de los casos, los cultivos son estériles, mientras que en un porcentaje muy variable pueden crecer múltiples gérmenes.

Clínica (fig. 8.10).

El **absceso cerebral** se manifiesta con la triada de clínica de hipertensión intracraneal: cefalea (80%), fiebre y un cuadro de focalidad neurológica (forma de déficit o crisis epiléptica). La triada se presenta completa sólo en el 50% de los casos. La hemiparesia y las crisis convulsivas (30-50%) y fiebre (50%).

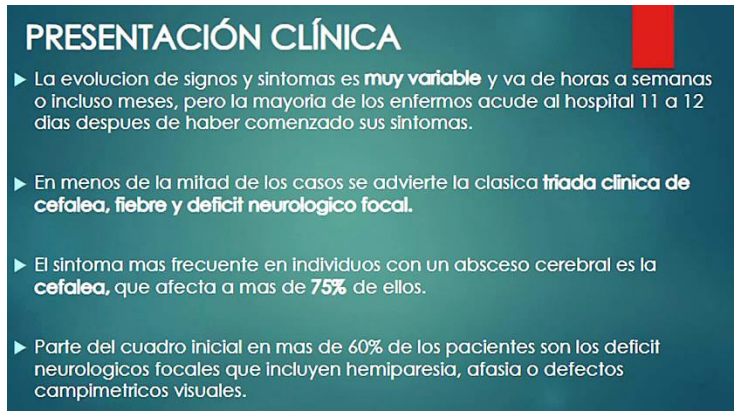


Fig. 8.10 Clínica (Slideplayer).

Diagnóstico (figs. 8.11-8.12).

- **TC con contraste:** lesión hipodensa que capta contraste en anillo y se rodea de un área de edema.

- **RM**: es más sensible que la TC en fase de cerebritis.

- **Sangre:** leucocitosis, eritrosedimentación aumentada, elevación de VSG y de proteína C reactiva.

- **Microbiología:** agente causal. Hemocultivo positivo.

- **Punción lumbar:** bajo rendimiento y, en general, no está indicada por el riesgo de herniación cerebral.

Fig. 8.11 Diagnóstico (Slideplayer).

Fig. 8.12 RM (Slideplayer).

Tratamiento (fig. 8.13).

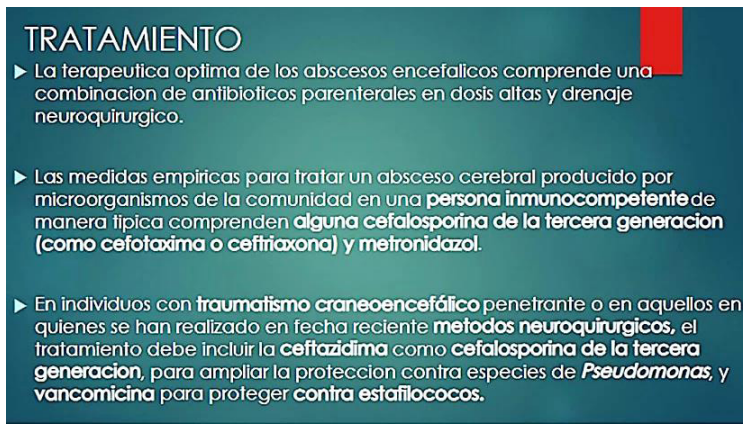


Fig. 8.13 Tratamiento (Slideplayer).

- **Antibioterapia:** vancomicina + cefalosporina de tercera generación + metronidazol: durante 6-8 semanas y cirugía evacuadora.

- **Antiepilépticos y corticoides.**

- **Cirugía evacuadora:** en lesiones únicas, accesibles, con sintomatología de HTIC, efecto de masa o edema importante. Las lesiones de más de 3 cm de diámetro son candidatas ya de entrada a cirugía. La mortalidad es de un 10% y las secuelas neurológicas frecuentes.

8.5 Empiema subdural.

Es un proceso supurativo localizado en el espacio subdural craneal. El 75% son unilaterales y por lo general la infección se origina por contigüidad desde los senos frontal/etmoidal o del oído medio. El microorganismo más frecuente es el estreptococo. Es rara la diseminación hematógena. También puede ser postquirúrgico y postraumático, con frecuencia por *Staphylococcus aureus.*

Se trata de una enfermedad grave y progresiva que requiere un tratamiento urgente. Hay que sospecharlo en pacientes con fiebre alta, cefalea, signos meníngeos y focalidad neurológica unilateral. Puede producir también síntomas de HTIC. Se diagnostica en la TC con contraste y puede complementarse con una RM craneal.

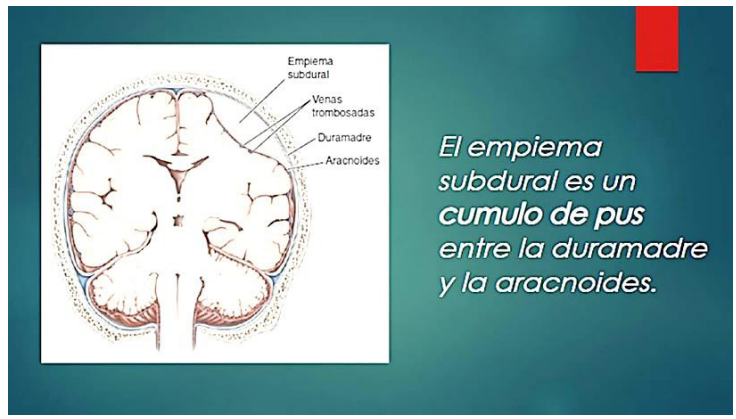


Fig. 8.14 Empiema subdural (Slideplayer).

Etiología (fig. 8.15).

- Estreptococo, estafilococo, enterobacteriacede y bacterias anaerobias. Un 33% no tiene bacterias detectables en el cultivo.

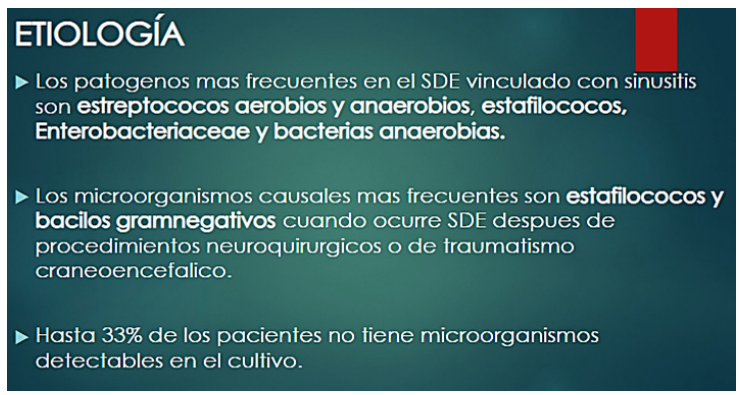


Fig. 8.15 Empiema subdural (Slideplayer).

Clínica (fig. 8.16).

- Fiebre.
- Cefalea.
- Déficit neurológico focal.
- Convulsiones.
- Signos de hipertensión intracraneal. Coma.

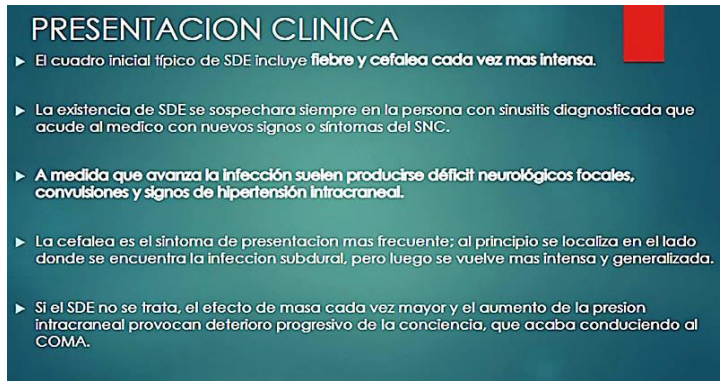


Fig. 8.16 Clínica (Slideplayer).

Diagnóstico (fig. 8.17).

- RM.

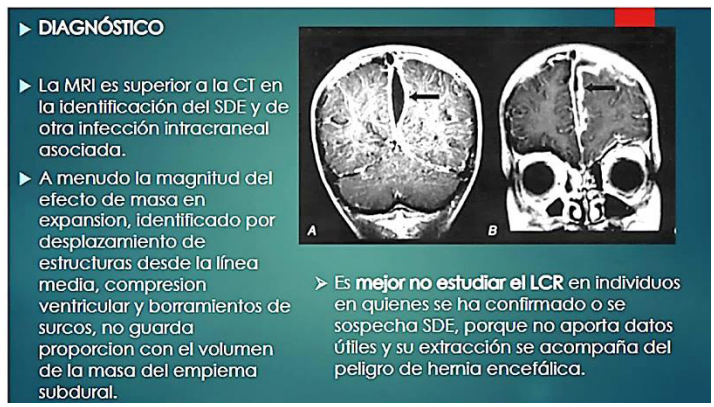


Fig. 8.17 Diagnóstico (Slideplayer).

Tratamiento (fig. 8.18).

a. Es una urgencia médica.

b. Evacuación del empiema.

c. Antibióticos:

- Cefotaxina.

- Ceftriaxona.

- Vancomicina.

- Metronidazol.

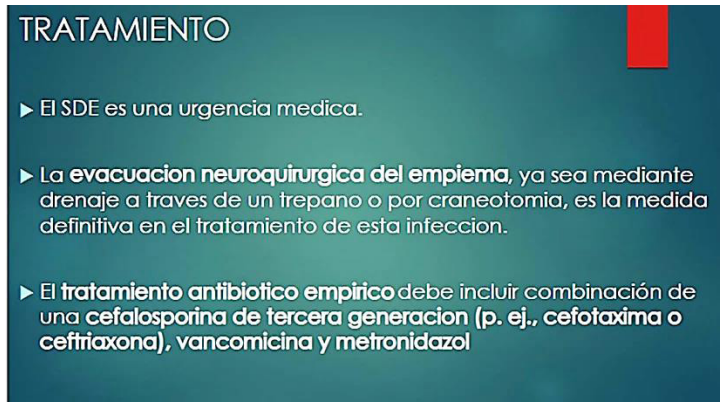


Fig. 8.18 Tratamiento (Slideplayer).

8.6 Enfermedades virales del sistema nervioso.

Dentro de las infecciones del SNC los dos cuadros más frecuente son las meningitis, en las que se produce una reacción inflamatoria a nivel de las meninges, expresándose clínicamente con un síndrome de irritación meníngea (cefalea, rigidez de nuca, vómitos) generalmente acompañado de fiebre; mientras que en las encefalitis se produce una afectación del parénquima cerebral, siendo los síntomas más específicos la presencia de focalidad neurológica, como afasia, paresia, etc. Acompañado de datos de encefalopatía: desorientación, confusión, inatención, somnolencia; en este grupo son más frecuentes las crisis epilépticas y también son frecuentes la fiebre y la cefalea. No siempre se producen cuadros "puros", sino que existe un cierto solapamiento con cuadros que afectan tanto a meninge como al parénquima, existiendo síntomas que pueden presentarse en ambas entidades, como la alteración de conciencia, la cefalea o la fiebre.

Encefalitis herpética.

Es producida por herpes virus I y II. Cursa con síndrome febril signos meníngeos, alteraciones de conducta y de conciencia, crisis convulsivas y signos de déficit focal cerebral.

Constituye un 10-20% de las encefalitis virales. Picos etarios: 20 a 50 años. Ambos sexos por igual. Mortalidad 70 %.

En TAC y RM se detectan los focos inflamatorios con predominio temporal. En el LCR hay una reacción inflamatoria linfocitaria y la PCR para herpes virus es positiva en más del 90 % de los casos.

Etiopatogenia (fig. 8.19).

- HSV 1: 90%.

- HSV2: neonatos e inmunodeprimidos.

Primoinfección: puerta de entrada por fosas nasales, llega al rinencéfalo. Reactivación: se acantona en el ganglio de Gasser y por ramas del trigémino llega al encéfalo.

Fig. 8.19 Encefalitis herpética (Slideplayer).

Clínica (fig. 8.20).

Triada clásica: *fiebre, cefalea, alteración de conciencia.* Focalidad neurológica cortical: afasia y/o crisis epilépticas hasta en un 50% de los casos.

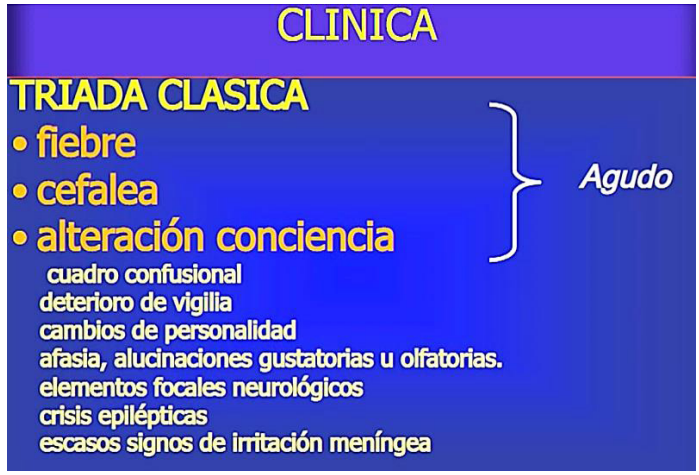


Fig. 8.20 Clínica (Slideplayer).

Diagnóstico (fig. 8.21).

- **LCR:** presenta pleocitosis linfocitaria (> 95% de los casos) con hiperproteinorraquia y glucorraquia normal.

- **Microbiología:** la técnica diagnóstica de elección es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del LCR, sustituyendo a la biopsia como técnica diagnóstica de elección.

- **Estudios de neuroimagen (TAC, RM)**: la imagen típica es la afectación a nivel temporofron-

tal, siendo especialmente específico si es bilateral. **TAC:** suele presentar un aspecto hipodenso, captando o no contraste. **RM:** mayor sensibilidad. Suele haber hiperintensidad de señal en secuencias FLAIR y en secuencias de difusión suele observarse restricción de la misma. Delimita con mayor precisión.

- **EEG:** se suele observar actividad epileptiforme a nivel temporofrontal unilateral o bilateral.

- **Biopsia cerebral:** su sensibilidad es mayor del 95% y la especificidad se acerca al 100%. Sin embargo, su aplicación ha disminuido desde la introducción del aciclovir como agente terapéutico para la encefalitis herpética.

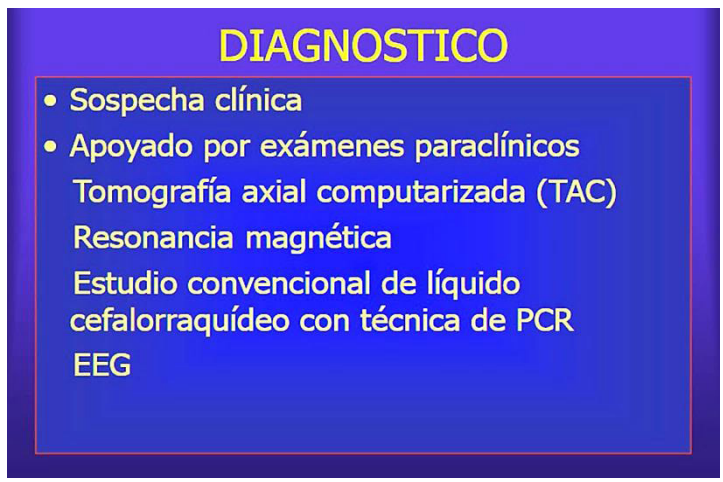


Fig. 8.21 Diagnóstico (Slideplayer).

Tratamiento (fig. 8.22).

- Soporte metabólico y respiratorio.

- El **aciclovir** (10 mg /kg /día cada 8 hs durante 21 días). Es el tratamiento de elección (IV). Reduce la mortalidad del 70 % al 19%.

- Anticonvulsivantes.

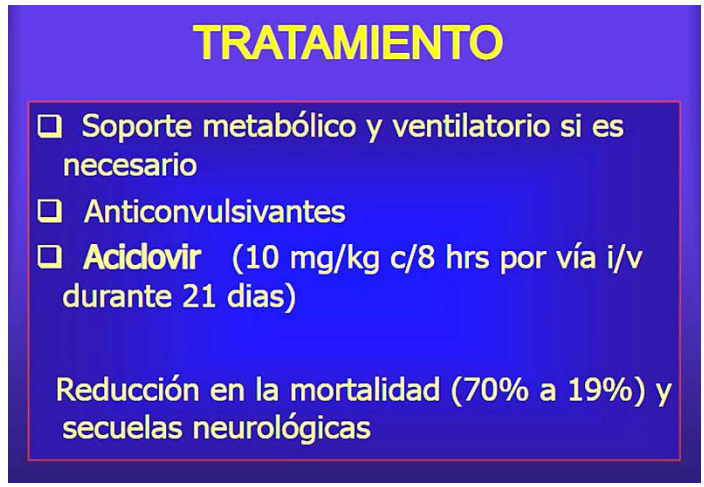


Fig. 8.22 Tratamiento (Slideplayer).

8.7 Enfermedades priónicas (fig. 8.23).

Bajo esta denominación, se incluye un conjunto de enfermedades cuyo agente patógeno es una proteína infectiva carente de ácido nucleico a la que se ha dado el nombre de **prión.**

Presentan vacuolización del tejido cerebral y depósito de una isoforma anormal de una glicoproteína de membrana denominada *proteína priónica* que es resistente a las proteasas. Es codificada por el **gen PRNP,** situado en el brazo corto del **cromosoma 20** que es resistente a las proteasas. Se acumula en placas.

Las enfermedades priónicas humanas incluyen: **enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), kuru, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Schenker (GSS) e insomnio familiar fatal (IFF).**

- Ganado vacuno: encefalopatía espongiforme bovina.

- Oveja - cabra: scrapie.

- Visón: enfermedad trasmisible de visón.

- Mulo, ciervo, alce: enfermedad de debilidad crónica.

- Gatos: encefalopatía espongiforme felina.

- Nyala, kudu mayor: encefalopatía ungulada exótica.

Fig. 8.23 Enfermedades priónicas (Slideplayer).

La **proteína priónica** presenta forma helicoidal con 2 bucles y es insoluble **(fig. 8.24).** Las **enfermedades priónicas** son un grupo de enfermedades neurodegenerativas. El agente causante de la enfermedad es una proteína (PrP), que normalmente se produce en el sistema nervioso, agregada de forma anormal. La proteína anormal, conocida como prión (PrP^{Sc}), es capaz de autopropagarse promoviendo el plegamiento incorrecto de la proteína normal (PrP). Estas afecciones pueden adquirirse de forma esporádica, genética o infecciosa, ya sea por el consumo de carne contaminada con priones o por exposición iatrogénica. El diagnóstico de estas enfermedades suele ser un desafío. El uso de herramientas de diagnóstico específicas y altamente sensibles, como la RM y la RT-QuIC, puede ayudar en el diagnóstico. El examen neuropatológico del tejido cerebral garantiza un diagnóstico definitivo. En la actualidad, ningún tratamiento mejora significativamente el curso de las enfermedades priónicas; sin embargo, un diagnóstico temprano es de suma importancia para la planificación de decisiones sobre la atención del paciente, el control de infecciones y el asesoramiento genético (Piñar Morales y col., 2023).

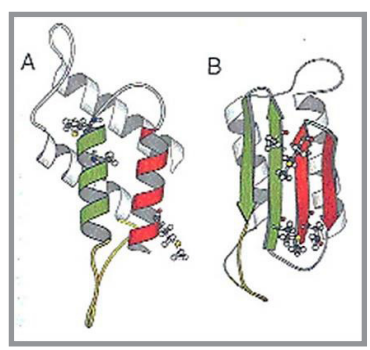


Fig. 8.24 Proteína priónica (Slideplayer).

a. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).

Epidemiología.

La mayoría de los casos son esporádicos, pero existe un 5-15% de formas hereditarias en relación con mutaciones en el gen de la PrP en el cromosoma 20, e incluso transmisión de persona a persona en procedimientos neuroquirúrgicos con material no descontaminado, trasplantes de córnea o injertos de duramadre humana y mediante extractos hipofisarios de hormona del crecimiento, obtenidos de cadáveres afectados por la enfermedad.

Tipos de ECJ:

- **Esporádica:** 85% de casos, sin factores de riesgo, etiología desconocida: conversión espontánea de la proteína priónica (PrP^{sc}), mutación somática en el gen PRNP o infección exógena **(fig. 8.25).**

- **Familiar:** 10 a 15% de casos, antecedentes familiares: herencia autosómica dominante, test positivo para herencia **(fig. 8.26).**

- **Adquirida/ iatrogénica:** 0.5-1.5/ millón, exposición a tejido nervioso o fluidos, sin evidencia de contagio por contacto **(fig. 8.26).**

Fig. 8.25 ECJ esporádica (Slideplayer).

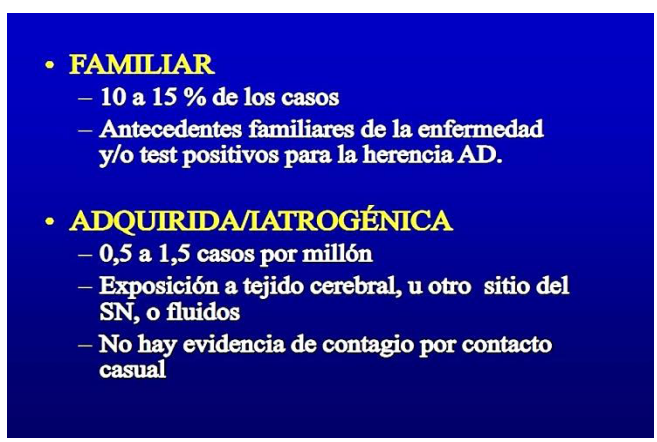


Fig. 8.26 ECJ familiar y adquirida/iatrogénica (Slideplayer).

Variantes de ECJ:

- ECJ atáxica: afectación cerebelosa temprana.

- Variante de Heidenhain: trastornos visuales tempranos.

- Variante panencefalítica: afecta sustancia gris y sustancia blanca.

- Variante amiotrófica: progresisva debilidad muscular inicial.

Clínica (fig. 8.27).

No hay diferencias en las 3 formas.

Inicio: síntomas inespecíficos; fases avanzadas:

- Síntomas cognitivos (alteración de la memoria, síntomas disejecutivos, alteración del comportamiento).

- Síntomas cerebelosos: ataxia de la marcha.

- Mioclonías (90%).

- Alteración piramidal y síntomas extrapiramidales (temblor, parkinsonismo).

- La evolución es invariablemente fatal.

Fig. 8.27 Clínica (Slideplayer).

La **enfermedad de CJD** es una afección priónica que produce una demencia rápidamente progresiva con diferentes manifestaciones neurológicas y extraneurológicas. El estudio caracterizó los hallazgos clínicos, imagenológicos y electroencefalográficos en pacientes con probable ECJ. La extrajo una serie de casos de pacientes ingresados en el servicio de Neurología 2014 y 2019. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron síndrome amnésico (88%), mioclonías (76%), síndrome frontal y ataxia (71%). La RM fue anormal en todos los pacientes. El hallazgo preponderante fue la afectación del núcleo caudado (82%). Anomalías en el EEG (94%). Todos

tenían una desaceleración theta-delta como ritmo base. El patrón pseudoperiódico fue de 29% y el estatus epiléptico de 18%. Se observó heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, frecuentes alteraciones imagenológicas, EEG y un corto tiempo de evolución que conduce a la muerte (Legua Koc y col., 2021).

Diagnóstico.

- **LCR:** elevación moderada de proteínas (< 100mg/dl).

- **EEG:** actividad periódica generalizada de ondas agudas bifásicas o trifásicas de 100 a 600 ms de duración que se repiten a un intervalo de 500-2000 ms sobre un trazado de fondo enlentecido con actividad delta o theta.

- **RM:** hiperseñal en caudado y putamen, bilateral y simétrica en T2 y densidad protónica. Atrofia cortical en 29% de casos.

- **Biopsia:** vacuolización del tejido cerebral y placas de proteína priónica**.**

b. Encefalopatía espongiforme bovina ("enfermedad de las vacas locas" EEB): es una nueva forma conocida como variante de ECJ. Debuta en pacientes más jóvenes (16-40 años y tiene un curso más lento. La clínica suele tener más síntomas psiquiátricos, parestesias en miembros inferiores y ataxia. En la RM puede existir aumento de señal a nivel del pulvinar. Puede diagnosticarse mediante biopsia de tejido amigdalar. La supervivencia media es de 15 meses, comparado con los 5 meses en la ECJ esporádica. No existe tratamiento eficaz. Difiere de la forma clásica de ECJ en que aparece en pacientes más jóvenes y predominan los síntomas psiquiátricos y la ataxia sobre la demencia y mioclonías.

Diagnóstico.

- **LCR:** por lo general normal o con ligero aumento de proteínas. Apoya el diagnóstico el hallazgo de proteína 14-3-3, aunque presenta falsos positivos y negativos. Otros marcadores son la proteína tau total y la enolasa neuroespecífica como marcadores de destrucción neuronal.

- **Neuroimagen:** la **RM** es una prueba de gran sensibilidad (70-95%) y especificidad (80%) que puede mostrar realce lineal cortical en secuencias sin contraste (FLAIR y difusión) y/o de los ganglios de la base.

- **EEG:** un patrón típico puede sugerir el diagnóstico. Sobre una actividad de base lentificada es habitual la aparición de brotes de ondas agudas bilaterales y síncronas (cada 0,5-2,5 s y con una duración de 200-600 ms). Este patrón aparece en la mayoría de los casos, aunque puede no estar presente en fases iniciales o muy evolucionadas

- **Histopatología:** Es el método diagnóstico de confirmación. Se caracteriza por una degeneración espongiforme con vacuolización del neuropilo máxima en la corteza cerebral, pero también prominente en los ganglios basales, el tálamo y el cerebelo. No suelen afectarse ni el tronco cerebral ni la médula espinal. La detección de placas de amiloide compuestas de PrPsc es diagnóstica.

c. Encefalitis epidémicas: están causadas por *arbovirus y enterovirus.* La encefalitis esporádica más frecuente es la causada por el virus herpes simple tipo 1. La clínica de las encefalitis es similar a las meningitis (fiebre, cefalea y meningismo), pero con alteración cognitiva, conductual, crisis y focalidad neurológica. El LCR mostrará las características de las meningitis virales: hiperproteinorraquia, pleocitosis linfocitaria y glucosa normal. La encefalitis herpética muestra focalidad temporal bilateral y frontal, siendo la RM la prueba de imagen más rentable. La PCR del ADN del virus herpes en LCR es la técnica diagnóstica de elección, sustituyendo a la biopsia cerebral.

Tratamiento: el **aciclovir** es seguro y efectivo. La paraparesia espástica tropical se ha relacionado con la infección por el HTLV-1 en zonas tropicales.

d. Leucoencefalopatía multifocal progresiva: se caracteriza por alteración cognitiva y hemianopsia en pacientes inmunodeprimidos. Se debe a la infección por el *papovavirus JC,* que produce desmielinización multifocal. El diagnóstico de confirmación requiere biopsia cerebral.

e. Panencefalitis esclerosante subaguda se presenta en niños de 5-15 años con historia de sarampión en los primeros años de vida. El EEG muestra un patrón característico, y en LCR se detectan bandas oligoclonales y aumento del título de Ac antisarampión.

f. Kuru (figs. 8.28-8.29) (Nueva Guinea).

- Ataxia cerebelosa.
- Demencia.
- Signos extrapiramidales.

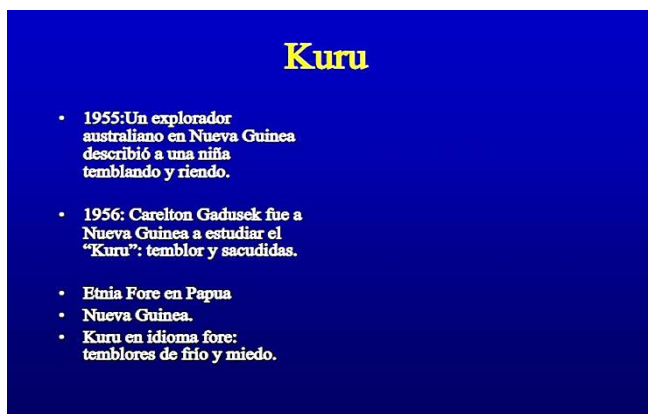


Fig. 8.28 Kuru (Slideplayer).

Fig. 8.29 Kuru (Slideplayer).

Referencias

- Aksamit AJ. Tratamiento de la encefalitis viral. Clínica Neurol 39(1):197-207, 2021.

- Cantú RM, Joe Das J. Meningitis viral. En: StatPearls [Internet]. Isla del Tesoro (FL): StatPearls Publishing; 2024.

- Fernández-de Thomas RJ, De Jesús O. Empiema subdural. En: StatPearls Publishing; 2024.

- Gillet I et al. Tratamiento antibiótico de las infecciones neuromeníngeas. Infectar Dis N 53(8S):104788, 2023.

- Hasbún R. Progresos y desafíos en la meningitis bacteriana: una revisión. JAMA 328 (21): 2147-2154, 2022.

- Hodzic E et al. Esteroides para el tratamiento de la encefalitis viral: revisión sistemática de la literatura y metanálisis. J Neurol 270(7):3603-3615,2023.

- Legua Koc S et al. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, experiencia en 17 pacientes. Rev Med Chil 149(9):1285-1291,2021.

- Lozano Gómez H et al. Encefalitis como manifestación neurológica del COVID-19. Clínica Médica (Barc) 157 (3): 141-143, 2021.

- Meshref M et al. Empiema subdural por infecciones mixtas tratadas médicamente con éxito: reporte de un caso con revisión de la literatura. Representante de casos de Clin 10(7):e6049, 2022.

- Meyding-Lamadé U, Craemer EM. Enfermedades virales del sistema nervioso-Virus nuevos y antiguos seleccionados. Nervenarzt 94(4):268-277, 2023.

- Muelatero M et al. Encefalitis herpética: ¿qué tratamiento para qué peso corporal? J Neurol 269(7):3625-3635, 2022.

- Piñar Morales R et al. Enfermedades priónicas humanas: una visión general. Clínica Médica (Barc) 160(12):554-560, 2023.

- Popelina V et al. Métodos para el diagnóstico rápido de la etiología de la meningitis en adultos. Biomarca Med 14(6):459-479, 2020.

- Siciliano V et al. Encefalitis viral en adultos: una revisión narrativa. Rev ensayos clínicos recientes 17(4):259-267, 2022.

- Taylor M, Gerriets V. Aciclovir. En: StatPearls [Internet]. Isla del Tesoro (FL): StatPearls Publishing; 2024.

- Wang W et al. Aciclovir combinado con naloxona en el tratamiento de la encefalitis viral: metanálisis. J Health Eng 8593251, 2022.

CAPÍTULO 9

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS METABÓLICAS

A. Enfermedades neurológicas nutricionales.

9.1 Encefalopatía de Wernicke (figs. 9.1 a 9.5).

Etiología.

El **síndrome de Wernicke-Korsakoff** es la consecuencia más conocida de la **deficiencia de tiamina (vitamina B1),** asociada a pacientes con consumo crónico de alcohol y malnutridos (alcoholismo, hiperemesis, cáncer, inanición). El diagnóstico sigue siendo clínico. Se utilizan pruebas complementarias para apoyar el diagnóstico y descartar otras causas que puedan producir síntomas similares, siendo la RM la prueba de imagen más rentable. El tratamiento se basa en la administración de tiamina, que debe iniciarse precozmente y por vía parenteral en las dosis adecuadas, en todos los pacientes con síntomas compatibles, sin esperar a confirmar el diagnóstico. El déficit de tiamina produce un deterioro en el metabolismo cerebral de la glucosa (Mateos Díaz y col., 2022).

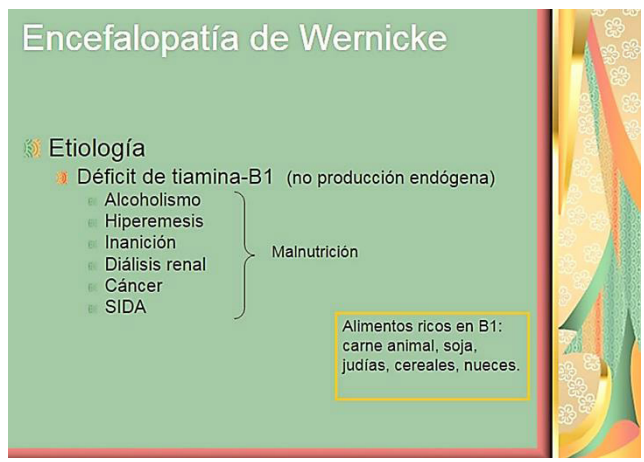


Fig. 9.1 Encefalopatía de Wernicke: etiología (slideplayer).

Clínica (figs. 9.2-9.3).

Se caracteriza por la tríada: oftalmoparesia, ataxia, síndrome confusional.

Fig. 9.2 Encefalopatía de Wernicke: clínica (slideplayer).

Fig. 9.3 Encefalopatía de Wernicke: clínica (slideplayer).

Diagnóstico (fig. 9.4).

- **LCR:** es normal o muestra una mínima elevación de proteínas.

- **EEG:** se encuentra una actividad lentificada de forma difusa.

- **Pruebas de función vestibular:** están alteradas. Son bilaterales y simétricas en fase inicial.

- **RM:** lesiones de localización típica: tercer ventrículo, acueducto, cuerpos mamilares.

Fig. 9.4 Encefalopatía de Wernicke: diagnóstico (slideplayer).

Tratamiento (fig. 9.5).

- Tiamina: 100mg /día, 3-5 días.

Presenta una recuperación gradual: primero mejora la oftalmoparesia y, luego la ataxia. Es posible que queden como secuelas un nistagmo horizontal, aumento de la base de sustentación y marcha inestable. Lo último que mejora es el cuadro confusional y, puede aparecer un trastorno amnésico.

Fig. 9.5 Encefalopatía de Wernicke: tratamiento (slideplayer).

9.2 Degeneración subaguda por deficiencia de B12 (mielosis funicular).

Causas:

- Dieta deficiente en B12, alteración del factor intrínseco, alteraciones intestinales.

- Mala absorción de B12 **(figs. 9.6-9.7).**

Fig. 9.6 Causas de deficiencia de B12 (slideplayer).

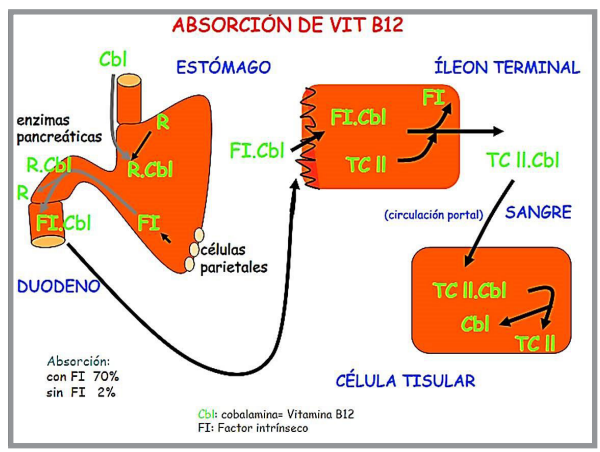


Fig. 9.7 Absorción de B12 (slideplayer).

Clínica (fig. 9.8).

- **Anemia megaloblástica.**

- **Médula espinal: cordón posterior:** afectación de sensibilidad epicrítica, propioceptiva y vibratoria y del haz corticoespinal: paresia con signos de primera motoneurona. presenta menro sensibilidad vibratoria, Romberg alterado, torpeza en la marcha, ataxia.

- **Médula espinal: cordón lateral:** paresia, marcha espástica, Bbinski +, hiperreflexia, clonus.

- **Corteza cerebral:** demencia, irritabilidad, depresión alucinaciones.

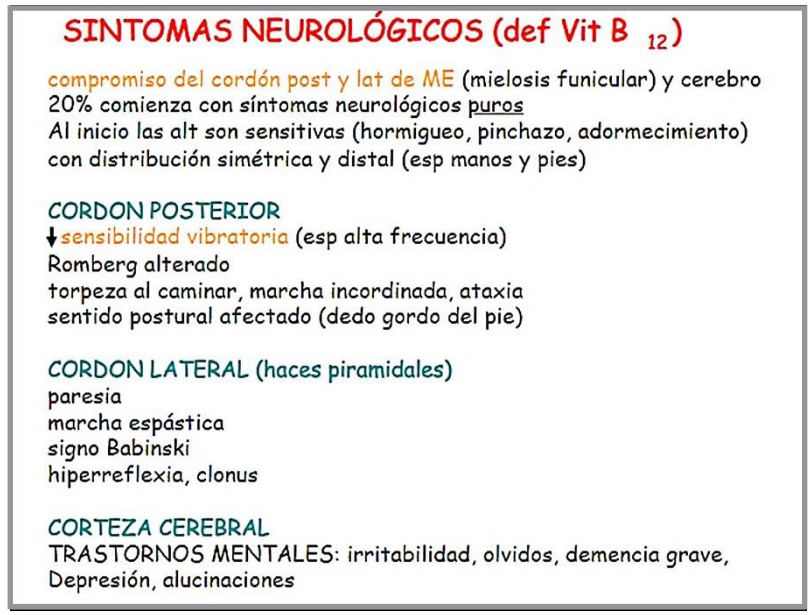


Fig. 9.8 Síntomas neurológicos (slideplayer).

Se estudiaron los síntomas clínicos y funcionales de la **mielosis funicular (FM)** y la gastritis crónica (CG) en pacientes con anemia por deficiencia de B12. Se examinaron un total de 77 pacientes con diagnóstico verificado mediante la búsqueda de megaloblastos en biopsias de médula ósea. Se encontraron síntomas clínicos de FM en el 57% de los pacientes. Los subjetivos más característicos fueron parestesia (83,3%) y debilidad de las extremidades (60%), mientras que los síntomas objetivos incluyeron alteración de la sensibilidad de las extremidades (100%). Todos los pacientes sufrieron CG con lesiones tanto en antro como en fondo de ojo (Zyrina y Vorob'ev, 2013).

La **mielosis funicular** se considera el principal síndrome neurológico en la deficiencia de vitamina B12. El objetivo de este trabajo fue evaluar la condición neurológica de pacientes con malabsorción de vitamina B12. La absorción de vitamina B12 se evaluó mediante la prueba de Schilling. Los pacientes con resultados anormales en esta prueba se sometieron a exámenes médicos y neurológicos, así como a una serie de investigaciones accesorias. Se presentaron 16 casos de absorción deficiente de vitamina B12 acompañada de síntomas neurológicos. Los resultados de la investigación mostraron que la manifestación clínica más común de la deficiencia de vitamina B12 era la neuropatía sensorial y en más del 93% de los casos descritos se encontraron cambios patológicos en la mucosa gástrica. (Tomczyk A et al. 2001).

Diagnóstico (figs. 9.9 a 9.12).

- Niveles de vitamina B12 y test de Schilling.

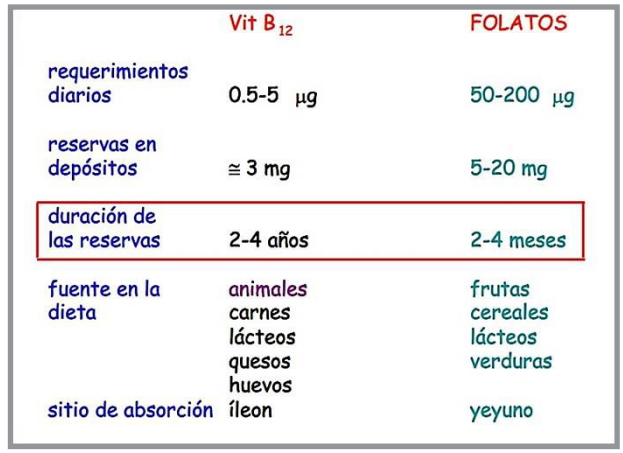


Fig. 9.9 Requerimientos diarios y reservas (slideplayer).

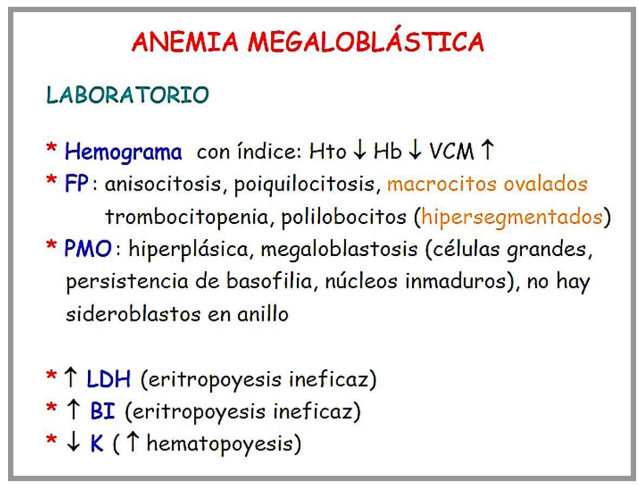


Fig. 9.10 Laboratorio (slideplayer).

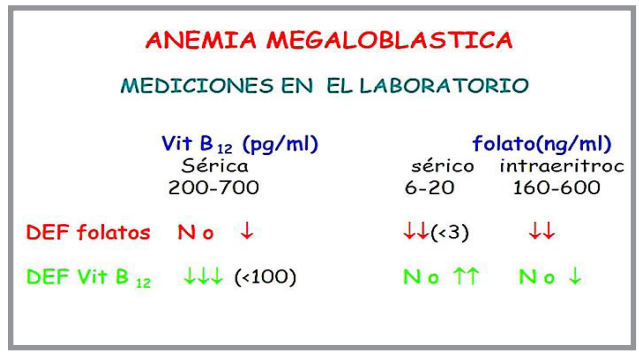


Fig. 9.11 Laboratorio (slideplayer).

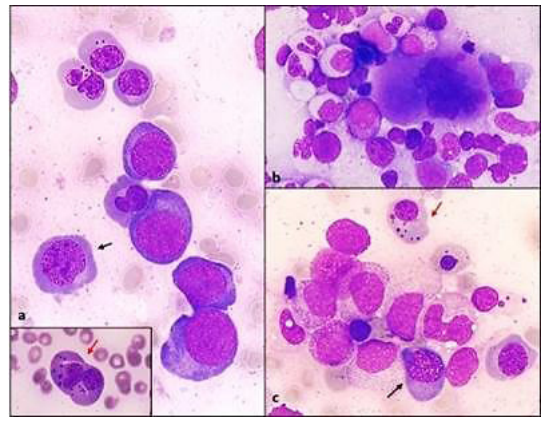


Fig. 9.12 Anemia Megaloblástica (Atlas Gech).

a-c) Eritroblastos de características megaloblásticas con cromatina perlada (flecha negra), eritroblastos con cariorrexis y distorsión nuclear (flechas rojas).

b) megacariocito de gran tamaño hiperlobulado y serie granulocítica con elementos megaloblásticos, algunos hipogranulados, serie granulocítica con núcleos de gran tamaño y asincronismo madurativo entre núcleo y citoplasma, con algún elemento hipogranulado e imágenes compatibles con cariorrexis en los eritroblastos.

Tratamiento.

Se basa en la administración de vitamina B12 parenteral (IM).

9.3 Pelagra.

Es una enfermedad nutricional producida por **deficiencia de niacina (vit. B3) o ácido nicotínico.**

Clínica (fig. 9.13).

Sus manifestaciones sistémicas son *dermatitis, diarrea y demencia* (las 3 d). La dermatitis es bilateral, simétrica y aparece en zonas expuestas a la luz solar debido a fotosensibilidad. Las manifestaciones neurológicas de la pelagra son encefalopatía; manifestaciones de mielopatía y neuropatía periférica.

Fig. 9.13 Pelagra: clínica (Slideplayer).

B. Enfermedades neurológicas metabólicas hereditarias.

9.4 Enfermedad de Wilson.

Enfermedad hereditaria autosómica recesiva por mutación en el gen ATP7B del cromosoma 13 que **altera el metabolismo del cobre** y lo acumula en hígado, cerebro, médula espinal, riñón, córnua y cristalino **(fig. 9.14).**

Fig. 9.14 Enfermedad de Wilson (Slideplayer).

Fig. 9.15 Enfermedad de Wilson (Slideserve).

Patogenia: defecto en la unión del Cu a la ceruloplasmina y depósito tisular **(fig. 9.16).**

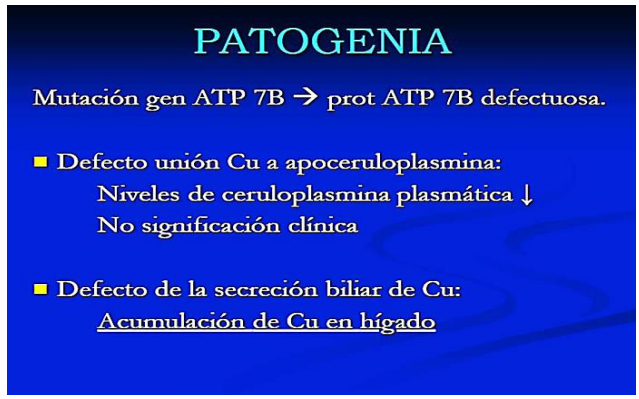


Fig. 9.16 Patogenia (Slideplayer).

Genética (fig. 9.17).

Es autosómica recesiva por mutación en el gen ATP7B del cromosoma 13.

Fig. 9.17 Defecto genético (Slideplayer).

Epidemiología.

- Prevalencia: 1-2/100.000. Afecta a hombres y mujeres por igual.

- Incidencia: 10-40 años (pico a los 20 años).

Patología (fig. 9.18).

- Macroscopía: hepatopatía (hepatitis- cirrosis), atrofia cerebral con coloración de putamen y globo pálido.

- Microscopía: pérdida neuronal generalizada y en estriado con gliosis difusa.

- Cambios mitocondriales específicos. Dilatación de las cisternas mitocondriales (M/E).

Fig. 9.18 Patología (Slideserve).

Clínica (figs. 9.19-9.22).

Manifestaciones:

- Hepáticas.

- Neurológicas: temblor, distonía, crisis convulsivas.

- Psiquiátricas.

Fig. 9.19 Manifestaciones neurológicas (Slideserve).

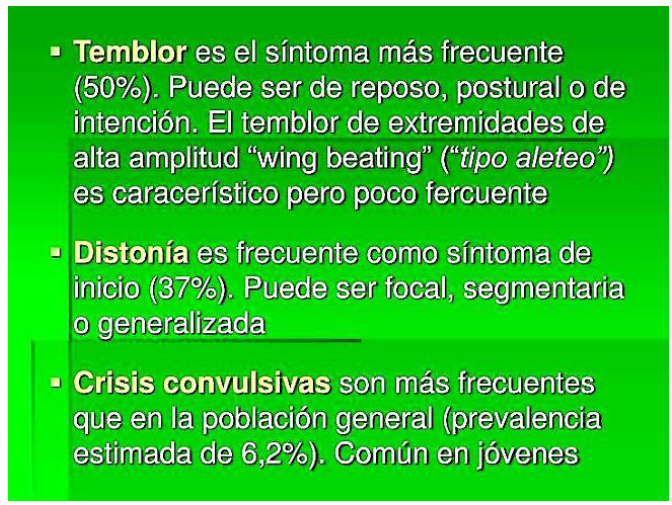


Fig. 9.20 Manifestaciones neurológicas (Slideserve).

Fig. 9.21 Manifestaciones psiquiátricas (Slideserve).

Signos oculares (fig. 9.22).

- **Anillo de Kayser- Fleisher:** depósito de Cu en córnea.

- **Catarata en girasol:** depósito de Cu en cristalino.

Fig. 9.22 Signos oculares (Slideplayer).

Diagnóstico (figs. 9.23-9.24).

- Hemograma.

- Hepatopatía: bilirrubina.

- Ceruloplasmina disminuida.

- Alteración del cobre sérico, urinario y hepático.

- Test de Cu radiactivo.

- Biopsia hepática.

- Examen oftalmológico.

- Neuroimagen cerebro: RM: atrofia generalizada.

- LCR.

- Estudio genético.

Fig. 9.23 Diagnóstico (Slideplayer).

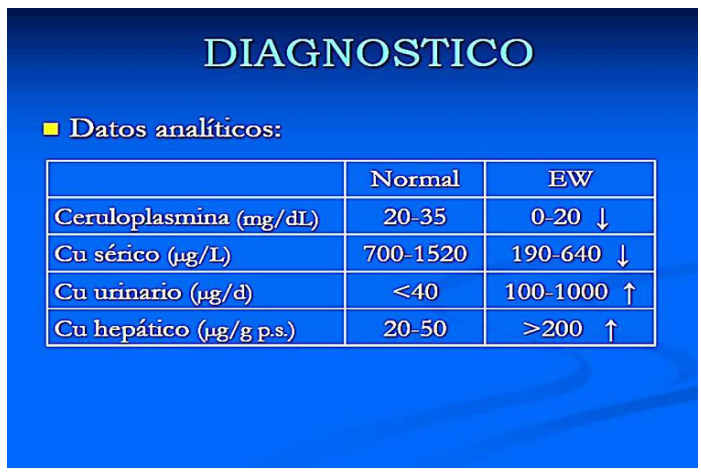


Fig. 9.24 Diagnóstico (Slideplayer).

Tratamiento (figs. 9.25 a 9.28).

- Penicilamina.
- Triantene.
- Tetratiomolibdato.
- Trasplante hepático.

Fig. 9.25 Tratamiento (Slideserve).

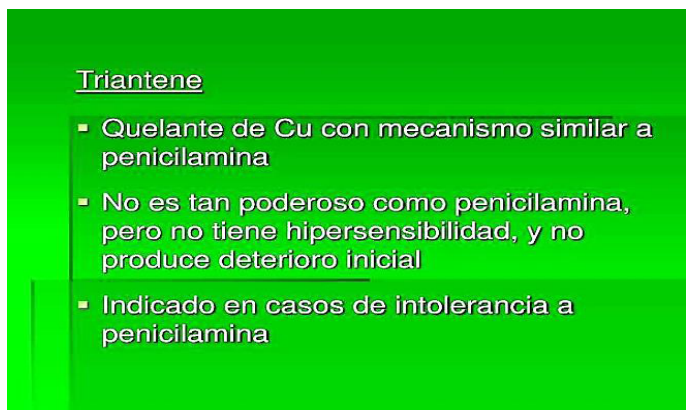


Fig. 9.26 Tratamiento (Slideserve).

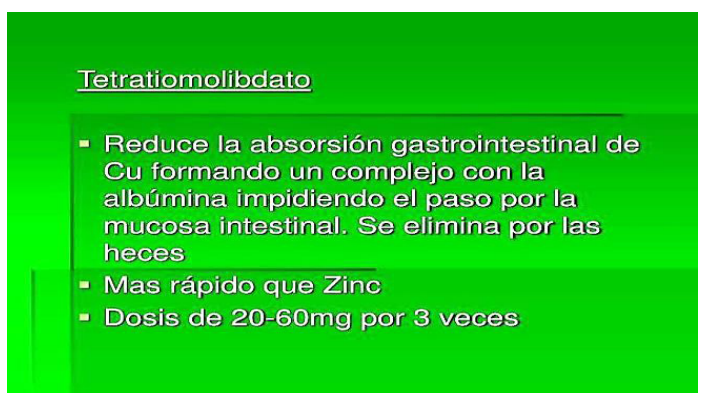


Fig. 9.27 Tratamiento (Slideserve).

Fig. 9.28 Trasplante hepático (Slideserve).

El objetivo del tratamiento es *disminuir los niveles de cobre del organismo.* La enfermedad de Wilson (EW) es un trastorno hereditario poco común causado por una deficiencia en el transportador ATP7B. La proteína codificada por este gen facilita la incorporación del cobre a la ceruloplasmina. Por tanto, la WD acumula cobre de forma primaria en el hígado y secundaria en otros órganos, como el SNC. Representa un amplio espectro de enfermedades, que van desde ser asintomático en algunos pacientes hasta promover una insuficiencia hepática aguda en otros. El tratamiento debe mantenerse de por vida e incluye algunos fármacos como *quelantes* (penicilamina y trientina) e *inhibidores de la absorción de cobre* (sales de zinc). Por último, el *trasplante de hígado* debería ser una opción para pacientes con enfermedad hepática terminal (Valera y col., 2023).

9.5 Lipidosis (figs. 9.29-9.30):

Gangliosidosis (figs. 9.31 a 9.35).

1. Gangliosidosis GM1.
2. Enfermedad de Tay-Sachs (GM2I).
3. Enfermedad de Sandhoff (GM2II).
4. Enfermedad de Niemann-Pick.
5. Enfermedad de Gaucher.
6. Enfermedad de Fabry.
7. Enfermedad de Schindler.
8. Leucodistrofia metacromática.
9. Déficit sulfatasa múltiple.
10. Enfermedad de Krabbe.
11. Enfermedad de Batten.
12. Enfermedad de Wolman.
13. Fucosidosis.

Fig. 9.29 Lipidosis (Slideplayer).

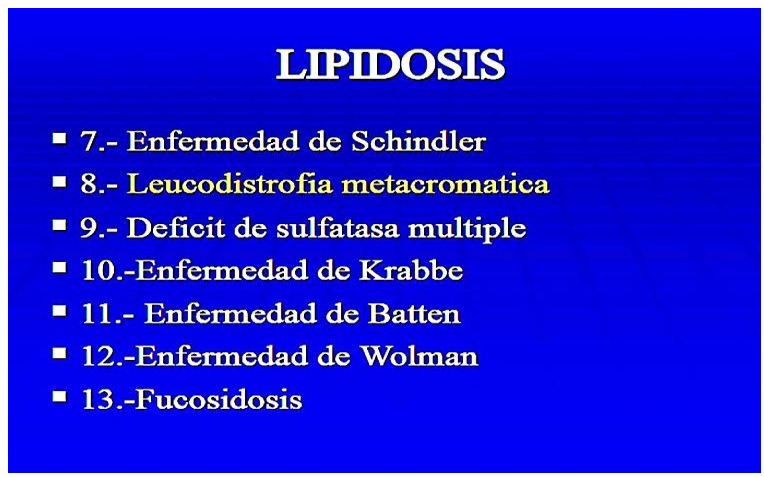


Fig. 9.30 Lipidosis (Slideplayer).

GM1:

Presenta **déficit de la enzima beta glactosidasa.** Los GM1 están presentes en la sustancia gris y blanca cerebral, así como en tejidos periféricos. La mutación se produce en el brazo corto del cromosoma 3. Formas: infantil y tardía.

Forma infantil:

- Hepatoesplenomegalia.

- Edema en extremidades.

- Erupciones cutáneas neonatales.

- Retraso psicomotor y convulsiones.

- Mancha rojo cereza en la mácula.

- Hernias y edema escrotal.
- Facies tosca, macroglosia, cifosis lumbar, rigidez articular.
- Miocardiopatía: cardiomegalia e hipertrofia VI.
- Alteraciones Rx: disostosis múltiple.
- TAC-RM: ventriculomegalia y atrofia cerebral generalizada.
- Muerte precoz: 3-4 años.

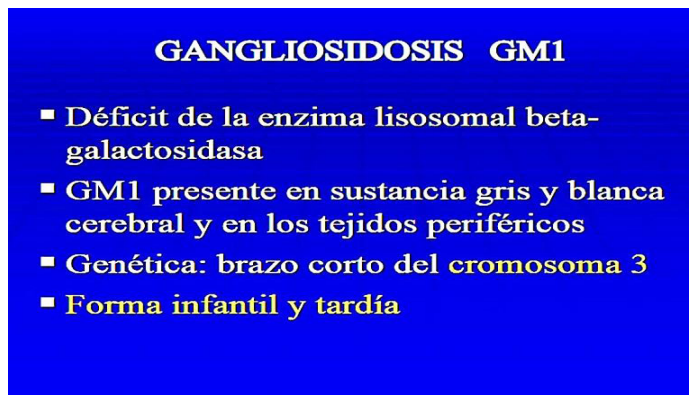


Fig. 9.31 Gangliosidosis GM1 (Slideplayer).

Fig. 9.32 Gangliosidosis GM1: forma infantil (Slideplayer).

Fig. 9.33 Gangliosidosis GM1: forma infantil (Slideplayer).

Forma tardía:

- Ataxia, disartria, espasticidad.

- Deterioro clínico lento.

- Sobrevive hasta cuarta década.

Fig. 9.34 Gangliosidosis GM1: forma tardía (Slideplayer).

Diagnóstico.

- Clínica.

- Células espumosas en médula ósea, pulmón e hígado.

- Queratán sulfato en hígado y orina.

- Estudio enzimático en leucocitos fibroblastos cutáneos.

- Diagnóstico prenatal.

Tratamiento.

Sintomático.

Fig. 9.35 Gangliosidosis GM1: diagnóstico y tratamiento (Slideplayer).

La **gangliosidosis GM1** es un trastorno de almacenamiento lisosomal, neurosomático y progresivo causado por mutaciones en el gen *GLB1* que codifica la **enzima β-galactosidasa** que cuando está ausente o reducida conduce a la acumulación de glicoconjugados que contienen galactosa unida a β, incluido el **ganglióside GM1 glicoesfingolípido (GSL) en el tejido neuronal.** La gangliosidosis GM1 se clasifica en tres formas [Tipo I (infantil), Tipo II (infantil tardía y juvenil) y Tipo III (adulto)], según la edad de aparición de los síntomas clínicos, aunque el trastorno es en realidad un continuo. La mayoría de las mutaciones de la β-galactosidasa que causan enfermedades reportadas en la literatura están agrupadas en los exones 2, 6, 15 y 16 del gen *GLB1*. Se han descrito 261 variantes patogénicas, siendo las mutaciones "sin sentido" las más prevalentes. Actualmente, 3 ensayos de terapia génica *GLB1* están reclutando pacientes de Tipos I, II, III para un ensayo que utiliza el inhibidor de la glucosilceramida sintasa: el **venglustat** (NCT04221451) (Raluca Nicoli y col., 2021).

Gangliosidosis GM2: enfermedad de Tay-Sachs

9.6 Enfermedad de Tay-Sachs (figs. 9.36 a 9.38).

Afecta el SNC y presenta déficit de **beta-hexosaminidasa A y B.** Herencia: mutación en cromosoma 15.

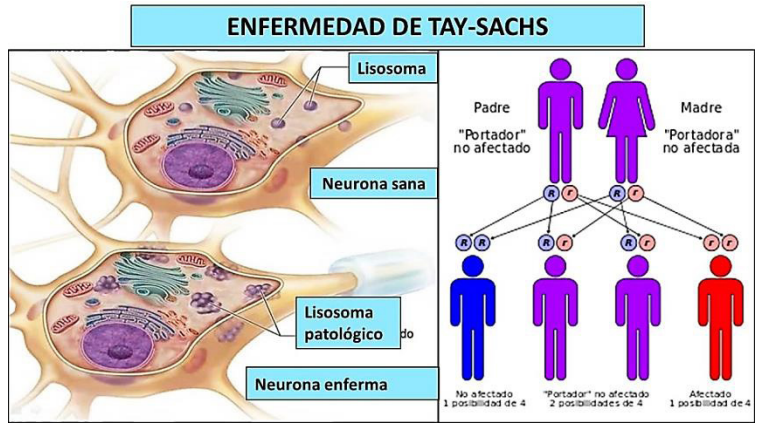


Fig. 9.36 Herencia de Tay-Sachs (Slideplayer).

Clínica.

- Hiperacusia.
- Ceguera.
- Retraso psicomotor.
- Hipotonía.
- Convulsiones.
- Aumento del tamaño craneal.
- Sin hidrocefalia.
- Muerte entre 2-4 años.
- Forma tardía: ataxia y disartria.

Fig. 9.37 Enfermedad de Tay-Sachs (Slideplayer).

Diagnóstico.

- Clínica.
- Déficit de beta-hexosaminidasa.
- Genética: cromosoma 15.
- Diagnóstico prenatal.

Tratamiento.

No existe.

Fig. 9.38 Enfermedad de Tay-Sachs (Slideplayer).

La **enfermedad de Tay-Sachs** es un trastorno neurológico hereditario causado por la **deficiencia de hexosaminidasa A (HexA).** Aquí, describimos un ensayo de acceso ampliado a **terapia génica con virus adenoasociados (AAV)** en dos pacientes con TSD infantil (IND 18225). El paciente TSD-001 fue tratado a los 30 meses con una mezcla equimolar de AAVrh8-HEXA y AAVrh8-HEXB administrada por vía intratecal (it), con el 75% de la dosis total (1×10^{14} genomas vectoriales (vg)) en la cisterna magna y 25% en la unión toracolumbar. El paciente TSD-002 fue tratado a los 7 meses mediante infusión talámica bilateral combinada ($1,5\times10^{12}$ vg por tálamo) e infusión ($3,9\times10^{13}$ vg). Ambos pacientes estaban inmunodeprimidos. Los procedimientos de inyección fueron bien tolerados y hasta la fecha no se han producido eventos adversos (EA) relacionados con los vectores. La actividad HexA del LCR aumentó desde el inicio y se mantuvo estable en ambos pacientes. TSD-002 mostró una estabilización de la enfermedad 3 meses después de la inyección con mielinización continua, una desviación temporal de la historia natural del TSD infantil, pero la progresión de la enfermedad fue evidente 6 meses después del tratamiento. TSD-001 permanece libre de convulsiones a los 5 años de edad con la misma terapia anticonvulsivante que antes de la terapia. TSD-002 desarrolló convulsiones que respondían a anticonvulsivos a los 2 años de edad. Este estudio proporciona datos iniciales de seguridad y prueba de concepto en humanos para el tratamiento de pacientes con TSD mediante terapia génica AAV (Flotte y col., 2022).

Las **gangliosidosis GM2** son un grupo de patologías caracterizadas por la acumulación de gangliósidos GM2 en el lisosoma debido a mutaciones en los genes que codifican las subunidades de β-hexosaminidasas o la proteína activadora GM2. *Se han descrito tres gangliosidosis GM2: la enfermedad de Tay-Sachs, la enfermedad de Sandhoff y la variante AB.* La disfunción del SNC es la principal característica de los pacientes con gangliosidosis GM2 que incluye alteraciones del neurodesarrollo, neuroinflamación y apoptosis neuronal. Se han estudiado diferentes estrategias terapéuticas: el *trasplante de células madre hematopoyéticas, la terapia de reemplazo enzimático, la terapia de reducción de sustratos, las chaperonas farmacológicas y la terapia génica.* La barrera hematoencefálica representa un desafío para el desarrollo de agentes terapéuticos para estos trastornos. En este sentido, se han evaluado vías alternativas de administración (intratecal o intraventricular), así como el diseño de péptidos de fusión que permitan el transporte de proteínas desde los capilares cerebrales hasta el SNC (Leal y col., 2020).

La **enfermedad de Tay-Sachs** (gangliosidosis GM2) es causada por una alteración de la actividad de la β-N-acetilhexosaminidasa que se acumula a nivel lisososmal. La gangliosidosis GM2 fue una de las enfermedades lisosomales más graves y tempranas descritas. La neurodegeneración progresa rápidamente y causa muerte prematura en niños pequeños. No existe un tratamiento eficaz más allá de los cuidados paliativos y, si bien la base genética de la gangliosidosis GM2 está bien establecida, los eventos moleculares y celulares, desde las mutaciones que causan la enfermedad y el almacenamiento de glicoesfingolípidos hasta las manifestaciones de la enfermedad, aún no se han delineado por completo. Se han intentado varios enfoques terapéuticos: *el aumento enzimático, el trasplante de médula ósea y la terapia de reducción de sustratos* (Begoña Cachón-González y col., 2018).

Esta revisión resume múltiples estrategias de desarrollo de fármacos para la **enfermedad de Tay-Sachs,** incluida la terapia de reemplazo enzimático, la terapia con chaperonas farmacéuticas, la terapia de reducción de sustratos, la terapia génica y la terapia de reemplazo de células madre hematopoyéticas. Además, se analizó el uso de espectrometría de masas para realizar una detección de alto rendimiento de bibliotecas de compuestos. Esto permite el descubrimiento de compuestos que reducen GM2 y puede conducir a un mayor desarrollo de una terapia adecuada (Picache y col., 2022).

El objetivo fue mapear y estratificar el curso clínico de las **gangliosidosis GM2** en una cohorte multicéntrica de pacientes pediátricos y adultos. Los pacientes fueron estratificados según la edad de inicio y la edad de diagnóstico. En 21 pacientes con gangliosidosis GM2 (17 de **Tay-Sachs,** 2 con deficiencia del activador GM2, 2 con **enfermedad de Sandhoff).** Se discriminaron 2 grupos de enfermedades: un grupo de inicio temprano y diagnóstico temprano (tipo I; n= 8, que incluye deficiencia del activador y enfermedad de Sandhoff) y un cluster de inicio muy variable y largo intervalo hasta el diagnóstico (tipo II; n=13 pacientes). En el tipo I, el cuadro clínico dominaba la rápida aparición de estancamiento y regresión del desarrollo, espasticidad y convulsiones. Solo en este grupo se observaron manchas de color rojo cereza, reacciones de sobresalto y AST elevada. En el tipo II, los problemas de ataxia, debilidad muscular, disartria y síntomas psiquiátricos fueron síntomas específicos y frecuentes. Los signos oculares fueron comunes, incluida la parálisis supranuclear de la mirada vertical en el 30%. La afectación de los ganglios basales y la hiperintensidad peritrigonal en la RM se observó sólo en el tipo I, mientras que la atrofia infratentorial predominante (RM normal) fue característica en el tipo II. Estos tipos estaban, al menos en parte, asociados con ciertas variantes genéticas.

Se propuso una clasificación alternativa basada en la edad de inicio de la enfermedad y la dinámica, predicha por características clínicas y biomarcadores, en tipo I (un grupo de progresión rápida e inicio temprano) y tipo II (un grupo de progresión lenta e inicio variable). Se deben realizar estudios de diagnóstico específicos, incluida la gangliosidosis GM2, en pacientes con ataxia combinada más debilidad de la neurona motora inferior para identificar a los pacientes de tipo II (Kern y col., 2024).

9.7 Enfermedad de Niemann-Pick (fig. 9.39).

Fig. 9.39 Enfermedad de Niemann- PICK (Slideplayer).

- Presenta déficit de esfingomielinasa (tipos A y B).

- Se inicia a los 3-4 meses.

- Mutación en el cromosoma 11.

- Retraso psicomotor.

- Deterioro neurológico progresivo.

- Hepatoesplenomegalia.

- Tipo A: mancha rojo cereza (50%).

- Tipo B: sin mancha rojo cereza.

- Judíos de origen ashkenazi.

-- Deterioro neurológico progresivo.

- Inicio: a los 3-4 meses.

- Retraso psicomotor.

- Hepatoesplenomegalia.

Diagnóstico.

- Células espumosas en médula ósea.
- Genética: cromosoma 11.

Tratamiento.

No existe, pero se están probando nuevos protocolos.

La investigación biomédica tiene como objetivo comprender los mecanismos moleculares que causan enfermedades humanas y desarrollar terapias curativas. Hasta ahora, estos objetivos se han logrado para una pequeña fracción de enfermedades, siendo los factores limitantes la disponibilidad, validez y el uso de modelos experimentales. **Niemann-Pick tipo C (NPC)** es un excelente ejemplo de una enfermedad que carece de terapia curativa a pesar de avances sustanciales. Este trastorno raro, fatal y autosómico recesivo es causado por defectos en NPC1 o NPC2. Estas proteínas expresadas de forma ubicua ayudan a que el colesterol salga del sistema endosomal-lisosomal. La disfunción de cualquiera de ellos provoca una acumulación aberrante de lípidos y los pacientes presentan una amplia variedad de inicio de la enfermedad, síntomas neuroviscerales y duración de la vida. Se han descrito aspectos generales de los modelos experimentales y el desarrollo de terapias relacionadas con NPC, brindando una perspectiva sobre temas futuros (Pallottini y Pfrieger, 2020).

La **enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC)** es un trastorno de almacenamiento lisosomal autosómico recesivo poco frecuente. Para combatir la neurodegeneración progresiva es necesario introducir un tratamiento modificador de la enfermedad en una etapa temprana. El único tratamiento modificador de la enfermedad aprobado es un tratamiento de reducción de sustratos: **miglustat.** Dada su eficacia limitada, se están desarrollando nuevos compuestos, incluida la **terapia génica** (Bremova-Ertl y Schneider, 2023).

La **enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC)** es una enfermedad lisosomal neurodegenerativa autosómica recesiva poco frecuente caracterizada por múltiples síntomas como ataxia cerebelosa progresiva y deterioro cognitivo. El **aminoácido modificado N-acetil-leucina** se ha asociado con efectos modificadores de la enfermedad sintomáticos y neuroprotectores positivos en un ensayo clínico de fase IIb multinacional, ciego para evaluadores. Aquí, se describe un estudio de fase III multinacional, cruzado, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con pacientes que presentan un diagnóstico genéticamente confirmado de NPC de 4 años o más (Campos y col., 2023).

El oligosacárido cíclico **2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPBCD)** es un tratamiento eficaz para la NPC. Para demostrar la eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento con **HPBCD intratecal** para NPC, en este documento informamos sobre cinco pacientes con NPC tratados con IT-HPBCD durante 4 a 11 años. El tratamiento a largo plazo con **IT-HPBCD** puede suprimir el deterioro neurológico en pacientes con NPC. Sin embargo, el resultado del tratamiento depende del estado neurológico en el momento del diagnóstico y la progresión de la enfermedad no se inhibe por completo. Es necesario realizar pruebas de detección en recién nacidos para detectarla más tempranamente. Además, se necesita una mayor optimización del protocolo de tratamiento (Muneaki Matsuo y col., 2024).

9.8 Enfermedad de Gaucher (fig. 9.40).

Presenta depósito de **glucosilceramida (glucocerebrósido)** en el sistema retículo-endotelial. Afectación neurológica variable según tipo. La forma juvenil se asocia a deterioro neurológico tardío. Mutación en el cromosoma 1.

Fig. 9.40 Enfermedad de Gaucher (Slideplayer).

Clínica (fig. 9.41).

Fig. 9.41 Enfermedad de Gaucher (Slideplayer).

- Deficiencia de beta- glucocerebrósido-hidroxilasa.
- Esplenomegalia.
- Hiperesplenismo.
- Médula ósea insuficiente.
- Pancitopenia.

- Hepatomegalia moderada.

- Huesos largos: deformidad en Erlenmeyer.

Diagnóstico (fig. 9.42).

- Clínica: esplenomegalia, anemia leve.

- Aspiración de médula ósea.

- Genética: cromosoma 1.

Fig. 9.42 Enfermedad de Gaucher: diagnóstico (Slideplayer).

Tratamiento: reposición enzimática: ceredasa **(fig. 9.43).**

Fig. 9.43 Enfermedad de Gaucher: tratamiento (Slideplayer).

En 2009, el **ambroxol** fue identificado como un potenciador de la estabilidad y la actividad residual de varias variantes de glucocerebrosidasa mal plegadas. Se evaluaron los resultados hematológicos y viscerales, los cambios en los biomarcadores y la seguridad del tratamiento con ambroxol para pacientes con **enfermedad de Gaucher (EG)** sin tratamiento específico para la enfermedad. Una dosis creciente de ambroxol oral (dosis media 12,7 mg/kg/d). Los pacientes

con EG que recibieron ambroxol fueron seguidos en un centro de metabolismo genético. Se midieron los biomarcadores de la actividad de la quitotriosidasa y el nivel de glucosilesfingosina, los volúmenes del hígado y el bazo y los parámetros hematológicos al inicio del estudio y en varios momentos durante el tratamiento con ambroxol. Un total de 28 pacientes (edad media, 16,9 años; 15 pacientes varones [53,6%]) recibieron **ambroxol** durante una duración media de 2,6 años. En esta serie de casos de reutilización de ambroxol entre pacientes con EG, el tratamiento a largo plazo con ambroxol fue seguro y se asoció con la mejoría del paciente. Las mejoras en los parámetros hematológicos, los volúmenes viscerales y los biomarcadores plasmáticos fueron mayores entre los pacientes con síntomas relativamente leves de EG y los pacientes que recibieron tratamiento inicial a edades más tempranas (Zhan y col., 2023).

9.9 Leucodistrofia metacromática (figs. 9.44 a 9.46).

Presenta déficit de **arilsulfatasa A** que determina depósito de sulfatos en los lisosomas de las células de la sustancia blanca provocando desmielinización. Es autosómica recesiva con mutación en el cromosoma 22, gen ARS-A. Formas: infantil, juvenil y del adulto.

Fig. 9.44 Leucodistrofia metacromática (Slideplayer).

Se identificaron 189 mutaciones del gen ARS-A del cromosoma 22 **(fig. 9.45)**.

Hay sustitución en el aa31, 3 deleciones y 3 mutaciones en el sitio de unión del receptor con el donante.

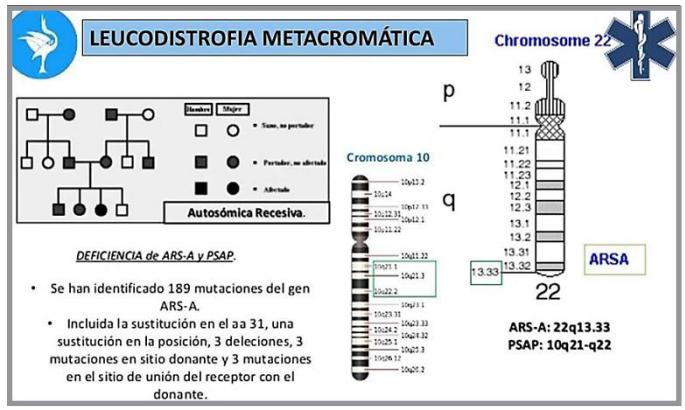


Fig. 9.45 Leucodistrofia metacromática (Slideplayer).

Los sulfatos no degradados se depositan en la sustancia blanca = desmielinización. Se reduce el número de oligodendroglías. No se afectan las vísceras ni la médula ósea.

Fig. 9.46 Leucodistrofia metacromática (Slideplayer).

Clínica.

- Forma infantil:

- Grave y frecuente.

- Irritabilidad.

- Incapacidad para andar.

- Hiperextensión de rodillas.

- Convulsiones mioclónicas.

- Atrofia óptica.

- Tetraparesia espástica.

Forma juvenil:

- Ataxia.

- Curso lento.

- Aparece a los 20 años.

Del adulto:

- Tardía.

Diagnóstico (fig. 9.47).

- Clínica.

- Biopsia del nervio safeno externo: depósitos metacromáticos.

- Orina: excreción de sulfatos.

- EMG: descenso de la conducción nerviosa.

- TAC.

- RM: alteración de la sustancia blanca.

- Estudio enzimático: leucocitos y fibroblastos cutáneos.

- Genética: cromosoma 22.

Fig. 9.47 Leucodistrofia metacromática: diagnóstico (Slideplayer).

Tratamiento (fig. 9.48).

No existe. El trasplante de médula ósea no mejora el deterioro neurológico.

Fig. 9.48 Leucodistrofia metacromática: tratamiento (Slideplayer).

La **leucodistrofia metacromática** es una enfermedad autosómica recesiva poco común causada por la *deficiencia de la enzima lisosomal arilsulfatasa A,* que provoca una desmielinización progresiva con manifestaciones neurológicas posteriores. Entre sus formas de manifestación, la que se presenta en la infancia tardía tiene el peor pronóstico. La resonancia magnética juega un papel importante en la caracterización de anomalías subyacentes, lo que permite descartar otras condiciones clínicas y aproximar un diagnóstico que luego es confirmado por los estudios moleculares correspondientes. Dado el conocimiento limitado de la afección, sumado a un curso clínico generalmente fatal, una identificación temprana y precisa es fundamental para iniciar manejo paliativo y consejo genético. Se presenta una paciente femenina de 24 meses con antecedentes de retraso psicomotor y hallazgos imagenológicos compatibles con leucodistrofia. Los estudios enzimáticos y moleculares confirmaron el diagnóstico de leucodistrofia metacromática infantil tardía (Álvarez Pabón y col., 2019).

9.10 Adrenoleucodistrofia (figs. 9.49-9.50).

Existe lesión en la sustancia blanca y en las glándulas suprarrenales. Se acumulan ácidos grasos de cadena larga en los peroxisomas. Produce atrofia suprarrenal y desmielinización cerebral difusa. Enfermedad ligada al cromosoma X, gen ABCD1 en Xq28 que codifica la proteína ALDp (transportadora peroxisomal). Es autonómica recesiva.

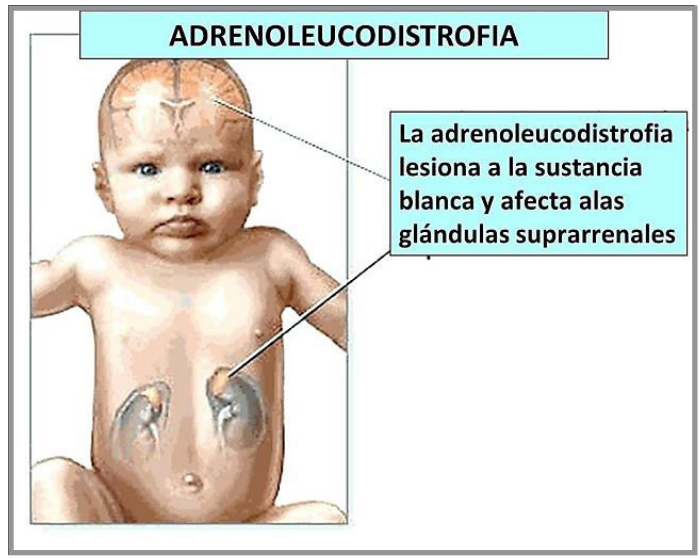


Fig. 9.49 Adrenoleucodistrofia (Slideplayer).

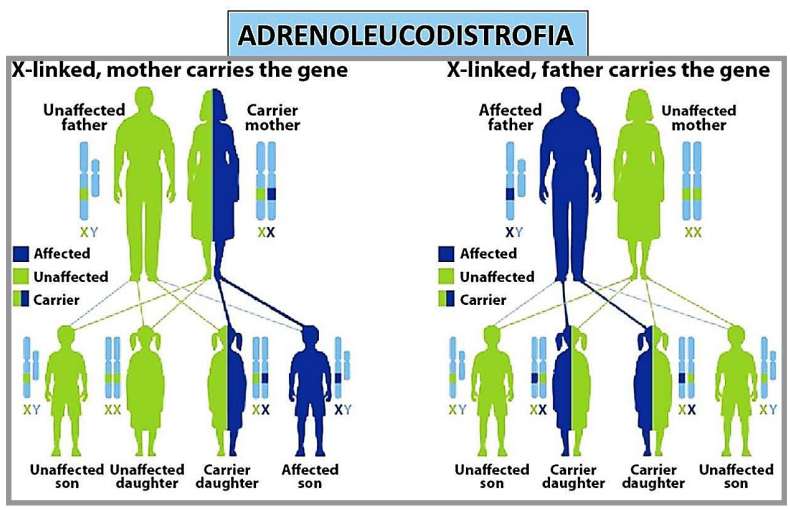


Fig. 9.50 Adrenoleucodistrofia (Slideplayer).

Clínica (figs. 9.51-9.52).

- Neonatal:

- Hipotonía progresiva.

- Demencia.

- Muerte precoz.

- Infantil:

- Espasticidad.

- Insuficiencia suprarrenal**.**

- **Adulto**:

- Polineuropatía.

- Afecta cordones posteriores y laterales.

- Adisson.

Fig. 9.51 Adrenoleucodistrofia (Slideplayer).

CEREBRAL INFANTIL	<10 AÑOS DESMIELINIZACION-INFLAMACION COMPORTAMIENTO, COLE DEMENCIACION DETERIORO RAPIDO (2-4 AÑOS)
CEREBRAL ADOLESCENTE	2ª DECADA
CEREBRAL ADULTO	3ª DECADA
ADRENOMIELONEUROPATIA (AMN)	3ª DECADA POLINEUROPATIA CORDONES LATERALES-POSTERIORES PROGRESION LENTA
ADDISON	CUALQUIER EDAD NO AFECTACION NEUROLOGICA
PRESINTOMATICOS	ALTERACIONES BQ SIN CLINICA
HETEROCIGOTAS SINTOMATICAS	AMN MAS LEVE Y MAS TARDE 50%

Fig. 9.52 Adrenoleucodistrofia (Slideplayer).

Diagnóstico (figs. 9.53-9.54).

- Clínica.

- Elevación de ácidos grasos de cadena larga.

- RM.

- Estudio genético: cromosoma X, gen ABCD1.

Fig. 9.53 Adrenoleucodistrofia: diagnóstico (Slideplayer).

Fig. 9.54 Adrenoleucodistrofia: diagnóstico (Slideplayer).

Tratamiento (figs. 9.55 a 9.58).

Fig. 9.55 Adrenoleucodistrofia: tratamiento (Slideplayer).

- Dietético: restricción de AGCML, GTO/GTE.
- Estatinas.
- Cortisol.
- Inmunosupresores.
- Trasplante de médula ósea.
- Terapia génica.

Fig. 9.56 Adrenoleucodistrofia: tratamiento (Slideplayer).

Fig. 9.57 Adrenoleucodistrofia: trasplante de médula ósea (Slideplayer).

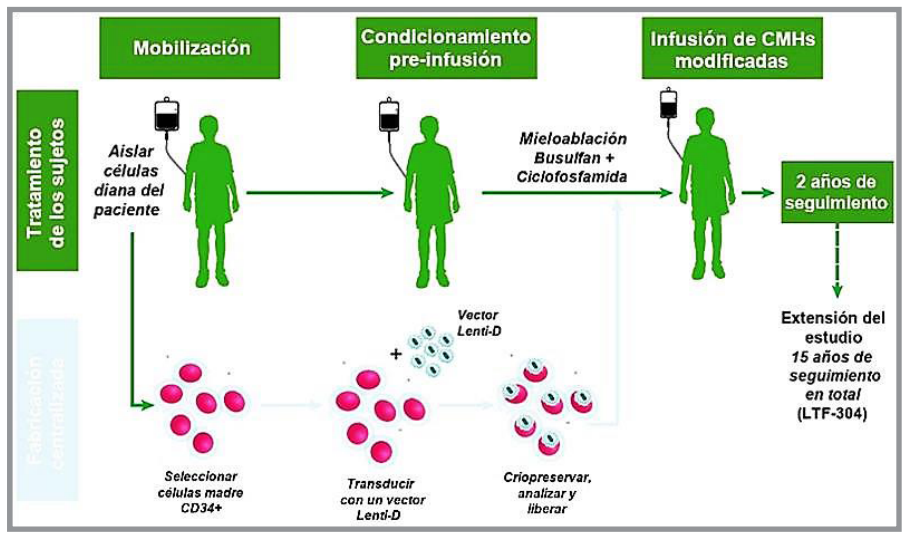


Fig. 9.58 Adrenoleucodistrofia: terapia génica (Adrenoleucodistrophy Info).

La **adrenoleucodistrofia** es un trastorno determinado genéticamente que se hereda como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X debido a la oxidación peroxisomal defectuosa de los ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA). Se caracteriza por desmielinización del sistema nervioso central e insuficiencia suprarrenal. Aunque los estudios sobre las bases moleculares de la enfermedad están en curso, el papel de los VLCFA en la desmielinización aún no está claro. Se reportan los conocimientos más recientes sobre genética, patogénesis y tratamiento de este trastorno. Se analizaron el *trasplante de médula ósea* y el *tratamiento dietético a base de una mezcla de trioleato de gliceroilo y trierucato de gliceroilo.* Aunque este tratamiento dietético proporciona la normalización de los VLCFA plasmáticos, no se ha demostrado ninguna modificación

significativa del curso natural de la enfermedad. En lo que respecta al trasplante de médula ósea, una selección más precisa de pacientes y donantes ha dado resultados favorables, pero se deben respetar algunos criterios estrictos (Di Biase y col., 1999).

La **adrenoleucodistrofia** ligada al cromosoma X (ALD-X) es un trastorno peroxisomal que afecta particularmente al tejido nervioso y a la corteza suprarrenal. La adrenomieloneuropatía (AMN) es el fenotipo más frecuente, aunque la insuficiencia suprarrenal suele ser la primera manifestación en pacientes masculinos. Se describieron las características clínicas y bioquímicas, junto con el curso clínico de los pacientes con ALD-X, centrándonos particularmente en la disfunción endocrina. Se trata de un estudio retrospectivo de 10 pacientes varones con ALD-X seguidos en el Servicio de Endocrinología. Se analizaron datos epidemiológicos, evolución fenotípica, hallazgos endocrinos y neurológicos y antecedentes familiares. Todos los pacientes presentaron insuficiencia suprarrenal, 4 de ellos en la edad adulta, con una edad media de 19,6±17,1 años (6-64 años). Seis pacientes tenían deficiencia de mineralocorticoides. En el momento del diagnóstico, 8 pacientes tenían fenotipo exclusivo de Addison y 2 fenotipos AMN. La presentación de X-ALD varió ampliamente: 40% de los pacientes presentaron insuficiencia suprarrenal en la edad adulta, el 60% tuvo deficiencia de mineralocorticoides y el inicio y progresión de las manifestaciones neurológicas no mostraron patrón. Sin embargo, en algunas familias se encontraron algunas similitudes en el curso clínico. Nuestros hallazgos refuerzan la necesidad de realizar pruebas de detección de X-ALD a cualquier edad cuando se aborda la insuficiencia suprarrenal y la importancia de un enfoque multidisciplinario entre endocrinólogos y neurólogos (Matos y col., 2023).

Referencias

Síndrome de Wernicke-Korsakoff.

- Mateos Díaz AM et al. Síndrome de Wernicke-Korsakoff y otras enfermedades asociadas a la deficiencia de tiamina. Clínica Médica (Barc) 158(9):431-436, 2022.

- Flotte TR et al. Terapia génica AAV para la enfermedad de Tay-Sachs. Nat Med 28(2):251-259, 2022.

Gangliosidosis GM1.

- Raluca Nicoli E et al. Gangliosidosis GM1: una mini revisión. Front Genet 12: 734878, 2021.

Gangliosidosis GM2: enfermedad de Tay-Sachs.

- Leal AF et al. Gangliosidosis GM2: características clínicas, aspectos fisiopatológicos y terapias actuales. Int J Mol Ciencia 21(17):6213, 2020.

- Begoña Cachón-González M et al. Genética y terapias para la gangliosidosis GM2. Curr Gene Ther 18(2):68-89, 2018.

- Picache JA et al. Estrategias terapéuticas para la enfermedad de Tay-Sachs. Front Farmacol 13: 906647, 2022.

- Kern J et al. Características clínicas, de imagen, genéticas y del curso de la enfermedad en pacientes con gangliosidosis GM2: más allá de la edad de inicio. Neurología 102(1):e207898, 2024.

Enfermedad de Niemann-Pick.

- Pallottini V, Pfrieger F. Comprensión y tratamiento de la enfermedad de Niemann-Pick tipo C: los modelos importan. Int J Mol Ciencia 21(23):8979, 2020.

- Bremova-Ertl T., Schneider S. Avances actuales en la terapia para la enfermedad de Niemann-Pick: avances y dificultades. Opin Exp Farm 24(11):1229-1247, 2023.

- Campos T et al. N-acetil-L-leucina para Niemann-Pick tipo C: un estudio cruzado, multinacional, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Ensayos 24(1):361, 2023.

- Muneaki Matsuo et al. Eficacia a largo plazo de la ciclodextrina intratecal en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C. Desarrollo cerebral S0387-7604(24)00041-X, 2024.

Enfermedad de Gaucher.

- Zhan X et al. Uso de ambroxol como terapia para la enfermedad de Gaucher. JAMA 6(6):e2319364, 2023.

Leucodistrofia metacromática.

- Álvarez Pabón Y et al. Leucodistrofia metacromática infantil tardía: reporte de caso. Pediatr Arco Argenta 117(1):e52-e55, 2019.

Adrenoleucodistrofia.

- Di Biase A et al. Adrenoleucodistrofia: genética, fenotipos, patogénesis y tratamiento. Ann Ist Super Sanita 35(2):185-92, 1999.

- Posada Bustos S et al. Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X: un caso de presentación cerebral aguda infantil. Pediatra Andes 92(4):602-608, 2021.

- Matos T et al. Curso clínico y disfunción endocrina en la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X: una serie de casos. Endocrinol Diabetes Nutr (Ed. Inglesa) 70(6):421-428, 2023.

Mielosis funicular.

- Zyrina GV, Vorob'ev SA. Síntomas clínicos y funcionales de mielosis funicular y gastritis crónica en pacientes con anemia por deficiencia de B12. Klin Med (Mosk) 91(5):53-5, 2013.

- Tomczyk A et al. Cuadro neurológico e índices diagnósticos seleccionados del síndrome de malabsorción de vitamina B12. Wiad Lek 54(5-6):305-10, 2001.

Enfermedad de Wilson.

- Valera AL et al. Enfermedad de Wilson: descripción general. Clínica Médica (Barc) 160 (6): 261-267, 2023.

CAPÍTULO 10

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS NEOPLÁSICAS

10.1 Tumores intracraneales. Consideraciones generales. Clasificación.

Los **tumores intracraneales** más frecuentes en el adulto son los *metastásicos.* Entre los tumores cerebrales primarios, se destacan los *gliomas.* Las neoplasias intracraneales son, después de las leucemias, los procesos malignos más frecuentes en la edad infantil. El mayor porcentaje lo constituyen los *gliomas (astrocitomas),* seguidos por el *meduloblastoma* y el *craneofaringioma,* siendo excepcionales las metástasis.

- Tumores más frecuentes en la infancia: tumores hematológicos, astrocitoma pilocítico, meduloblastoma

- Tumores más frecuentes en adultos: metástasis.

- Tumor primario más frecuente: glioblastoma (astrocitoma grado IV/glioma)

- Tumor primario cerebeloso más frecuente: hemangioblastoma.

- Tumor benigno más frecuente: meningioma.

- Tumores supratentoriales: gliomas (33%), meningiomas (20%), tumores pituitarios (5%).

- Tumores infratentoriales: metástasis, neurinoma acústico.

- Tumores supra-infratentoriales en niños: distribución homogénea.

Clínica.

- Cefalea.

- Focalidad neurológica.

- Crisis focal epiléptica. Epileptógenos: oligodendroglioma, gangliocitoma y metástasis.

- Hidrocefalia.

- Cambios conductuales.

10.1 Clasificación (fig. 10.1).

Fig. 10.1 Clasificación (slideplayer).

10.2 Gliomas (derivan de las células gliales).

Son los tumores primarios del SNC más predominantes (70%), en especial los tumores astrocitarios más agresivos (glioblastoma multiforme). Los gliomas pueden ser focales o difusos. Expresan proteína gliofibrilar ácida (GFAP).

Epidemiología.

Incidencia: 7-10/100.000. Tasa de mortalidad: 3.8-5.4/100.000.

Clasificación: tumores del tejido glial, de las meninges, de células germinales, de la región selar, otros **(figs. 10.2-10.3).**

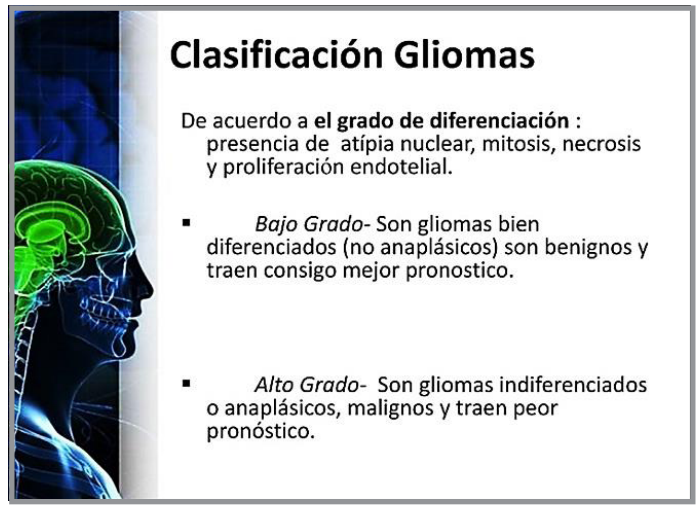


Fig. 10.2 Clasificación de gliomas (slideplayer).

Fig. 10.3 Clasificación de gliomas (slideplayer).

10.2.1 Astrocitomas (deriva de astrocitos) (figs. 10.4 a 10.9).

Se caracterizan por el carácter infiltrante local y capacidad de dispersión hacia lugares distantes. Tienen la capacidad de degenerar hacia formas más malignas con el paso del tiempo.

Fig. 10.4 Astrocitomas (slideplayer).

Según la OMS, existen tres tipos de astrocitomas difusos: bajo grado, anaplásico, anaplásico que se asignan grados según: atipía, mitosis, proliferación endotelial y necrosis.

1. Astrocitomas difusos:

a. Astrocitoma (bajo grado o grado II): se ve en niños y adultos jóvenes. En la RM, no capta contraste o, si lo hacen, es en forma débil. El tratamiento consiste en cirugía y radioterapia, si bien, en algunas ocasiones, solamente se adopta una actitud expectante de seguimiento, sobre todo si afecta a áreas elocuentes. La quimioterapia se reserva para las recurrencias. La mediana de supervivencia se sitúa en 5-10 años.

b. Astrocitoma anaplásico (tumores grado III): la incidencia máxima se sitúa en torno a los 40 años. En la RM no suelen captar contraste. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia. La mediana de supervivencia se sitúa entre 2,5 y 3 años.

c. Glioblastoma multiforme (tumores grado IV): son los tumores primarios más frecuentes en los adultos. La edad media de presentación se sitúa en torno a los 50 años. De manera característica, muestra *realce en anillo* tras la administración de contraste.

2. Astrocitoma localizado: está relativamente circunscrito y tiene una mínima capacidad de diseminación. Suele ser más común en niños y en jóvenes adultos. En esta categoría se incluyen:

3. Astrocitoma pilocítico (grado I de la OMS): constituye la neoplasia cerebral más frecuente en niños y jóvenes (incidencia máxima en la segunda década). Las *fibras de Rosenthal* constituyen un dato anatomopatológico característico. Se localizan sobre todo a nivel de los hemisferios cerebelosos, y en la RM se muestran con imagen bien delimitada, hipodensa, con contenido quístico y pueden captar contraste. La extirpación quirúrgica total de este tumor consigue curar a este tipo de pacientes, sin necesidad de más terapias complementarias. El pronóstico es excelente en casos en los que se consigue la resección completa del tumor.

4. Astrocitoma gigantocelular subependimario (grado I de la OMS): tumor que se asocia a la esclerosis tuberosa. Se localiza a nivel de las paredes de los ventrículos laterales.

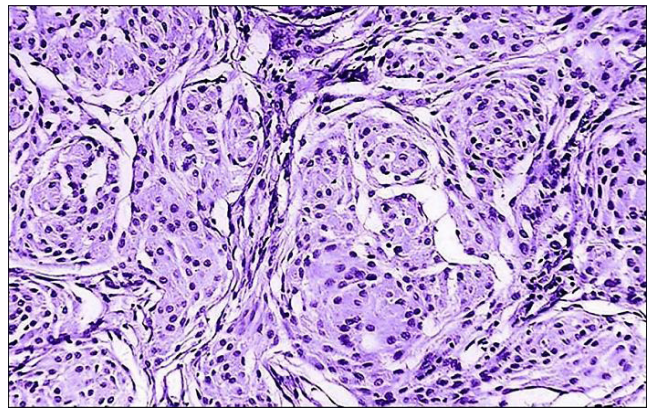


Fig. 10.5 Astrocitoma (slideplayer).

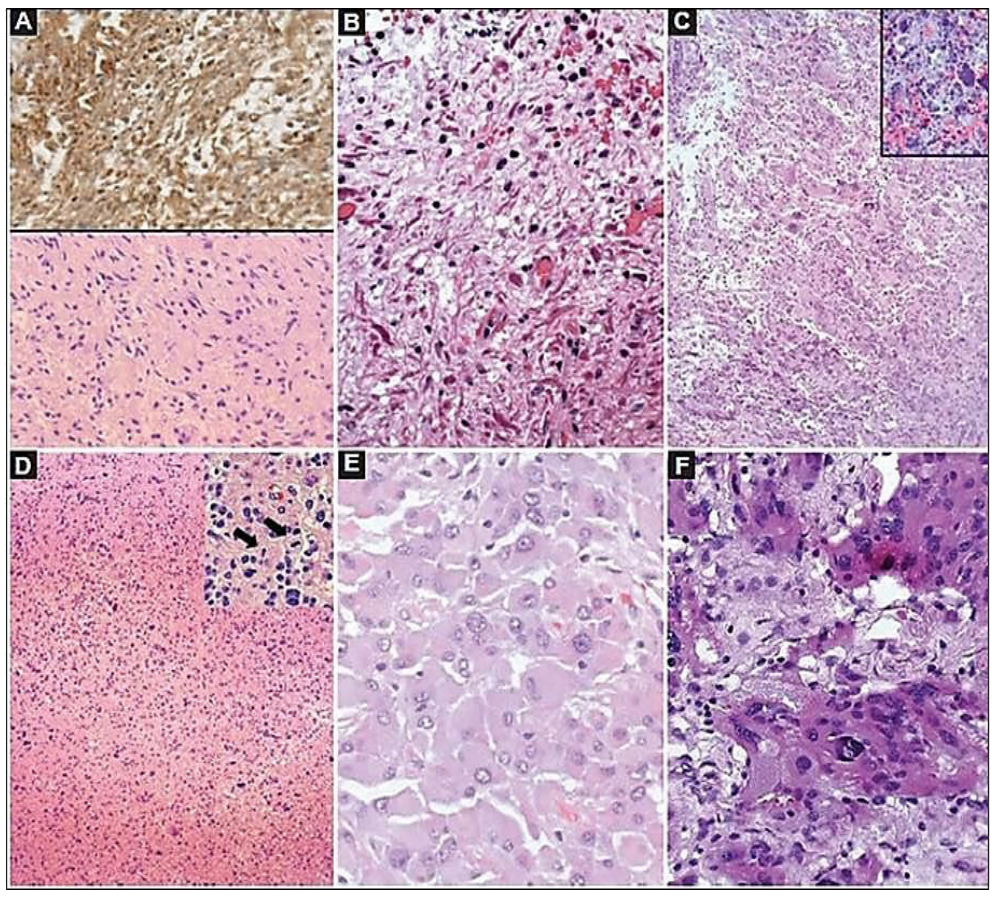


Fig. 10.6 Astrocitomas (slideplayer).

A: *Astrocitoma difuso:* IHQ: IDH-1 (isocitrato deshidrogenasa 1) positiva y HE.

B: *Astrocitoma pilocítico:* fibras de Rosenthal y cuerpos granulares.

C: *Glioblastoma,* HE, con pleomorfismo nuclear evidente.

D: *Astrocitoma anaplásico* con pleomorfismo nuclear y figuras de mitosis señalado con flechas.

E: *Astrocitoma subependimario de células gigantes*, HE.

F: *Xantoastrocitoma pleomórfico,* HE.

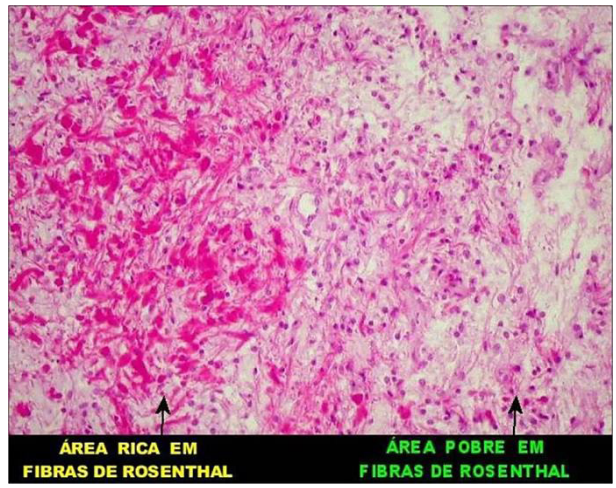


Fig. 10.7 Astrocitoma pilocítico (slideplayer).

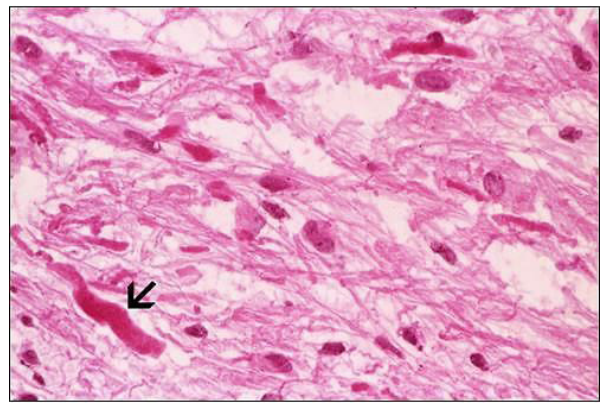


Fig. 10.8 Astrocitoma pilocítico (slideplayer).

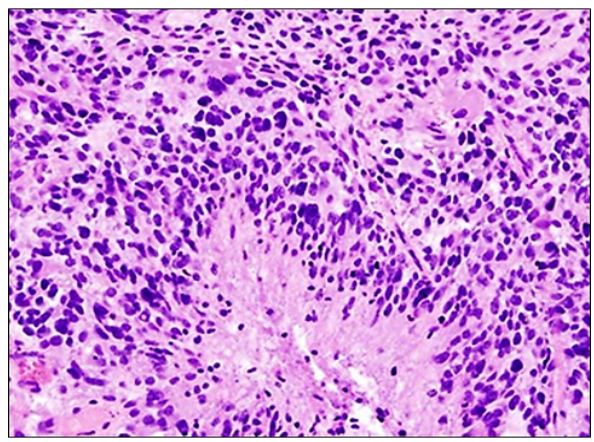


Fig. 10.9 Glioblastoma multiforme (slideplayer).

Clínica.

- Cefalea.
- Déficit neurológico (compresión, infiltración).
- Convulsiones.
- Cambios conductuales.
- Náuseas, vómitos.
- Ataxia, dismetría.

Diagnóstico (figs. 10.10-10.11).

- TC.
- RM.
- Angiografía.
- Biopsia.

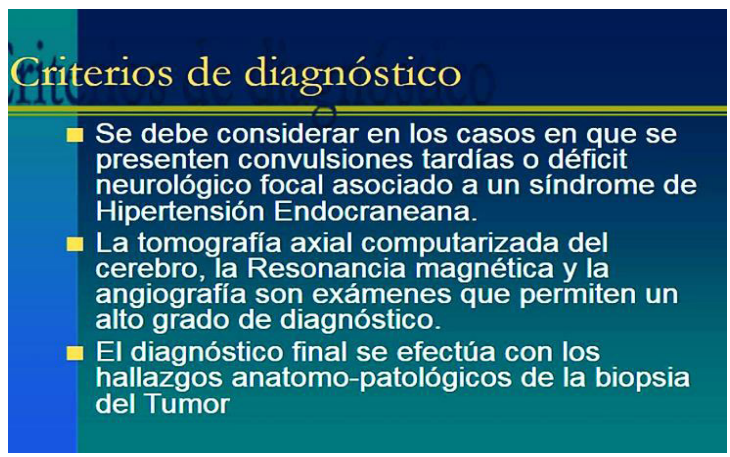


Fig. 10.10 Diagnóstico (slideplayer).

Fig. 10.11 Diagnóstico: RM (slideplayer).

Tratamiento.

- **Quirúrgico.**

- **Radioterapia.**

- **Quimioterapia:** marcadores moleculares de quimiosensibilidad: MGMT en glioblastomas y deleción 1p19q en oligodendrogliomas y gliomas mixtos. Los astrocitomas son en general quimiorresistentes. Radioresistencia: inactivación del gen TP53; deleción combinada 1p/19q: respuesta al tratamiento con procarbacina, ciclofosfamida y vincristina.

- **Anticuerpos monoclonales:** inhibidores de la proliferación celular.

Clasificación molecular de los astrocitomas: los astrocitomas presentan mutaciones puntuales y cambios epigenéticos (hipermetilación).

- **Hereditarios:** 5%: se asocian a neurofibromatosis.

- **Marcadores de proliferación celular:** IHQ: antígeno Ki-67. En los grados II y III hay índice de proliferación mayor de 5%.

- **Determinación de ploidía:** en los astrocitomas de bajo grado tiene valor pronóstico. La aneuploidía está ligada a inestabilidad genómica y mutación del gen TP53.

- **Astrocitomas grado IV (glioblastomas) (5%):** detección de inactivación de genes supresores y activación de oncogenes en células neoplásicas: mutación del gen TP53, deleción del cromosoma 17p, amplificación del cromosoma 7, deleción del cromosoma 10, mutación del gen PTEN, deleción de los genes DCC, EGFR y VEGF.

- **Glioblastoma primario:** amplificación de los genes EGFR y MDM2, mutación del gen PTEN, y deleción homocigota del gen P16/CDKN2A.

- **Glioblastoma secundario:** mutación del gen TP53/LOH 17p

- **Astrocitomas de bajo grado:** aneuploides, no proliferativos y con gen TP53 mutado.

10.2.2 Oligodendrogliomas (derivan de oligodendrocitos) (fig. 10.12).

Son frecuentes en la quinta década a nivel de los lóbulos frontal y temporal. Representan menos del 10% de todos los gliomas. Su característica microscópica más llamativa es la existencia de células redondeadas que contienen núcleos hipercromáticos y citoplasmas de escasa apetencia tintorial: *con aspecto de huevo frito.* Son frecuentes los quistes, las calcificaciones y las hemorragias espontáneas. Es típico que debute con crisis epilépticas, siendo el tumor cerebral primario más epileptógeno. La TC evidencia una lesión hipodensa con áreas quísticas y de calcificación, que no suelen captar contraste. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica asociada a quimioterapia. En los oligodendrogliomas anaplásicos, se puede asociar radioterapia. La pérdida de los brazos cromosómicos 1p y 19q se relaciona con una mejor respuesta a la quimioterapia y a una mayor supervivencia. Existen tumores que son una mezcla de astrocitomas y oligodendrogliomas, constituyendo los oligoastrocitomas. Son quimiosensibles pero no se curan con quimioterapia.

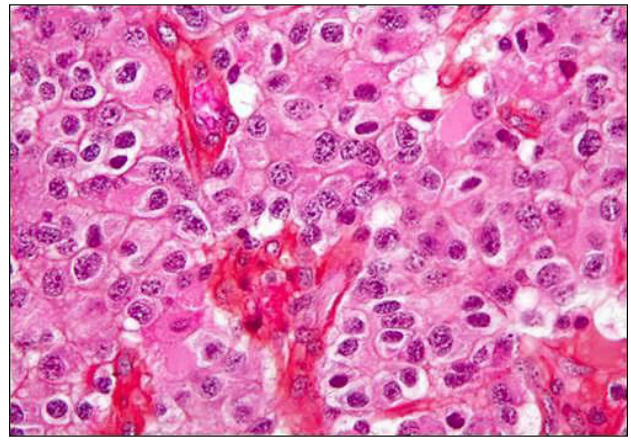


Fig. 10.12 Oligodendroglioma (slideplayer).

Células con citoplasma claro y núcleos redondos centrales: imagen en huevo frito.

10.2.3 Ependimomas.

Por lo general son benignos. A nivel intracraneal, representan un 5-6% de los gliomas, y crecen en el suelo del cuarto ventrículo, produciendo hidrocefalia. Afectan generalmente a niños. Si se presentan a nivel espinal, tienen mejor pronóstico. La columna cervical constituye el segmento donde se encuentra este tumor con mayor frecuencia. A nivel del *filum terminale,* se localizan de forma específica un subtipo de ependimoma, que es la variante mixopapilar. Se clasifican en *ependimomas: tanicítico, mixopapilar y anaplásico.* Su característica histológica más típica son las *rosetas.* El tratamiento de elección es la cirugía asociada a radioterapia. Puede presentar siembras a través del LCR, en cuyo caso se hace radioterapia.

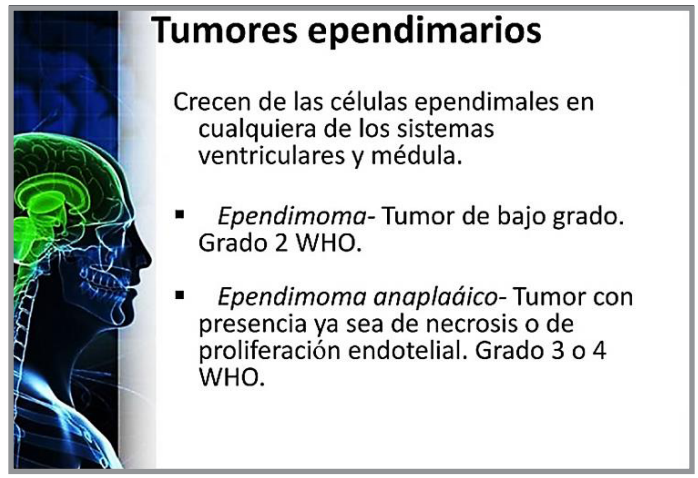


Fig. 10.13 Tumores ependimarios (slidesahare).

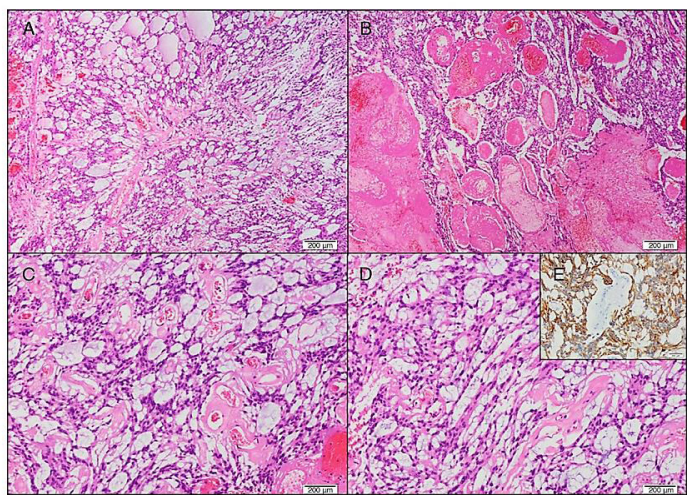


Fig. 10.14 Ependimoma tanicítico (Elsevier).

A-B. Neoplasia con notable componente vascular, en ocasiones con signos de trombosis y áreas mixoides de disposición intercelular. **C-D.** Células dispuestas en fascículos, mostrando núcleos redondos u ovales, sin evidencia de figuras de mitosis y con cierta tendencia a disponerse alrededor de algunos vasos sanguíneos formando seudorosetas perivasculares pobremente delineadas. **E.** PGFA+, AEM+ y Ki-67 menor del 1%.

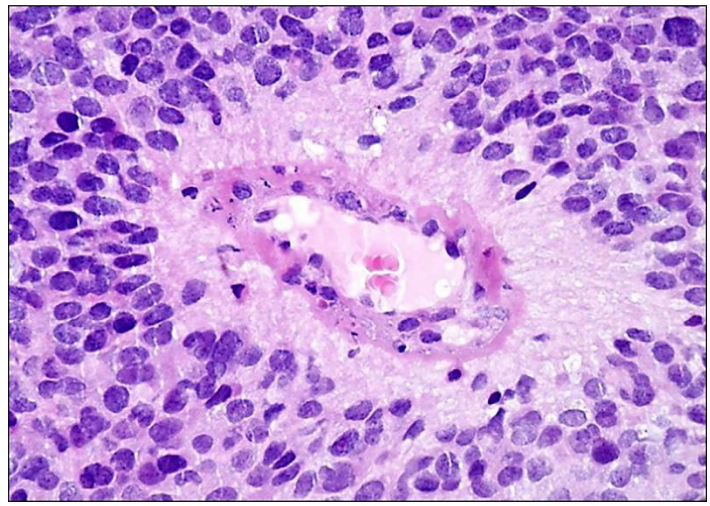


Fig. 10.15 Ependimoma anaplásico.

Células neoplásicas anaplásicas dispuestas alrededor de un vaso formando una seudoroseta.

10.3 Meduloblastoma (figs. 10.16).

Es un tumor embrionario. Es el tumor encefálico más frecuente en niños menores de 5 años. Se trata de una neoplasia intracraneal maligna. En la histología se ven las *rosetas de HomerWright,* aunque no son patognomónicas porque pueden aparecer en el resto de tumores embrionarios. En un tercio de los casos se ha demostrado una *pérdida de material genético a nivel del brazo corto del cromosoma 17.* Se ha asociado a enfermedades hereditarias, como el síndrome del carcinoma basocelular nevoide (síndrome de Gorlin) y el síndrome de Turcot (poliposis colónica y tumor cerebral). Se origina en el techo del cuarto ventrículo. Suele manifestarse como un tumor sólido de la fosa posterior, que capta contraste, habitualmente localizado en la línea media a nivel del vermis cerebeloso y techo del cuarto ventrículo, por lo que debuta con síntomas de hipertensión intracraneal por hidrocefalia obstructiva y signos de disfunción cerebelosa (ataxia de tronco). En adultos, se localiza con frecuencia a nivel hemisférico. El tratamiento de elección es la cirugía, seguida de radioterapia craneoespinal y quimioterapia.

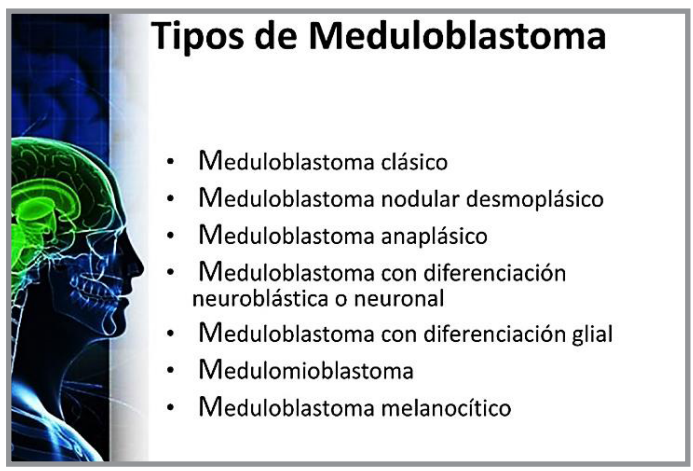


Fig. 10.16 Tipos de meduloblastoma (Slideshare).

Clínica (fig. 10.17).

- Niños: aumento perímetro cefálico, pérdida de peso.

- Adultos: cefalea, vómitos, ataxia.

Fig. 10.17 Clínica (Slideshare).

Diagnóstico (fig. 10.18-10.21).

- Historia clínica.

- TAC.

- RM.

- Biopsia.

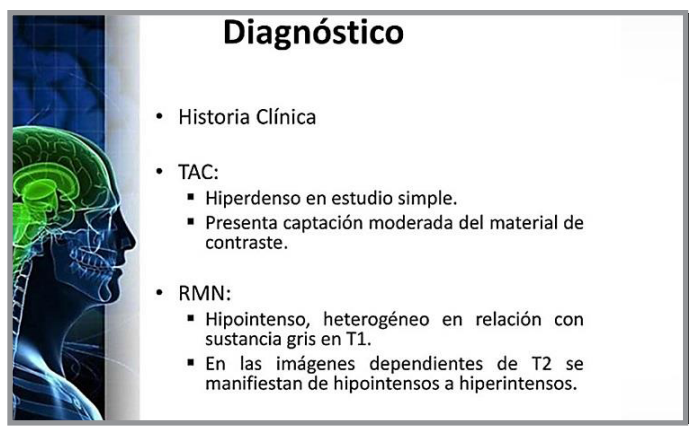


Fig. 10.18 Diagnóstico: TAC-RM (Slideshare).

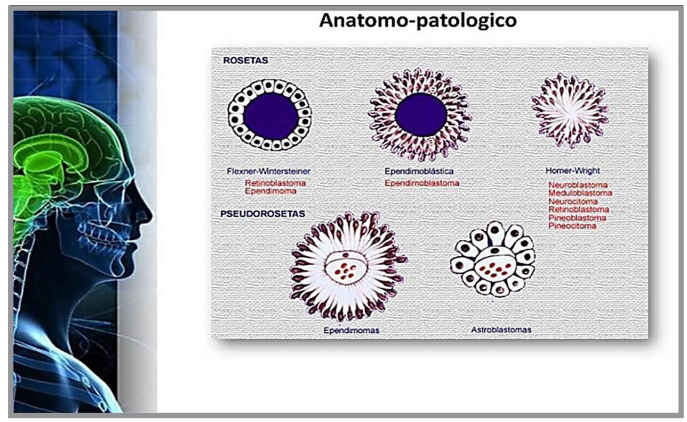


Fig. 10.19 Diagnóstico anatomo-patológico (Slideshare).

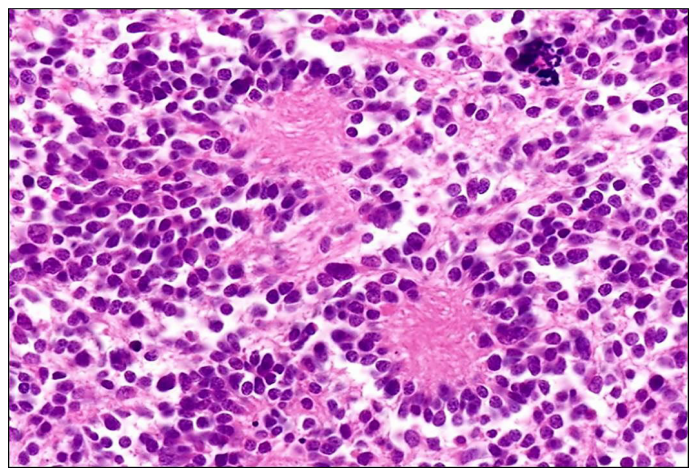


Fig. 10.20 Meduloblastoma (Webpathology.com).

Rosetas de Home Wrigth: células neoplásicas dispuestas alrededor de un área central clara llena de procesos neurofibrilares.

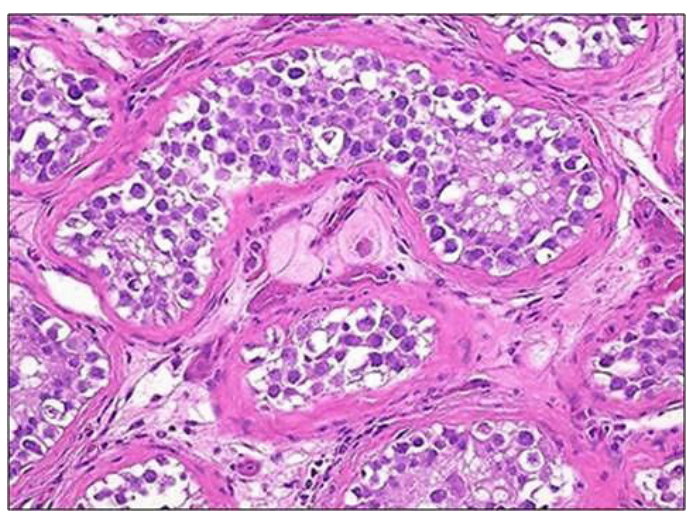


Fig. 10.21 Meduloblastoma (Femexer).

Tratamiento: quirúrgico **(fig. 10.22).**

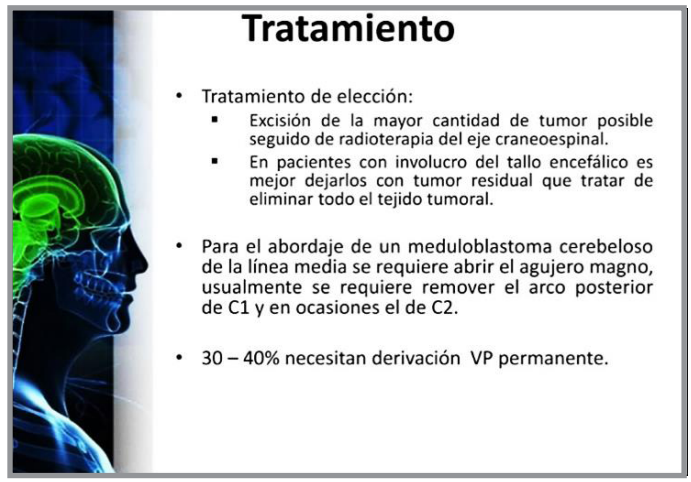


Fig. 10.22 Tratamiento (Slideshare).

10.5 Tumores de la región pineal.

Son más frecuentes en niños. Habitualmente producen hidrocefalia por estenosis del acueducto de Silvio y dan clínica de HTIC. El **germinoma** es el tipo histológico más frecuente de la región pineal. Puede presentar una elevación moderada de α-fetoproteína (α-FP), fosfatasa alcalina placentaria o gonadotropina coriónica (hCG). Cuando son positivos, su determinación seriada permite evaluar la respuesta al tratamiento y diagnosticar precozmente las recidivas. Es muy radiosensible y puede tratarse con radioterapia. El resto requiere cirugía. El pronóstico es mucho mejor en el caso del germinoma que en los tumores no germinomatosos. El germinoma sólido con componente quístico que crece en región pineal y comprime el tectum mesencefálico y acueducto de Silvio y causa: hidrocefalia obstructiva, diplopía por compresión del IV par craneal y síndrome de Parinaud.

Tipos: pineoblastoma, pineocitoma, germinoma, astrocitoma **(figs. 10.23-10.24).**

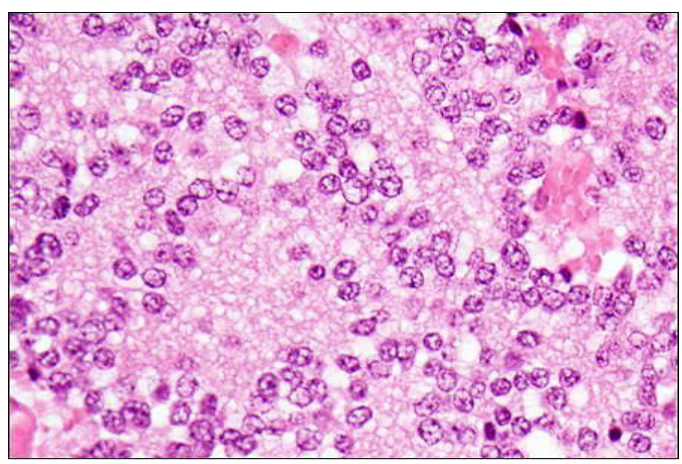


Fig. 10.23 Pineocitoma (Radiopaedia.com).

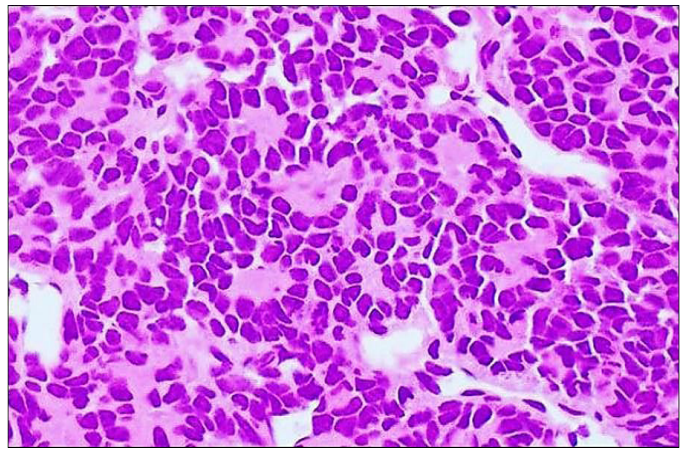


Fig. 10.24 Pineoblastoma (Johns Hopkins Pathology).

10.6 Meningiomas: crecen a partir de la aracnoides (leptomeninge) (figs. 10.25 a 10.28).

Siguen en frecuencia a los gliomas dentro de los tumores intracraneales primarios en adultos (20%). Son los más frecuentes tumores intracraneales extraparenquimatosos. Afectan principalmente a mujeres durante la quinta y sexta década. Cuando se asocian a neurofibromatosis tipo II, aparecen en la infancia y, con frecuencia, en forma de lesiones múltiples. Crecen a partir de la aracnoides y su localización más frecuente es a nivel el seno longitudinal superior, pero pueden aparecer en cualquier lugar donde existan células aracnoideas. Tienen tendencia a la calcificación. Los *cuerpos de psamoma* son un hallazgo histopatológico característico. La vimentina y el EMA (antígeno epitelial de membrana) son dos marcadores IHQ del meningioma, aunque no específicos. Muestran un aspecto homogéneo redondeado y bien delimitado en la TC y la RM. Tras la administración de contraste, se produce un marcado realce del tumor y, en ocasiones, se detecta la denominada cola dural. Pueden presentar calcificaciones (cuerpos de psamoma), que son visibles en la TC y la Rx craneal. A veces producen hiperostosis y fenómeno blistering en el hueso del cráneo vecino. La resección completa puede ser curativa. La radioterapia se reserva para meningiomas malignos o atípicos, resecciones incompletas o casos recidivantes. En general, son lesiones de buen pronóstico.

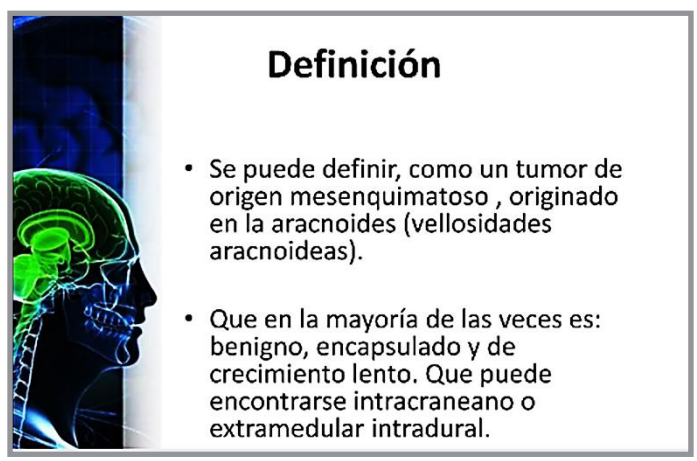


Fig. 10.25 Meningioma (Slideshare).

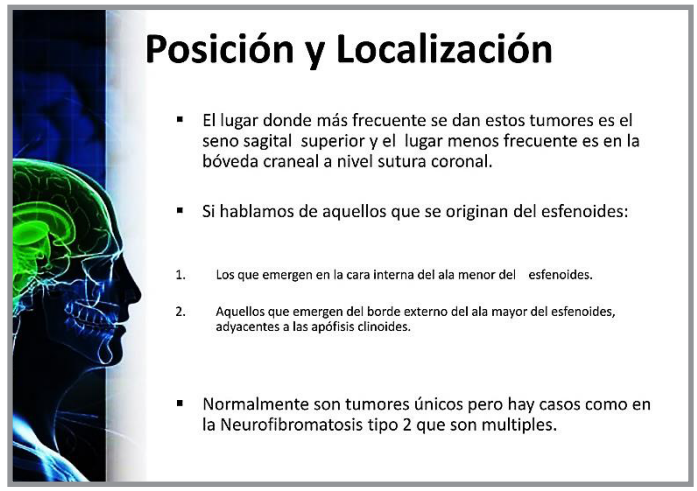


Fig. 10.26 Meningioma: localización (Slideshare).

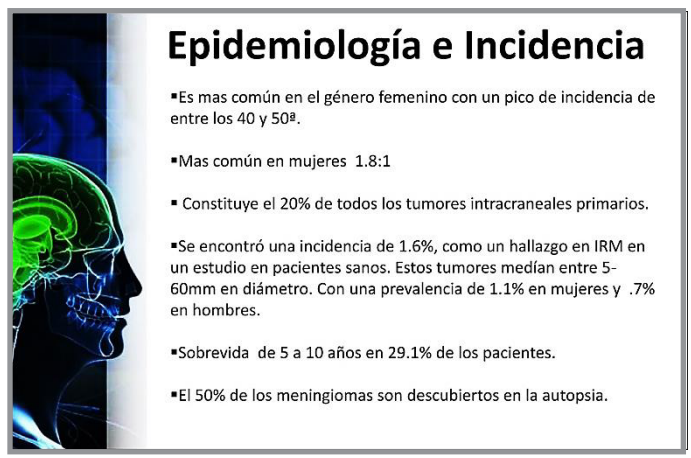


Fig. 10.27 Meningioma: epidemiología e incidencia (Slideshare).

Clasificación: sincitial, transicional, fibroblástico, angiomatoso, maligno.

Fig. 10.28 Meningiomas: clasificación (Slideshare).

Clínica (fig. 10.29).

Cefalea, campos visuales alterados, focalización, hipertensió craneal, papiledema, epilepsia.

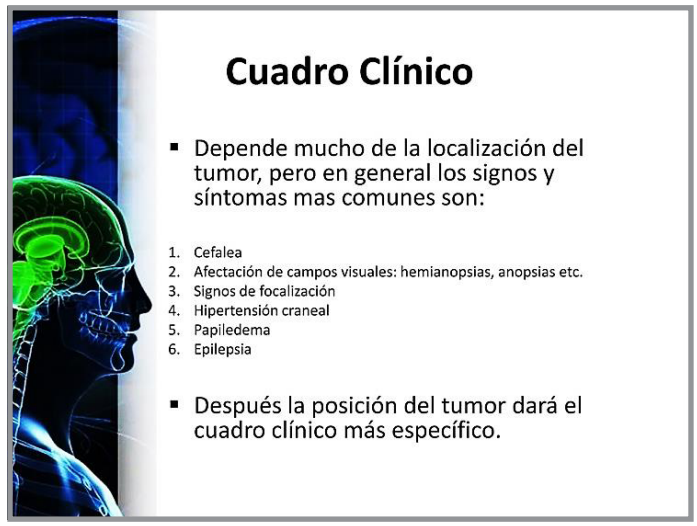


Fig. 10.29 Meningiomas: cuadro clínico (Slideshare).

Diagnóstico (fig. 10.30).

- *TAC.*

- *RM.*

- *Angiografía.*

- *Anatomía patológica:*

Tipos:

- Meningotelial.
- Fibroblástico.
- Psamomatoso.
- Xantomatoso.
- Maligno.

Fig. 10.30 Meningiomas: diagnóstico (Slideshare).

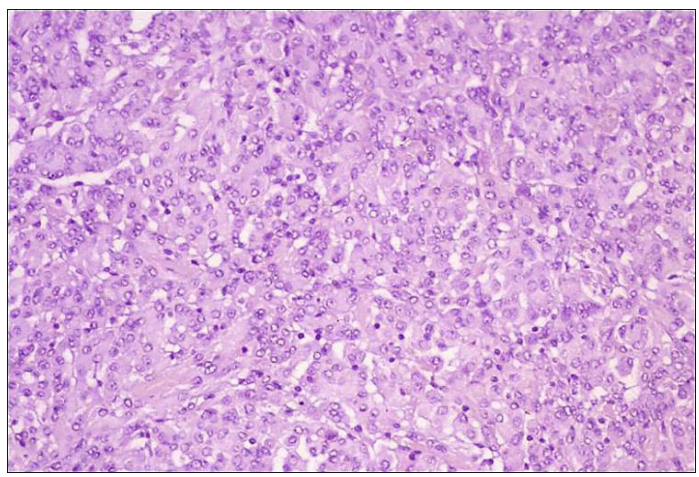


Fig. 10.31 Meningioma meningotelial (V Congreso Virtual Hispanomamericano).

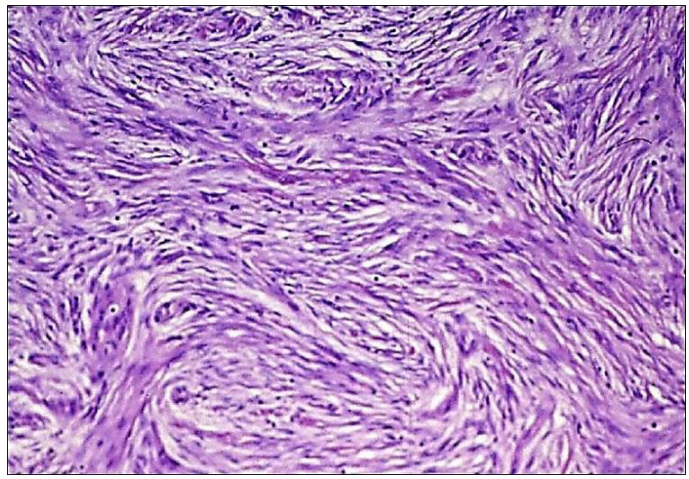


Fig. 10.32 Meningioma fibroblástico (V Congreso Virtual Hispanomamericano).

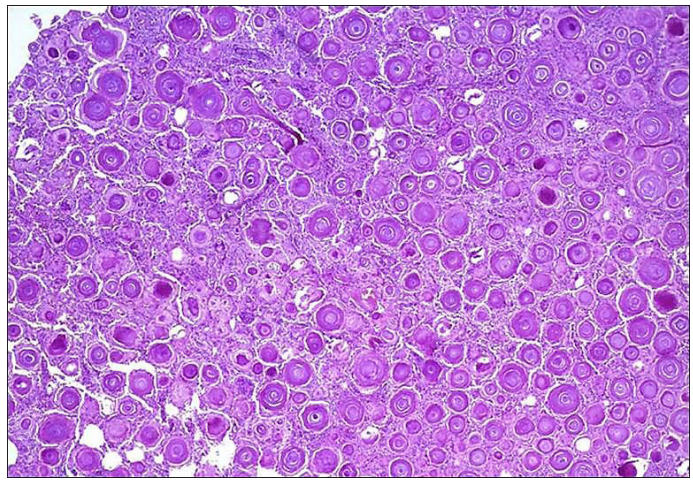


Fig. 10.33 Meningioma psamomatoso (V Congreso Virtual Hispanomamericano).

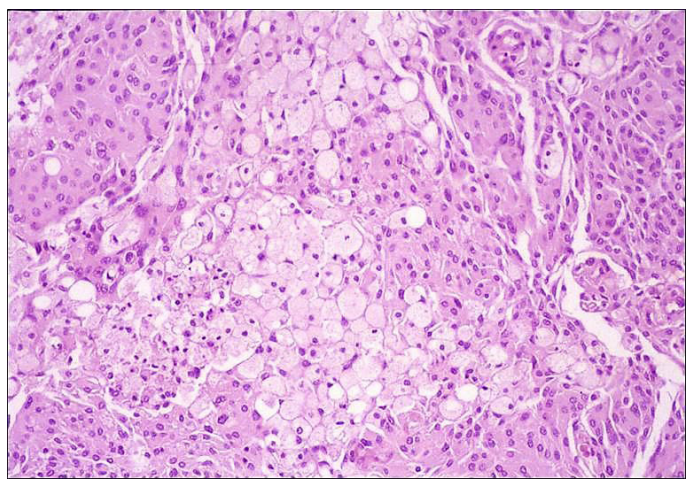


Fig. 10.34 Meningioma con cambios xantomatosos (V Congreso Virtual Hispanomamericano).

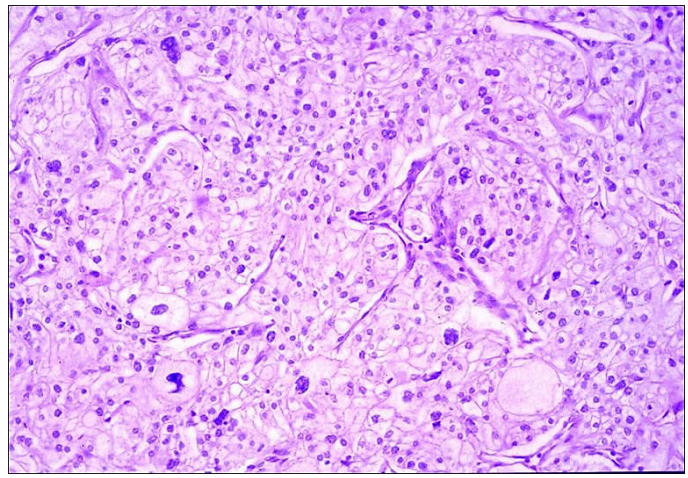


Fig. 10.35 Meningioma con atipías nucleares (V Congreso Virtual Hispanomamericano).

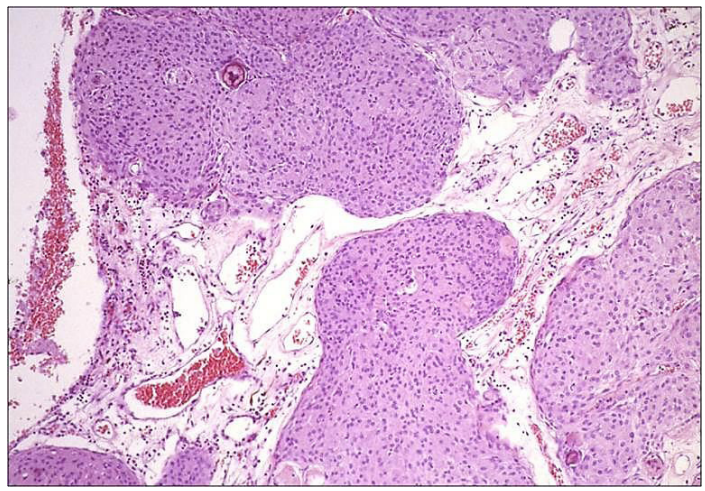


Fig. 10.36 Meningioma maligno (V Congreso Virtual Hispanomamericano).

10.7 Hemangioblastoma (deriva de hemangioblastos) (fig. 10.37).

Tumor benigno que aparecen con más frecuencia en la fosa posterior, a nivel de los hemisferios cerebelosos. Es el más frecuente entre los tumores primarios intraaxiales de la fosa posterior en el adulto. Suelen ser quísticos, con un nódulo mural hipercaptante. Aunque la mayoría son esporádicos, hasta un 20% ocurren en el contexto de la enfermedad de Von Hippel-Lindau. En estos casos, con frecuencia son múltiples y se acompañan de hemangioblastomas retinianos y otras lesiones viscerales. Es típica la relación de esta enfermedad con el feocromocitoma. Un quiste con un nódulo captante en su interior en el seno de un hemisferio cerebeloso es un astrocitoma pilocítico si el paciente es un niño, y un hemangioblastoma si es adulto.

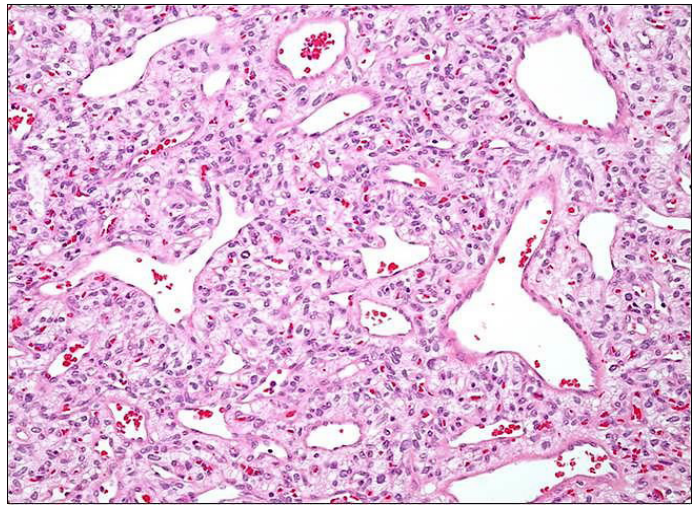


Fig. 10.37 Hemangioblastoma (Webpathology).

6. Germinoma (deriva de células germinales) **(fig. 10.38).**

Puede ser maligno o benigno y se localiza con mayor frecuencia en el cerebro donde tienen características muy similares a los disgerminomas del ovario y los seminomas de los testículos. Ha sido definido como una neoplasia del tejido germinal de las gónadas, mediastino y de la región pineal. Por lo general, el tumor tiende a ser de apariencia uniforme y consiste en células largas, redondeadas con núcleos vesiculares y un citoplasma claro y finamente granular que tiende a ser eosinofílico. Típicamente las células del estroma contienen linfocitos.

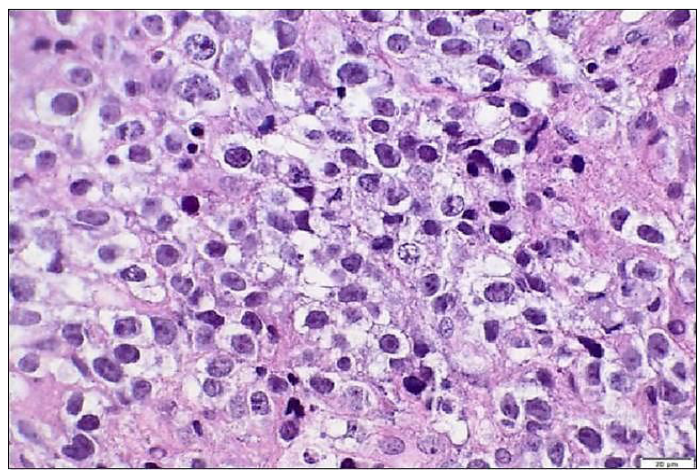


Fig. 10.38 Germinoma maligno SNC (ResearchGate)

10.8 Tumores hipofisarios.

10.8.1 Adenomas.

Son neoplasias clonales benignas. De acuerdo al orden de frecuencia se citan: prolactinomas (25-41%), somatotropinomas (10-15%) y corticotropinomas (10%). Los tumores hipofisarios

representan las neoplasias intracranenas primarias más comunes, siendo 6.6 a 9.1% de los tumores de cerebro y del SNC, con una incidencia anual de 0.8 a 8 por cada 100.000 personas/año (Surawicz y col., 1999; Nilsson y col., 2000). Son más frecuentes en mujeres (20-45 años) respecto a hombres (35-60 años) (Davis y col., 2001). Los adenomas hipofisarios tienen una prevalencia de 16.7% (Ezzat y col., 2004). Aunque la mayoría de los adenomas son benignos y rara vez se malignizan, se comportan de modo agresivo al ejercer una compresión de masa en sitios muy delicados y se asocian a una secreción hormonal alterada (Ezzat y Asa, 2006).

Criterios de clasificación: clínicos, morfológicos y moleculares **(fig. 10.40)**.

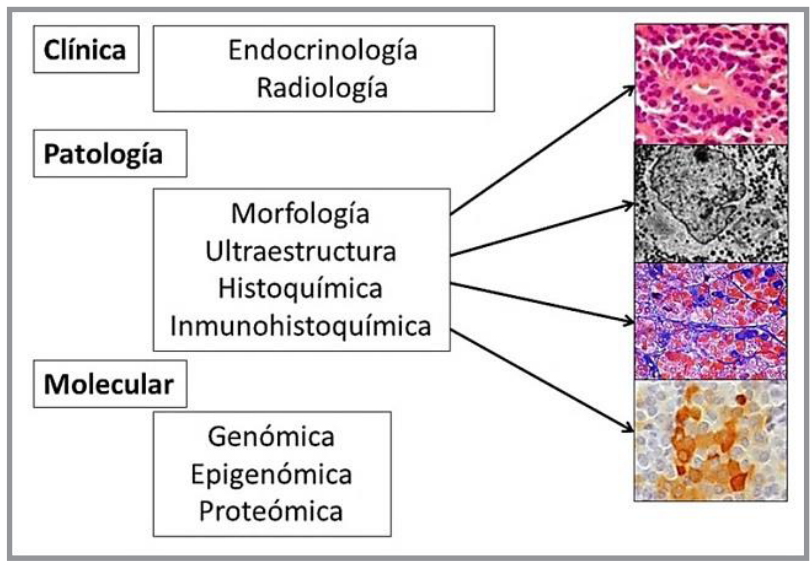


Fig. 10.40 Criterios de clasificación de los adenomas hipofisarios (NCBI)

Los adenomas pituitarios exhiben diferentes patrones histológicos (Kovacs y Horvath, 1986a):

- *Difuso.*

- *Papilar.*

- *Sinusoidal.*

La reticulina permite diferenciar un adenoma de una hiperplasia y también, la inmunotinción del colágeno IV es un método sencillo para el diagnóstico de adenomas pituitarios, ya que está disminuido en sus membranas basales (Jarzembowski y col., 2007).

Las *técnicas histoquímicas* diferencian *adenomas acidófilos* (células GH y PRL), *basófilos o PAS+* (células ACTH, TSH, LH y FSH), *cromófobos* (sin gránulos secretorios) y *oncocíticos* (con gran número de mitocondrias) mediante las tinciones: H-E, PAS y PAS-orange (Kovacs y Horvath, 1986a-b; Lloyd, 1993).

La *inmunohistoquímica (IHQ)* ha permitido marcar de modo específico los distintos tipos de adenomas hipofisarios según las hormonas detectadas en los gránulos secretorios (Kovacs y col., 1978; 1982 y 1989; Katz y col., 1980; Felix y col., 1981; Mukai, 1983; Horvath y col., 1983 y 1984; Heitz y col., 1987; Bassetti y col., 1988; Robert y col., 1988; Newman y col., 1989; Sano y col., 1990; Chinezu y col., 2013).

La *microscopía electrónica (M/E)* de los adenomas pituitaries han aportado una mejor comprensión de su fisiopatología (Guyda y col., 1973; Corenblum y col., 1976; Horvath y col., 1983, 2005 y 2010; Horvath y Kovacs, 1984, 1988; 1986a-b y 1988; Trouillas y col., 1980 y 1981; Felix y col., 1981; Saeger y Ludecke, 1982; Neumann y col., 1984 y 1985; Bassetti y col., 1986).

Los aportes dados por la microscopía electrónica, los radioinmunoensayos, la IHQ, la neuroimagen y la genética molecular han abierto nuevos horizontes en el estudio de la patología hipofisaria (Asa y Mete, 2014). De acuerdo al orden de frecuencia se citan: prolactinomas (25-41%), somatotropinomas (10-15%) y corticotropinomas (10%). Los demás tipos son menos frecuentes. Kjaer (2015) revisó las neuroimágenes de la silla turca que han contribuido a la localización precisa de la patología hipofisaria y demostró las desviaciones de la pared anterior en asociación con el desarrollo frontonasal y de la pared posterior en relación a malformaciones (por ejemplo: en cerebelo). Los macroadenomas (> 1 cm) pueden llevar a: alteraciones del campo visual, compresión de los nervios craneanos, hipopituitarismo e infiltración de los senos cavernosos. Un tercio de los adenomas no son funcionantes y los funcionantes muestran un patrón hormonal específico.

En el **cuadro 10.1** se presenta la secreción de hormonas en los adenomas de hipófisis.

Cuadro 10.1 Secreción de hormonas en los adenomas hipofisarios.

Tipos	%	ACTH	GH	LH/FSH	PRL	TSH	GSU
Prolactinoma	40				X		X
Adenoma cromófobo	25						
Somatotropinoma	14		X			X	X
Corticotropinoma	8	X			X		X
Mamosomatotropinoma	6		X		X		
Gonadotropinoma	6			X	X		
Tirotropinoma	1		X		X	X	
Adenoma plurihormonal	4		X	X	X	X	X

El **cuadro 10.2** presenta la clasificación de los adenomas hipofisarios.

Cuadro 10.2 Clasificación de los adenomas hipofisarios.

TIPOS DE ADENOMAS	FACT. TRANSCRIPCIÓN	HORMONAS	CITOQUERATINA
SOMATOTROPINOMAS (GH)			
Densamente granulado	Pit-1	GH, α-SU	Difuso
Escasamente granulado	Pit-1	GH	Puntos
Mamosomatotropinoma (PRL-GH)	Pit-1, ER	GH, PRL, α-SU	Difuso
Mixto: somatotropo y lactotropo	Pit-1, ER	GH, PRL, α-SU	Difuso
PROLACTINOMAS (PRL)			
Escasamente granulado	Pit-1, ER	PRL (Golgi)	Difuso
Densamente granulado	Pit-1, ER	PRL (difuso)	Difuso
Adenoma de células madre acidófilas	Pit-1, ER	PRL (difuso), GH	Raro
TIROTROPINOMAS (TSH)	Pozo-1, GATA-2	b-TSH, α-SU	Difuso

CORTICOTROPINOMAS (ACTH)			
Densamente granulado	Tpit	ACTH	Difuso
Escasamente granulado	Tpit	ACTH	Difuso
Adenoma de células de Crooke	Tpit	ACTH	Anillos
GONADOTROPINOMAS	SF-1, GATA-2, ER	b-FSH, b-LH, α-SU	Difuso
ADENOMAS PLURIHORMONALES			
Adenoma silencioso tipo III	Pit-1 (?), ER	Múltiple	Difuso
Adenoma plurihormonal inusual	Múltiple	Múltiple	-
ADENOMA DE CÉLULAS NULAS	Ninguna	Ninguna	Difuso

A. Somatotropinomas (20%) (figs. 10.41 a 10.43).

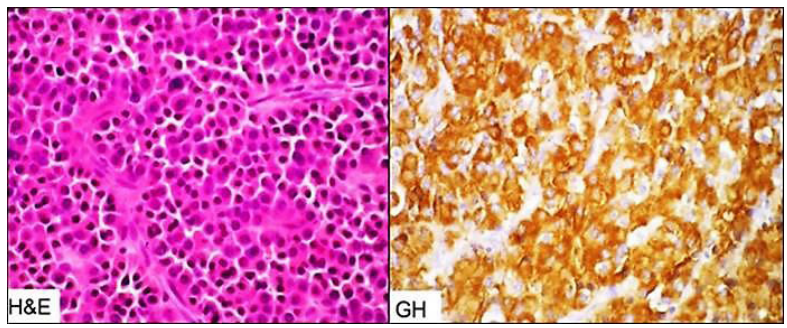


Fig. 10.41 Somatotropinoma densamente granulado (Larkins S., Ansorge O).

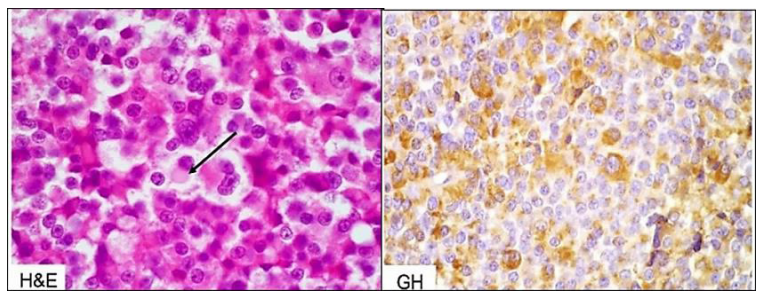


Fig. 10.42 Somatotropinoma escasamente granulado (Larkins S., Ansorge O).

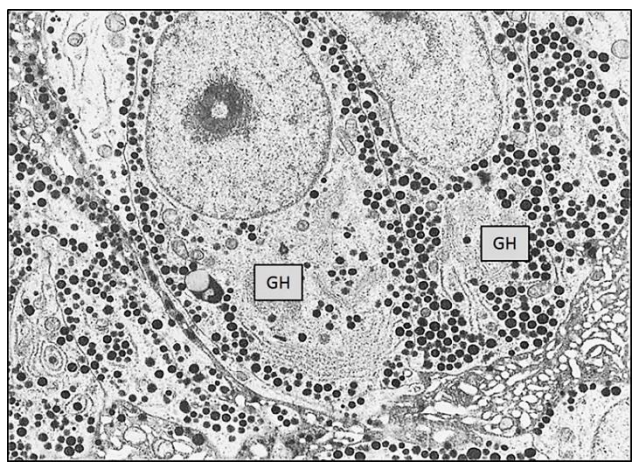


Fig. 10.43 Somatotropinoma (Neuroendocrinología hipofisaria, Cónsole G.).

B. Prolactinomas (fig. 10.44 a 10.x).

Son los adenomas más frecuentes (+ 40%). Inmunorreactivos para PRL: 41%. El diagnóstico se confirma por hiperprolactinemia y Rx. Una de cada 10 personas muere con un prolactinoma sin diagnóstico. Los prolactinomas tienen mayor incidencia en mujeres en segunda y quinta década. Hay una relación 14:1 entre mujeres y hombres durante la tercera década. Después de la quinta década, la incidencia de prolactinomas es mayor en los hombres. Son más frecuentes los macroprolactinomas en los hombres y los microprolactinomas en las mujeres.

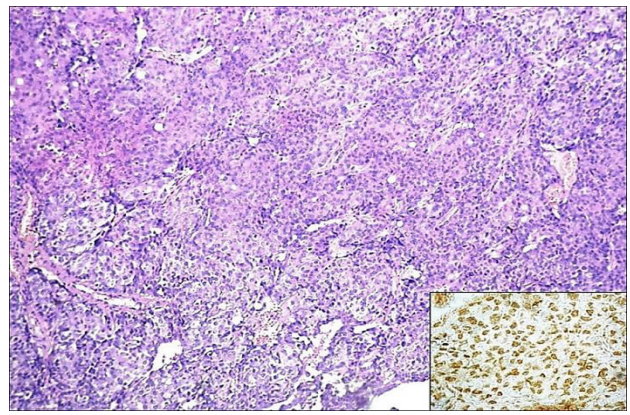


Fig. 10.44 Prolactinoma. H-E, recuadro IHQ: anti-PRL (Neuroendocrinología hipofisaria, Cónsole).

- **Histología:** células neoplásicas más pequeñas, con menos citoplasma, núcleos hipercromáticos y varios grados de fibrosis tumoral. **IHQ:** reactividad para PRL con un patrón de marcación perinuclear característico (patrón de Golgi). **Ultraestructura:** los prolactinomas se dividen en densamente granulados **(fig. 10.45)** y escasamente granulados.

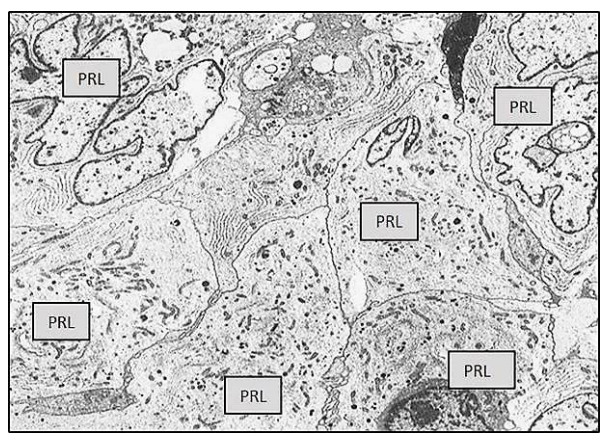


Fig. 10.45 Prolactinoma: M/E (Neuroendocrinología hipofisaria, Cónsole G.).

C. Mamosomatotropinomas (fig. 10.46)

Son *adenomas mixtos* secretores de GH y PRL constituyen 8% de los AH. Los pacientes presentan signos y síntomas de ambos, acromegalia e hiperprolactinemia. El diagnóstico se hace por IHQ y ultraestructura, siendo su distinción fundamental, ya que tiene implicaciones clínicas y pronósticas. Existen tres subtipos:

a. Mixtos de células secretoras de GH y de células secretoras de PRL: inmunomarcan GH y PRL. Ultraestructura: hay dos poblaciones celulares separadas **(fig. 10.47).**

b. Células mamosomatotropas: raros: marcan GH y PRL en la misma célula tumoral **(Fig. 10.46)**.

c. Adenomas de células madre acidófilas: muy raros. Son cromófobos, con cambios oncocíticos citoplasmáticos focales. IHQ: marcación para PRL, y en menor medida para GH, en el citoplasma de las mismas células tumorales. Microscopía electrónica: megamitocondrias, responsables de la apariencia oncocítica en microscopía óptica.

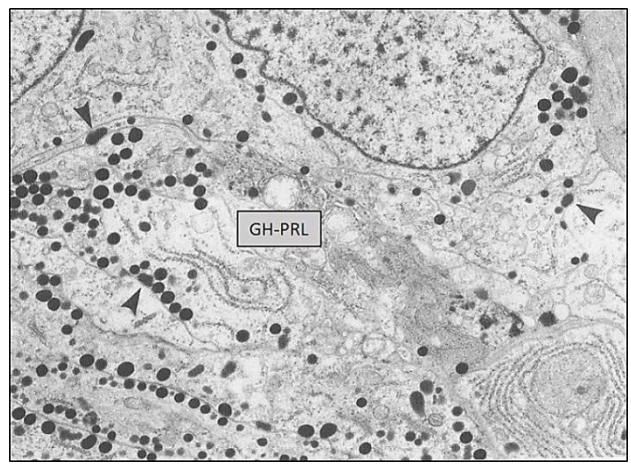


Fig. 10.46 Mamosomatotropinoma: de células mamosomatotropas M/E.

(Neuroendocrinología hipofisaria, Cónsole G.).

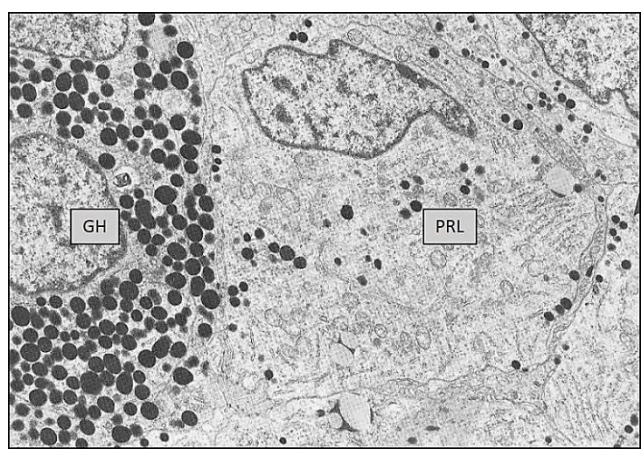


Fig. 10.47 Mamosomatotropinoma mixto: M/E.

(Neuroendocrinología hipofisaria, Cónsole G.).

D. Corticotropinomas (figs. 10.48 a 10.50).

- Adenomas secretores de ACTH asociados con enfermedad de Cushing.

- Representan 10-15% de los AH. Mujeres (cuarta-quinta década) vs hombres (8:1).

- **Histología:** células basófilas (PAS+) con citoplasma granular y núcleos redondos, en formaciones papilares.

- **IHQ:** tumores densamente granulados: expresión citoplasmática difusa de ACTH+.

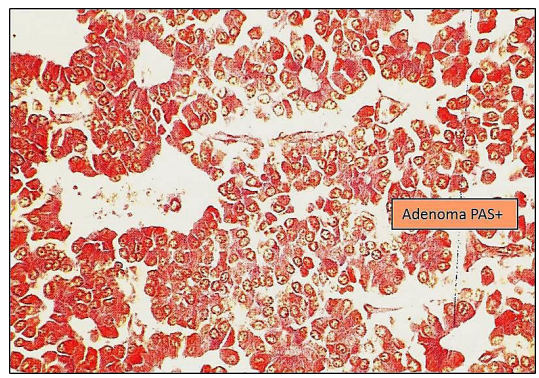


Fig. 10.48 Adenoma PAS+ (Atlas OMS, 1980).

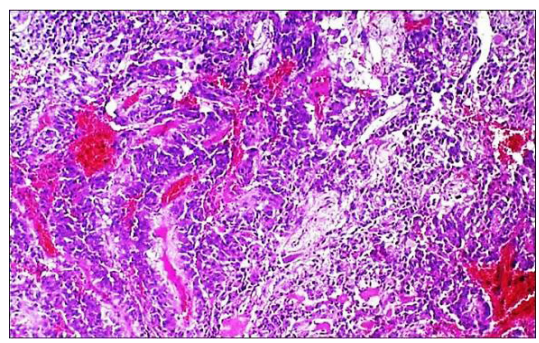


Fig. 10.49 Corticotropinoma: células basófilas (7° Congreso Virtual Hispanoam. Anat. Patol).

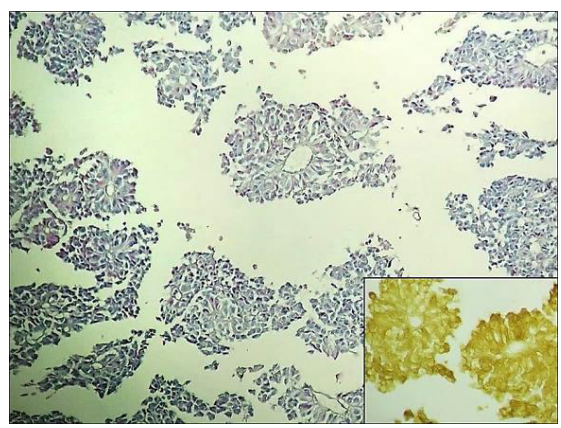


Fig. 10.50 Corticotropinoma: H-E, recuadro: IHQ: anti: FSH.

(Neuroendocrinología hipofisaria, Cónsole G.).

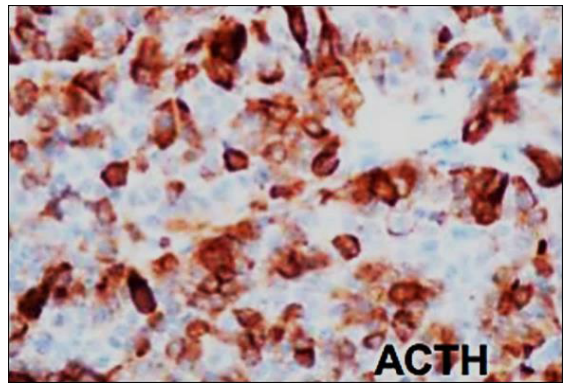


Fig. 10.51 Corticotropinoma: IHQ: anti ACTH (seap.es).

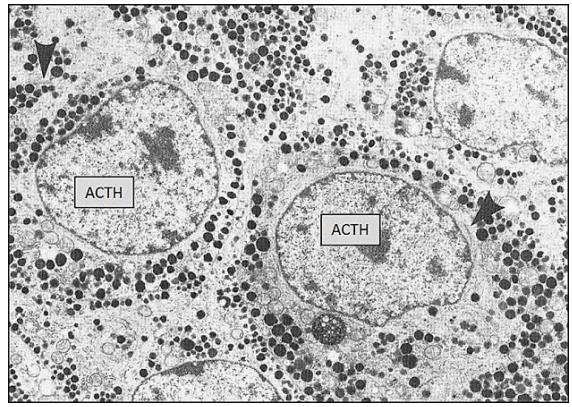


Fig. 10.52 Corticotropinoma: M/E. (Neuroendocrinología hipofisaria, Cónsole G.).

- **Cambio hialino de Crooke**: en células corticotropas no neoplásicas en respuesta a la hipercortisolemia.

Se desarrollan anillos perinucleares hialinos ricos en citoqueratina: la degeneración hialina de Crooke (PAS y citoqueratina +) **(fig. 10.53)**.

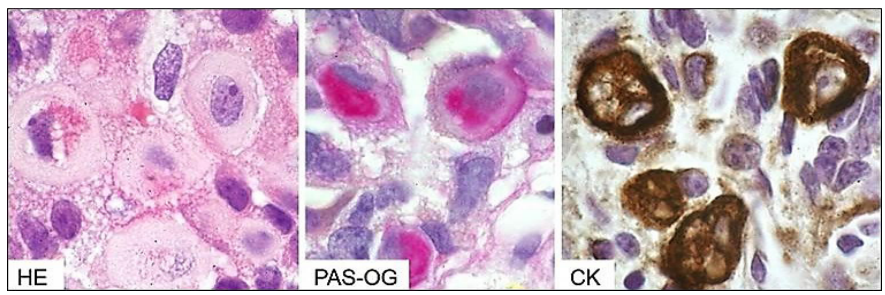


Fig. 10.53 Cambio hialino de Crooke (Larkins S., Ansorge O).

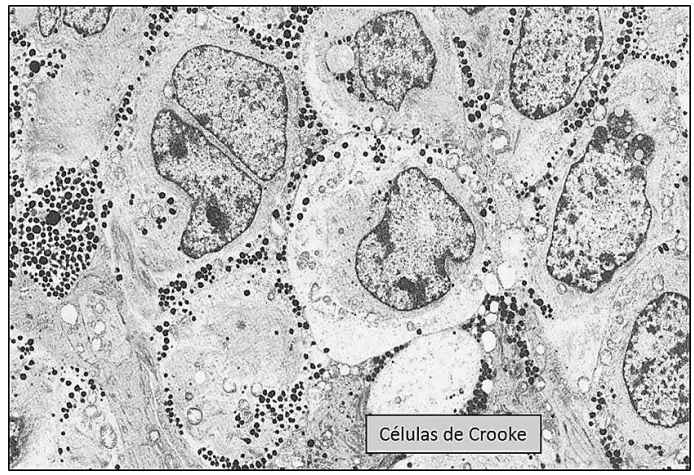


Fig. 10.54 Células de Crooke (M/E) (Neuroendocrinología hipofisaria, Cónsole G.).

- **Adenomas de células de Crooke:** hay exceso de cortisol sistémico en corticotropos no neoplásicos. Suelen tener presentación silenciosa **(fig. 10.55)**.

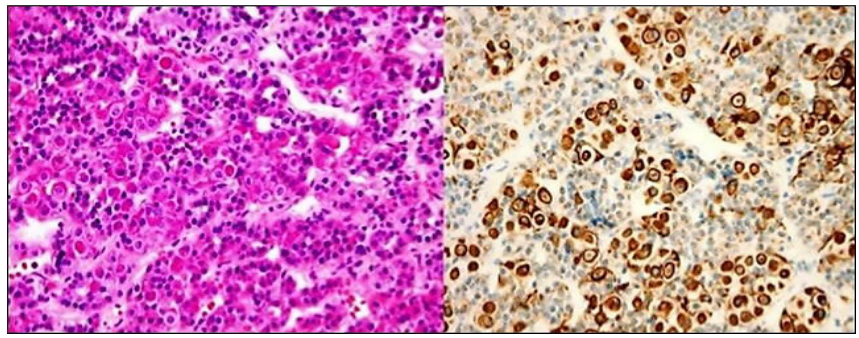


Fig. 10.55 Adenoma de Crooke (Larkins S., Ansorge O).

- **Corticotropinomas silenciosos:** inmunorreactividad para ACTH pero con ausencia de cualquier signo clínico de enfermedad de Cushing o niveles séricos que reflejen exceso de secreción de ACTH. Muestran una alta tendencia a la hemorragia y la apoplejía (1/3 de los pacientes).

E. Gonadotropinomas (figs. 10.56-10.57).

Son secretores de gonadotrofinas (FSH y LH) y constituyen alrededor del 20% de todos los AH. Son adenomas que generalmente no causan un síndrome clínico relacionado con la sobreproducción hormonal y clínicamente pasan por ser adenomas no funcionantes.

- **Histología:** células tumorales dispuestas en un patrón de seudorrosetas perivasculares de células neuroendocrinas.

- **IHQ:** expresión parcheada y focal de gonadotrofinas. Se usan anticuerpos monoclonales específicos contra β-FSH (la más frecuente), β-LH y alfa-subunidad (α-SU).

- **Ultraestructura:** de interés científico, pero no altera el manejo clínico de estos pacientes.

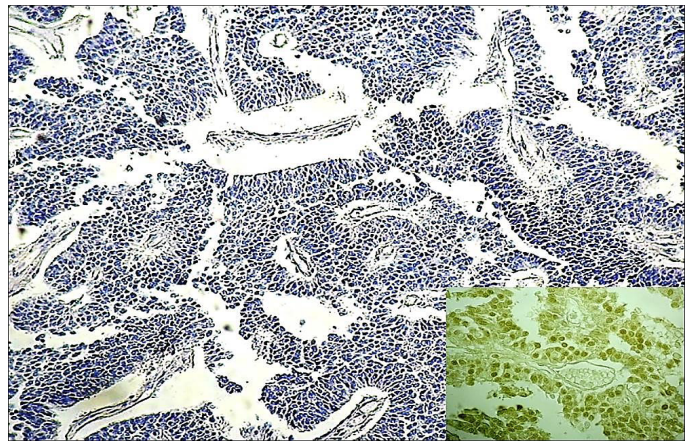


Fig. 10.56 Gonadotropinoma: H-E, recuadro: IHQ: anti-FSH.

(Neuroendocrinología hipofisaria, Cónsole G.).

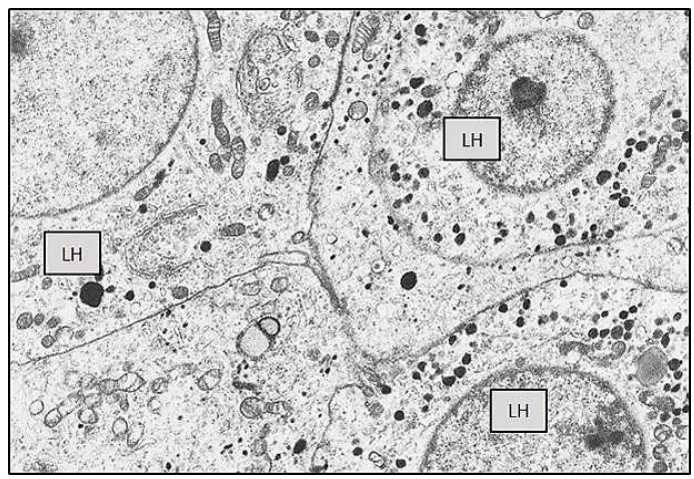


Fig. 10.57 Gonadotropinoma: M/E: LH. (Neuroendocrinología hipofisaria, Cónsole G.).

F. Tirotropinomas (figs. 10.58-10.59).

Secretores de TSH. Son los menos frecuentes (< 1%).

El diagnóstico puede ser problemático si la presentación clínica y la inmunorreactividad para TSH no son convincentes.

- **Histología:** estos tumores raros contienen células fusiformes entrelazadas.

- **IHQ:** expresión de TSH fuerte y desigual.

- **M/E:** en muchos casos es obligatoria para un diagnóstico adecuado.

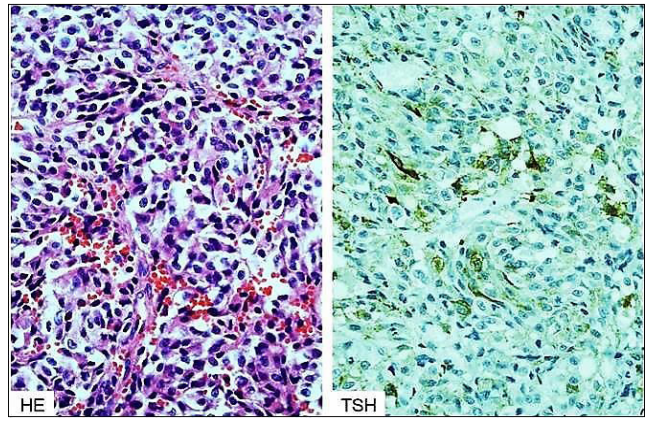


Fig. 10.58 Tirotropinoma (Larkins S., Ansorge O).

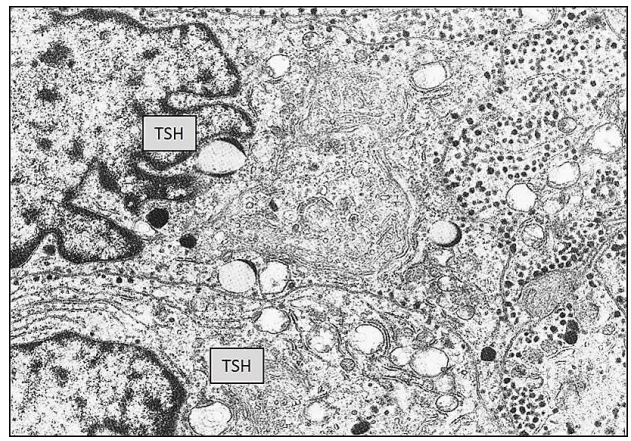


Fig. 10.59 Tirotropinoma: M/E. (Neuroendocrinología hipofisaria, Cónsole G.).

- Oncocitoma (figs. 10.60-10.61).

Presenta gran número de mitocondrias. **(figs. 10.60-10.61)**.

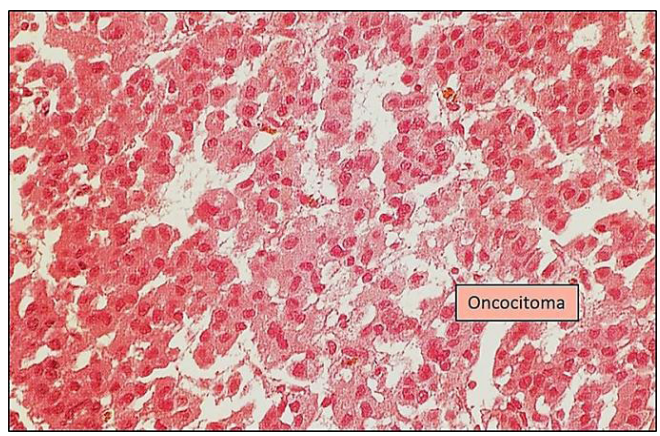


Fig. 10.60 Oncocitoma (Atlas OMS, 1980).

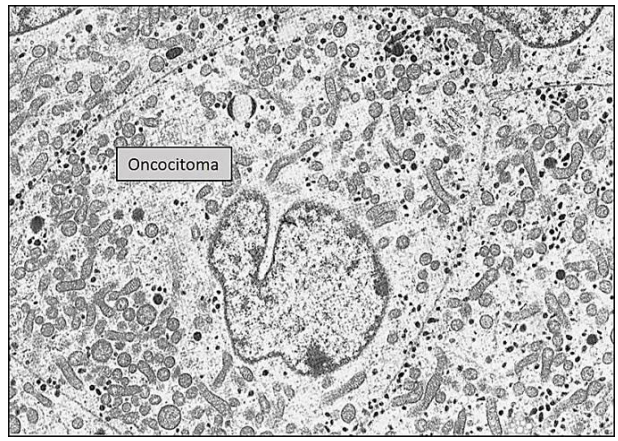


Fig. 10.61 Oncocitoma: M/E (Neuroendocrinología hipofisaria, Cónsole G.).

- **Adenoma cromófobo:** sin gránulos secretorios **(fig. 10.62).**

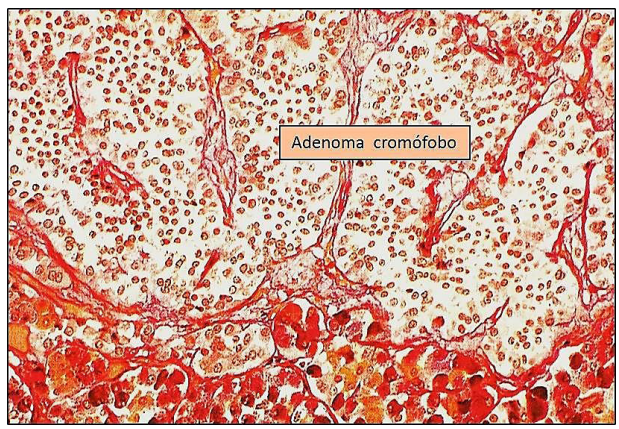


Fig. 10.62 Adenoma cromófobo (Atlas OMS, 1980).

- **Adenomas plurihormonales: IHQ:** positivos para múltiples hormonas hipofisarias. La mayoría de los adenomas plurihormonales son positivos para GH, PRL y ACTH **(fig. 10.63).**

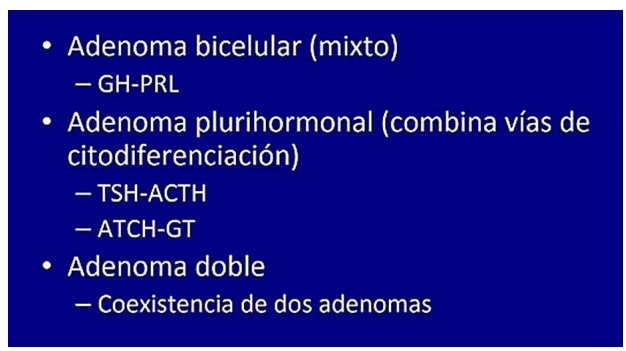


Fig. 10.63 Adenomas plurihormonales (slideshare).

10.8.2 Adenomas atípicos.

Muy raros (< 1%). Son macroadenomas con pleomorfismo marcado, figuras mitóticas frecuentes y reactividad nuclear a p53 **(fig. 10.64).**

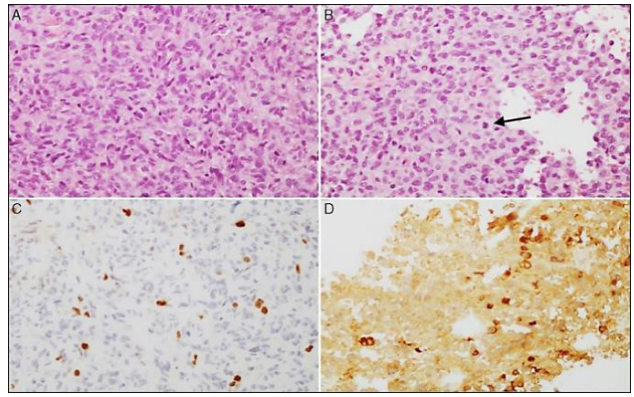


Fig. 10.64 Adenomas atípicos (Elsevier).

A-B. Imágenes microscópicas de un prolactinoma. Se trata de un tumor moderado a densamente celular, con células de núcleo grande y ocasionalmente pleomórfico, nucléolo prominente y moderada cantidad de citoplasma eosinófilo. Se observan figuras mitóticas dispersas (flecha) (H-E). **C.** El adenoma muestra elevado índice de proliferación celular (4%), Ki67. **D.** Inmunorreactividad en algunas células para PRL.

10.8.3 Carcinomas (figs. 10.65 a 10.67).

Grado 0: microadenoma intrapituitario, silla normal.

Grado I: microadenoma intrapituitario, abombamiento de pared selar.

Grado II: macroadenoma intraselar, agrandamiento de la silla.

Grado III: macroadenoma, invasión selar.

Grado IV: macroadenoma con extensa invasión, destrucción selar.

Grados III- IV. Indice proliferativo: 12 %.

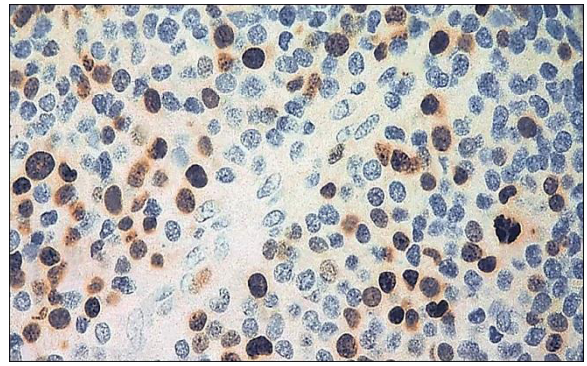


Fig. 10.65 Carcinoma hipofisario (slideshare).

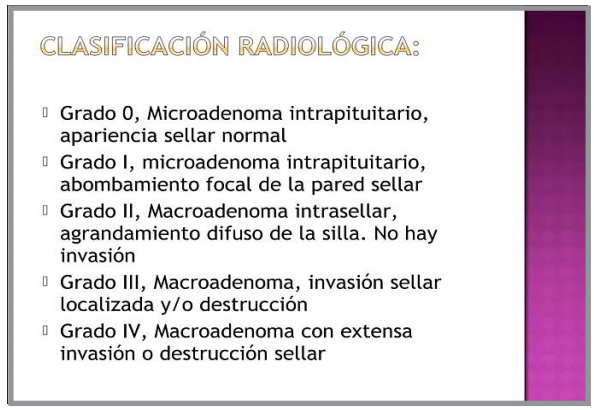


Fig. 10.66 Clasificación Rx (slideshare).

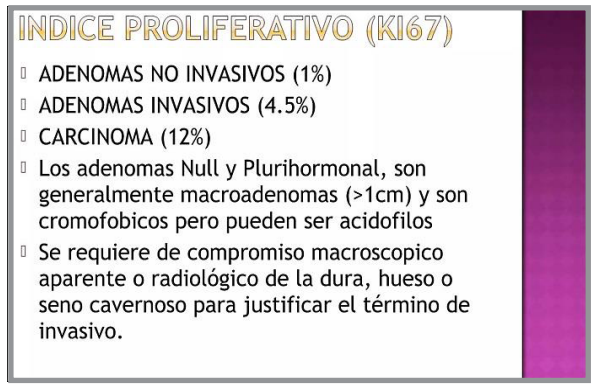


Fig. 10.67 Indice proliferativo (K67) (slideshare).

10.9 Tumores de la neurohipófisis (Figs. 10.68-10.69).

a. Pituicitomas: tumores raros de bajo grado de malignidad y conducta clínica poco caracterizada. Presentan células piloides alargadas en fascículos. **IHQ:** vimentina+, S-100+, **bcl-2+, TTF-1+** y proteína ácida fibrilar glial (GFAP+) **(fig. 10.68).**

b. Tumores de células granulares: células poligonales grandes con abundante citoplasma granular (PAS+ con diastasa), núcleo redondo con cromatina delicada. **IHQ: TTF-1+.**

C. Cordoma selar: son restos de la notocorda. Se ven células pleomórficas con vacuolas grandes y mucina PAS+ intracelular, flotando en una matriz azul alcian positiva **(fig. 10.69)**.

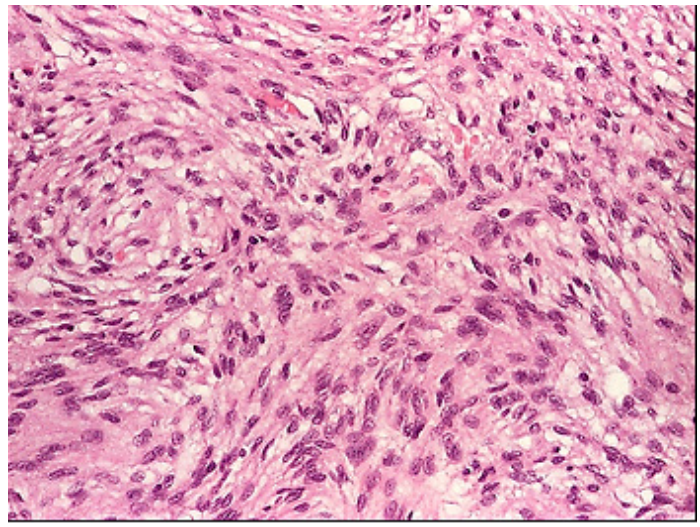


Fig. 10.68 Pituicitoma (Pathology Outlines).

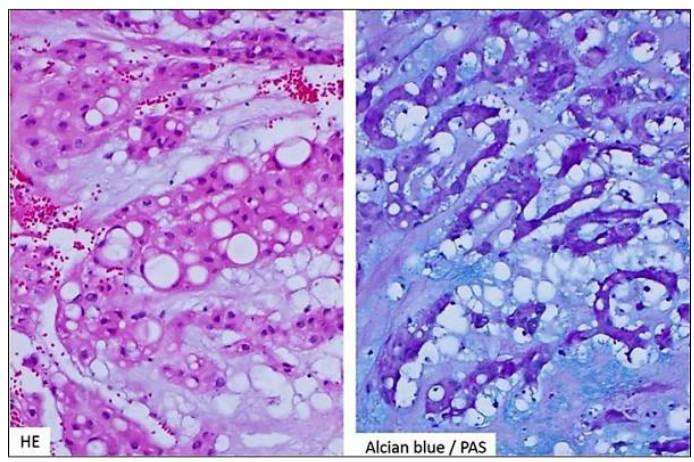


Fig. 10.69 Cordoma selar. Células pleomóficas con vacuolas mucina PAS+ intracelular que flotan en una matriz azul alcian+ (Larkins S., Ansorge O).

Diagnóstico (fig. 10.70).

- Clínica.

- Rx.

- Biopsia.

- M/E.

Fig. 10.70 Diagnóstico (Slideshare).

En la **fig. 10.71** se observa un adenoma hipofisario con el signo del 8 o del muñeco de nieve.

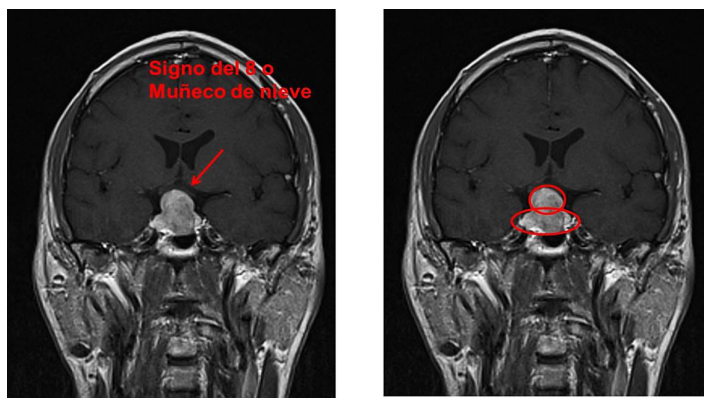


Fig. 10.71 Adenoma hipofisario. Signo del 8 o del muñeco de nieve (Consultadeneurología.com).

Aspectos moleculares de los adenomas.

- **Origen monoclonal:** los *adenomas hipofisarios* derivan de las células progenitoras o de las células diferenciadas secretoras de hormonas. Se ha documentado un origen monoclonal a partir de una célula con mutación genética, pero una mitad es aneuploide con inestabilidad genética (Alexander y col., 1990; Herman y col., 1990; Jacoby y col., 1990; Melmed, 2011).

- **Tumorogénesis:** es promovida por las hormonas y los factores de crecimiento implicados en el desarrollo de la pituitaria. Los adenomas pituitarios tendrían su origen en la desregulación de los mecanismos de señalización. Las células madre han sido estudiadas mediante biomarcadores: CD133, CD44, nestin, nanog, enzima aldehído deshidrogenasa y tendrían capacidad para desarrollar adenomas pituitarios (Weiss y col., 2009; Lloyd y col., 2013).

El marcador neurotrófico factor 2 del receptor α (GFR α2) de células madre se halló en el remanente de la bolsa de Rathke de pituitarias normales y en *gonadotropinomas,* donde podría ser explicado su rol en la *tumorogénesis hipofisaria* (Mathioudakis y col., 2014). El Sox2 fue detectado en las células embrionarias y en células madre pituitarias capaces de diferenciarse en

los diferentes linajes de células productoras de hormonas y tendría incidencia en la *oncogénesis pituitaria* (Andoniadou y col., 2013).

La baja regulación de los microARNs tiene un papel fundamental en la *tumorogénesis hipofisaria* humana (Palmieri y col., 2012). El P13K/AKT está implicado en la regulación de la proliferación celular y juega un papel crítico en la tumorogénesis (Musat y col., 2005). La mutación del PIK3CA aparecería en adenomas agresivos y recurrentes (Lin y col., 2009), mientras el aumento de expresión del denominado gen de transformación tumoral pituitaria (PTTG) se asocia con invasión y alto índice de proliferación celular (Yu y Melmed, 2004).

Se necesita el desarrollo de líneas celulares de adenomas para clarificar el complejo proceso de *tumorogénesis pituitaria* y los recientes avances han impactado sobre la clasificación de los adenomas hipofisarios, permitiendo establecer las características clínicas específicas y los cambios genéticos que predicen los protocolos terapéuticos (Mete y Asa, 2012).

- Oncogenes y genes supresores:

- *Oncogenes:* Gsp, CREB, Ras, PTTG, Ciclina, ptd-FGR4.

- *Genes supresores:* MEN1, RB, TP53, ZAC, GADD45, p16/CDKN2A, p27/KIP1.

En los adenomas pituitarios se han detectado *oncogenes y genes supresores* de tumores responsables de su progresión (Ezzat, 2008; Melmed, 2011). Las herramientas del análisis genómico identificaron los genes del tejido normal y de los adenomas en los que se hallaron 33 genes subexpresados que codifican las proteínas ribosomales con importancia en la tumorogénesis (de Lima y col., 2012). Respecto a los *genes supresores* de tumores se puede citar el GADD45γ regulado por p53 e implicado en la supresión del crecimiento celular y la apoptosis (Zhang y col., 2002), la proteína AIP que actúa como supresora tumoral (Vandeva y col., 2010), el MEN1 que regula la transcripción y la proliferación celular (Melmed, 2003) y el PRKAR1A que se asocia con la *tumorogénesis endocrina* (Bertherat y col., 2009).

El *oncogén PTTG* se expresa en prolactinomas experimentales y humanos y está influenciado por los estrógenos, pero no se correlacionó con los niveles de PRL, el tamaño tumoral y el descenso del control dopaminérgico (Cristina y col., 2007).

- Factores de transcripción: el FoxL2 se expresa en el desarrollo pituitario normal y en diversos adenomas hipofisarios. Se lo halló en un 20% de las células pituitarias normales (en especial, en gonadotropas) y en núcleos de células de *gonadotropinomas.* Se cree que el FoxL2 contribuye a la diferenciación de las gonadotropas y de los adenomas en general (Egashira y col., 2011). El Sox2 detectado en las células madre y diferenciadas de la pituitaria mantiene la homeostasis y tendría capacidad para inducir tumores (Andoniadou y col., 2013). Duong y col. (2012) presentaron un análisis cuantitativo del genoma en adenomas hipofisarios esporádicos (14.000 genes) y en la metilación del ADN, permitiendo identificar los biomarcadores que predicen los patrones de crecimiento.

- Modificaciones epigenéticas: se refieren a una expresión génica que no altera la secuencia del ADN del gen. La más común es la metilación del ADN (Dudley y col., 2009). Muchos genes silenciados por un proceso de hipermetilación desempeñarían un papel clave en la *tumorogénesis.* Entre los oncogenes se puede citar la mutación GNAS que inactiva la GTPasa, aumentando el AMPc, con mayor síntesis y secreción de la GH (Melmed, 2011).

- **Reguladores del ciclo celular:** Rb1, p16, p21, p27, ciclina D1 y E que jugarían un papel importante en la *tumorogénesis* (Melmed, 2011). Los microARN son una clase de ARN no codificantes cortos que regulan la postranscripción y la traducción y están involucrados en la progresión del tumor (Bartel, 2004; Calin y col., 2004; Mao y col., 2010; Zhou y col., 2013). Los miR23a, miR23b y miR24-2 estuvieron aumentados en *prolactinomas y somatotropinomas* (Bottoni y col., 2005). Los microARN pueden funcionar como *oncogénicos* o como *supresores tumorales* (Butz y col., 2010).

Los ARN largos no codificantes constituyen un subgrupo con más de 200 nucleótidos, entre los que puede citarse el MEG3 (IncARN) (Zhang y col., 2010). En los estudios de *tumorogénesis* se han agregado microARNs y ARN largos no codificantes (Zhou y col., 2013; Shi y col., 2012).

También se han detectado mutaciones genéticas variadas (Daly y col., 2007; Marko y Weil, 2012). En el 33% de los *corticotropinomas* se observó la pérdida de la función Brg1 que se correlaciona con la expresión de la ciclina E y la pérdida del inhibidor del ciclo celular p27 en el proceso de *tumorogénesis hipofisaria* (Roussel-Gervais y col., 2010). La desregulación epigenética es común y resulta de un control del ciclo celular y de la apoptosis (Asa y Ezzat, 2013).

- **Marcadores de proliferación:** predicen el comportamiento de los adenomas hipofisarios. Wierinckx y col. (2010) revisaron el transcriptoma tumoral pituitario y analizaron la expresión génica que involucra el crecimiento celular, la proliferación y el ciclo celular. Los biomarcadores sirven para evaluar las funciones celulares que incluyen la progresión del ciclo celular, la proliferación celular, la apoptosis, la adhesión celular y la vascularización tumoral.

Salehi y col. (2010) detectaron: Ki-67, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento fibroblástico (FGF), marcadores de apoptosis, p53, metaloproteinasas de la matriz, ciclooxigenasa-2 y galectina-3. Sav y col. (2012) presentan otra gama de biomarcadores de tumores hipofisarios que permitirían esclarecer los mecanismos patogénicos: apoptosis, p53, ciclooxigenasa-2, galectina-3 y PTTG. Los tumores pituitarios son históricamente considerados benignos. Sin embargo, varias piezas de evidencia clínica y los recientes avances en los datos patológicos y moleculares sugieren la necesidad de que estos tumores sean considerados más que una enfermedad endocrina, a pesar de la baja incidencia de metástasis.

Trouillas (2014) cree que la mejor clasificación de estos tumores y la identificación de los marcadores pronósticos ayudarán a los médicos para escoger el manejo terapéutico adecuado.

Diagnóstico.

Los tumores pituitarios requieren pruebas endocrinas y estudios neurológicos para un diagnóstico preciso. En el **cuadro 10.3** se presenta el diagnóstico de los adenomas hipofisarios.

- **Pruebas endocrinas:** dosajes hormonales.

- **Estudios neurológicos:** campimetrpia, Rx craneales, TAC.

Cuadro 10.3 Diagnóstico de los adenomas hipofisarios.

Pruebas endocrinas:
- Dosajes de hormonas hipofisarias.
- Prolactinemia: PRL > 22 ng/ml.
- Acromegalia: GH > 6 ng/ml.
- No se inhibe con carga de glucosa.
Estudios neurológicos:
- Campimetría.
- Serie Rx de cráneo.
- TAC.

Clínica.

El **cuadro 10.4** presenta la clasificación clínicopatológica de los tumores hipofisarios.

Cuadro 10.4 Clasificación clínicopatológica pronóstica de los tumores hipofisarios

(Raverot y col., 2014).

Clasificación clínicopatológica pronóstica de los tumores pituitarios
1. Tamaño del tumor: micro (< 10mm), macro (> 10mm) y gigante (> 40mm).
2. Tipo tumoral: GH, PRL, ACTH, FSH/LH y TSH mediante inmunohistoquímica.
3. Grado: Criterios:
A. Invasión de senos cavernoso o esfenoidal.
B. Proliferación: al menos 2 de los 3 marcadores: Mitosis (> 2 en 10 campos de mayor aumento). Ki-67 (> 3%). P53 (positivo: > 10 núcleos + en 10 campos de mayor aumento).
Grados: 1a: no invasivo. 1b: no invasivo y proliferante. 2a: invasivo. 2b: invasivo y proliferante. 3: metastásico.

Los *adenomas hipofisarios* muestran síntomas endocrinos de hiperfunción/hipofunción glandular y síntomas neurológicos: *cefalea, afección de los pares craneanos, hemianopsia bitemporal, hipertensión endocraneana.* Las manifestaciones clínicas de los adenomas pituitarios se presentan con una sobreproducción de hormonas en los microadenomas o un "efecto de masa" en los macroadenomas (Klibanski y Zervas, 1991). Los "efectos de masa" de los macroadenomas usualmente incluyen defectos en los campos visuales resultantes de la compresión de los nervios ópticos, cefaleas, hipopituitarismo y, raramente, invasión de la base de cráneo con dolencias en los nervios intracraneanos. Sólo de modo excepcional, los tumores pituitarios son verdaderamente malignos con metástasis a distancia (Kaltsas y col., 2005). Los tumores secre-

tores de PRL y de GH causan anormalidades reproductivas y síndrome de acromegalia, respectivamente (Monson, 2000). Los tumores productores de ACTH producen la enfermedad de Cushing (Arafah y Nasralllah, 2001) y los secretores de gonadotrofinas y TSH provocan anormalidades en sus respectivos ejes (Smallridge, 1987).

Giometto y col. (1997) inmunomarcaron las *células folículo-estelares (FE)* con S100, GFAP, vimentina y marcadores de macrófagos y las consideraron macrófagos residentes de la pituitaria. Iwaki y col. (1986); Miyazaki y col. (1988) y Li (1990) observaron una hiperplasia de células FE en adenomas pituitarios. Dicha hiperplasia de células FE puede ser inducida por el microambiente inflamatorio y presenta un inmunofenotipo de células dendríticas con coexpresión S100 y HLA-DR que las transforma en células presentadoras de antígeno. Es decir, serían capaces de ejercer una inmunovigilancia tumoral que explicaría su presencia en la periferia de los adenomas pituitarios (Miyazaki y col., 1988; Vajtai y col., 2007). Horvath y col. (2010) estudiaron las neoplasias selares con folículos típicos de la pituitaria y tejido pituitario fetal con diferenciación endócrina y asumieron que las células FE de la hipófisis humana serían células madre adultas con potencial neoplásico.

Los *adenomas hipofisarios familiares aislados* comprenden 2% de los adenomas pituitarios. El receptor aril de hidrocarburo interactúa con la proteína del gen (AIP) y se lo ha identificado como causante de la predisposición familiar (Beckers y col., 2013). También, debe hacerse un análisis genético en los pacientes jóvenes con macroadenomas esporádicos que presentan mutaciones de la línea germinal con neoplasia múltiple tipo 1 (MEN1) (Cuny y col., 2013). Los análogos de somatostatina modulan los adenomas somatotropos AIP mediante el regulador de dedo zinc de la apoptosis y la detención del ciclo celular (ZAC1) (Chahal y col., 2012; Oriola y col. (2012) estudiaron las mutaciones en la línea germinal del gen AIP en somatotropinomas resistentes a los análogos la somatostatina. Philippon y col. (2012) mostraron un control a largo plazo de un carcinoma MEN 1 secretor de PRL después del tratamiento con temozolomida.

Los *prolactinomas* constituyen los adenomas hipofisarios funcionantes más frecuentes (> 40%) (McComb y col., 1984 y 1985; Gillam y col., 2006; Melmed y col., 2011). La incidencia de microprolactinomas es de un 27% en la población general, siendo un 41% inmunorreactivos para PRL. Una de cada diez personas muere con un prolactinoma sin ser diagnosticado (Burrow y col., 1981; Colao y col., 1998). Los prolactinomas tienen mayor incidencia en mujeres entre la segunda y quinta década de la vida. Hay una relación 14 a 1 entre mujeres y hombres durante la tercera década. Después de la quinta década, la incidencia de prolactinomas es mayor en los hombres. Son más frecuentes los macroprolactinomas en los hombres y los microprolactinomas en las mujeres adultas, debido a la expresión temprana de la sintomatología (Velkeniers y Hooghe-Peters, 1998). El tratamiento con DA sola representa la terapia de primera línea en los macroprolactinomas: cirugía y radioterapia deberían ser reservadas para pacientes ya sea intolerantes o resistentes a la DA (Green y col., 2014). Tirosh y col. (2014) detectaron que los macroprolactinomas en hombres causaban hipopituitarismo parcial, afectando la testosterona en todos los adenomas y el cortisol en los pacientes con macroadenomas.

La *hiperprolactinemia* causa alteraciones en la reproducción, descenso de la libido, amenorrea y galactorrea (Ezzat 2003). Los prolactinomas producen cefales, hipopituitarismo, trastornos visuales y parálisis de los nervios craneanos por compresión de las estructuras vecinas. Expresan el receptor de dopamina (RD2) y se tratan con medicamentos dopaminérgicos como la bromocriptina y cabergolina, pero un 20 % de los pacientes desarrollan resistencia o recidivan (Melmed y col., 2011).

Resulta de interés su caracterización genómica en ratas y humanos. Drewett y col. (1993) hallaron aumento de apoptosis en una *hiperplasia lactotropa* inducida mediante estrógenos y tratada con bromocriptina. Salazar-López Ortiz y col. (2014) presentan una guía clínica práctica para el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia en pacientes embarazadas y no embarazadas.

La *macroprolactina,* un complejo monomérico de PRL con inmunoglobulina G, puede ser causa de un diagnóstico de laboratorio de hiperprolactinemia. Beda-Maluga y col. (2014) propusieron la evaluación de la hiperprolactinemia con el uso de los intervalos de PRL después de la separación de las macroformas y Jamaluddin y col. (2013) evaluaron la macroprolactinemia mediante cromatografía de precipitación con polietilenglicol y filtración en gel. Vilar y col. (2014) remarcan la necesidad de definir la etiología de la hiperprolactinemia ya que un nivel de 200-250 ng/ml puede no corresponder a un prolactinoma y 25% de los pacientes con microprolactinomas pueden presentar niveles de PRL inferiores a 100 ng/ml.

En el **cuadro 10.5** se señalan las principales manifestaciones clínicas de los adenomas hipofisarios y su expresión hormonal.

Cuadro 10.5 Principales manifestaciones clínicas de los adenomas pituitarios.

Subtipos de adenomas	Porcentaje	Expresión hormonal	Principales manifestaciones clínicas
Prolactinoma	25-41	PRL	Galactorea. Amenorrea.
Somatotropinoma **Mamosomatropinoma**	10-20	GH (GH + PRL)	Acromegalia.
Corticotropinoma	5–15	ACTH	Síndrome de Cushing.
Gonadotropinoma	10–15	FSH, LH, subunidad α	Irregularidades menstruales. Hipopituitarismo. Efectos de masa tumoral.
Tirotropinoma	0.5-2	TSH, subunidad α	Hipertiroidismo.
Adenoma de células nulas	5-10	Ninguna	Efectos de masa tumoral. Hipopituitarismo.

En el **cuadro 10.6** se presentan las causas de la **hiperprolactinemia.**

Causas:

1. Deficiencia de dopamina hipotalámica.

2. Deficiencia en el transporte de la dopamina hacia la adenohipófisis.

3. Insensibilidad de las lactotropas a la dopamina.

4. Estimulación de las lactotropas: hipotiroidismo.

Cuadro 10.6. Causas de la hiperprolactinemia.

1. Deficiencia de la dopamina hipotalámica:
- Enfermedades hipotalámicas: tumores, malformaciones.
- Secundaria a drogas: metildopa, reserpina, metoclopramida, cimetidina, doperidona, verapamil.
2. Deficiencia en el transporte de la dopamina hacia la adenohipófisis:
- Sección del tallo, micro-macroadenoma.
3. Insensibilidad de lactotropas a la dopamina:
- Micro-macroadenoma.
- Drogas: fenotiazinas, butifenonas.
4. Estimulación de las lactotropas:
- TRH (hipotiroidismo).

Los *somatotropinomas* muestran altos niveles de GH/IGF-I y se tratan con análogos de la somatostatina (octreótido), provocando descenso de la grelina. En un estudio de Somm y col. (2013) se usó un inhibidor de la secreción del dominio de la hormona liberadora de GH (GHRH) y del dominio de la endopeptidasa de la toxina botulínica (SXN101742) que ejerció una acción inhibidora sobre el eje somatotropo con fuerte inhibición de la síntesis pituitaria de la GH.

D´Angelo y col. (2012) identificaron microARN (miARN) que son reguladores de la expresión génica en *somatotropinomas:* miR-34b, miR-326, miR-432, miR-548C-3p, miR-570 y miR-603. Su baja regulación podría contribuir a la tumorogénesis hipofisaria. Los microARNs (miR-26b y miR-128) regularon el crecimiento del mamosomatotropinoma a través de la activación de la vía PTEN-AKT (Palumbo y col., 2013). Trivellin y col. (2012) detectaron una sobreexpresión del microARN miR-107 en adenomas pituitarios y una inhibición de la expresión de la proteína del receptor de aril hidrocarburo.

Kovacs y col. (1996) realizaron valiosos estudios inmunohistoquímicos y de hibridación *in situ* de los *corticotropinomas.* El estudio comparativo de los tumores con síntomas de hipercorticismo demostró que un 45% eran corticotropinomas y 15% eran tumores extrapituitarios con secreción ectópica de ACTH.

Se analizaron parámetros clínicos, hormonales y morfológicos. Se estudiaron 46 *corticotropinomas* y 37 *tumores neuroendocrinos secretores de ACTH.* La estructura histológica de los corticotropinomas fue benigna en comparación con el grado de malignidad/invasión de los tumores neuroendocrinos (Lapshina y col., 2013; Kolesnikova y col., 2013).

En la mayor parte de los pacientes con *tumores secretores de gonadotrofinas,* los síntomas son similares a los que presentan los pacientes con adenomas de células nulas. Dichos tumores gonadotróficos comienzan como tumores no funcionantes en la clínica. Los adenomas de células nulas que no producen ninguna de las mencionadas hormonas, pueden ser considerados como

el sexto tipo de adenomas pituitarios (Swensen y Kirsch, 2002; Melmed y Kleinberg, 2008).

Yamada y col. (2014) estudiaron las características clínicopatológicas y los resultados terapéuticos de 90 casos de *adenomas secretores de TSH* (18% microadenomas y 82% macroadenomas). La cirugía y el tratamiento con análogos de somatostatina lograron eutirodismo en el 83%, la reducción del tumor fue hallada en el 55% y no se presentó recurrencia en el 84% de los pacientes.

Los *adenomas multihormonales* muestran inmunorreactividad para más de una hormona. Las combinaciones más comunes incluyen adenomas GH, PRL y una subunidad de glicoproteína (βTSH, βFSH, βLH y αSU) (Bassetti y col., 1986; Salehi y col., 2006; Luk y col., 2012). También hay rarezas como la combinación ACTH-GH (Rasul y col., 2014).

Los *adenomas subclínicos, silenciosos o incidentalomas* se caracterizan por la ausencia de manifestaciones clínicas, son hallazgos de necropsias o neuroimágenes y requieren un equipo multidisciplinario para su tratamiento con atención longitudinal (Scangas y Laws, 2013). Los adenomas silenciosos (no funcionantes) representan 14-28% de los tumores hipofisarios, causan síntomas de deficiencia por compresión y se detectan por RNM. La cirugía transesfenoidal es la primera opción para resolver los síntomas compresivos que provocan. Cazabat y col. (2014) detectaron múltiples microquistes en 76% de los adenomas corticotropos silenciosos mediante RNM ponderada en T2.

Buurman y Saeger (2006) estudiaron 3.048 autopsias, hallando 334 *adenomas silenciosos* por lo que no se reportaron síntomas de secreción hormonal: prolactinomas poco granulados: 39%, células nulas: 22%, oncocitomas: 31%, corticotropinomas: 46%, gonadotropinomas: 22%, somatotropinomas: 7% y tirotropinomas: 2%. Los adenomas GH silenciosos constituyen un reto diagnóstico y terapéutico. Se presentan como macroadenomas invasivos en mujeres jóvenes y requieren: determinación preoperatoria de GH-IGF-I, inmunohistoquímica del tumor (GH, PRL, expresión del receptor de somatostatina) y evaluación del grado de proliferación (mitosis, Ki67 y p53) (Chinezu y col., 2013). Wade y col. (2011) comunicaron somatotropinomas silentes, sin aumento de la GH ni acromegalia y que parecen ser más comunes de lo que se pensaba (1/3 de los somatotropinomas). Salhi y col. (2006) estudiaron las correlaciones clínico-patológicas de 4 corticotropinomas silenciosos sin síndrome de Cushing. Se presentaron como macroadenomas con cefaleas, alteraciones del campo visual e inmunomarcación positiva para ACTH luego de la resección.

Mezzomo y col. (2012) evaluaron la expresión de los reguladores negativos de crecimiento celular MEG3 GADD45γ que se pierden en la mayoría de los *adenomas pituitarios humanos esporádicos clínicamente no funcionantes.* Marko y col. (2012) remarcan la importancia de las estrategias clínicas y moleculares integradas para predecir la recurrencia temprana en los adenomas pituitarios no funcionantes resecados por cirugía y utilizan la expresión génica basada en microensayos para buscar subgrupos de diferente genotipo. Molitch (2014) estudió los tumores pituitarios no funcionantes y, en ausencia de hipersecreción, hipopituitarismo o defectos del campo visual, puntualiza que deben ser seguidos con cribado periódico por RNM.

La inmunomarcación positiva para un subtipo de adenoma hipofisario puede ser clínicamente silenciosa y, por ejemplo, los *corticotropinomas silenciosos* siguen un curso más agresivo (Cooper y Melmed, 2012).

El estudio de los tumores de la glándula pituitaria se hace mediante **RNM** con administración dinámica de un agente de contraste y la región selar debe ser mapeada en rodajas finas (Jesser y col., 2014).

Tratamiento.

El tratamiento de los adenomas pituitarios comprende: **cirugía, radiocirugía** y **terapia farmacológica:** somatotropinomas (octreodina-pasireotida), prolactinomas (cabergolina-bromocriptina; acromegalia (pegvisomant); tumores agresivos (temozolomida) y en un futuro: terapia génica (McCance y col., 1989; Dannanberg y Dalkin, 1993; Melmed, 1997; Kopzak y col., 2014). La terapia depende del tipo de adenoma hipofisario y debería ser manejada por un equipo de endocrinología y neurocirugía (Lake y col., 2013). Las terapias convencionales para los tumores pituitarios incluyen neurocirugía, radioterapia y tratamientos farmacológicos para algunos tipos tumorales (Tomita y col., 1981; Vance y col., 1985; Halperin y col., 1987; Halberg y Sheline, 1987; Wemeau y col., 1988; Vos y col., 1988; Lamberts y col., 1989; Shimon y Melmed, 1998).

La **cirugía transesfenoidal** (endonasal endoscópica) ha probado ser altamente efectiva en los microadenomas, pero puede tener complicaciones postquirúrgicas, como la aparición de una nueva disfunción pituitaria, diabetes insípida y, a veces, la formación de una fístula, desarrollada aun en pacientes operados por un neurocirujano especialista (Tindall y Tindall, 1984; McCutcheon y col., 1990; Friedman y col., 1989; Sudhakar y col., 2004; Laws y col., 2004), con control operativo y perioperativo (Christian y col., 2014).

Los objetivos del tratamiento son suprimir la excesiva secreción hormonal, remover la masa tumoral, preservar la función hipofisaria residual y prevenir la recurrencia o progresión del adenoma. Los pacientes con microprolactinomas y sin síntomas debe ser sometidos a una conducta expectante, con un seguimiento periódico mediante dosajes de la PRL sérica y estudios de imágenes de la región selar (Molitch, 1999). Las terapias farmacológicas con agonistas de la dopamina (bromocriptina, cabergolina y quinagolida) actuarían sobre receptores D2 presentes en las membranas de las lactotropas, provocando un descenso de la proliferación celular y de la hiperprolactinemia en pacientes portadores de prolactinomas secretores (Tindall y col., 1982; Crosignani, 1982; Landolt y col., 1983 y 1984; Molitch y col., 1985; Molitch, 1989, 1997 y 1999; Dalkin y Marshall, 1989; Pellegrini y col., 1989; Melis y col., 1989; Colao y col., 1998; Serri y col., 2003). Los macroprolactinomas redujeron su tamaño con bromocriptina (Bassetti y col., 1984; Bevan y col, 1989; Kocijancic y col., 1990) **(cuadro 10.7).**

Cuadro 10.7 Tratamiento de los prolactinomas secretores.

1. Médico: Bromocriptina, cabergolina, pergolina, lisurida, quinagolida.
2. Quirúrgico: Hipofisectomía transesfenoidal.
3. Radioterapia.

La **terapia con bromocriptina** resultó útil para el tratamiento de los prolactinomas invasivos (Cho et al., 2013). Sin embargo, un significativo porcentaje presentó efectos adversos tales como náuseas, vómitos, hipotensión postural, cefaleas y constipación (Webster y col., 1994).

En pacientes portadores de *somatotropinomas secretores,* los *análogos de somatostatina y las preparaciones de depósito (octreotide)* pueden bajar la hipersomatotropinemia a niveles compatibles con una calidad de vida aceptable en el largo plazo. La supresión de la hipersecreción de la GH, el descenso de la producción del IGF-I y el control de los síntomas, han sido beneficiosos en dicha terapia. Además, una significativa reducción del tumor se comunicó en numerosos estudios, en especial en pacientes que sobrellevan una terapia médica primaria (Clemmons y col., 1979; Melmed y col., 1983; Jackson y col., 1988; Daughaday, 1990; Ho, 1990; Fredstorp y col., 1990; Bevan, 2005; Somm y col., 2013). Ninguno de los tratamientos farmacológicos cura los tumores que pueden tener recurrencias si se discontinúan. Chinezu y col. (2014) comunicaron la expresión de los receptores de somatostatina (SSTR2A y SSTR5) en 108 tumores pituitarios endocrinos mediante detección inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales específicos que pueden ayudar en la elección de un tratamiento médico postoperatorio.

El diagnóstico bioquímico de *acromegalia* se basa en la medición de IGF-I y de GH (Kannan y Kennedy, 2013). Los análogos de somatostatina son de elección en la terapia médica de la acromegalia **(cuadro 10.8)** (Barkan, 1989; Bevan, 2005; Espinosa de Monteros y col., 2014).

Cuadro 10.8 Tratamiento de la acromegalia.

1. **Médico:**
   - Análogos de la somatostatina: Octreótido.
   - Antagonistas del receptor GH: Pregvisomant.
2. **Quirúgico:** Hipofisectomía transesfenoidal.
3. **Radioterapia.**

Arihara y col. (2014) comunicaron que la *bromocriptina,* potente agonista de la dopamina D2, suprime el aumento de secreción de la GH en la mayoría de los pacientes con acromegalia, pero el somatotropinoma debe tener receptores para dopamina D2.

La *cirugía seguida de radioterapia o radiocirugía* en caso de tumores remanentes o recurrentes, siguen siendo la piedra angular de los adenomas hipofisarios no funcionantes (Pereira y Biermasz, 2012).

Los *somatotropinomas escasamente granulados, los corticotropinomas y los mamo-somatotropinomas silenciosos* tienen conducta potencialmente agresiva (Raverot y col., 2014). Algunos somatotropinomas silenciosos agresivos fueron resistentes a la temozolomida (Batissse y col., 2013). Los adenomas hipofisarios invaden con frecuencia los senos adyacentes o recidivan luego de la primera cirugía. La expresión de endocan, un proteoglucano secretado por las células endoteliales de los adenomas, puede ser un inmunomarcador relevante del comportamiento agresivo de los tumores pituitarios (Cornelius y col., 2012; Matano y col., 2014). La terapia con anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) resultó efectiva en carcinomas pituitarios (Ortiz y col., 2012a-b; Raverot y col., 2012). Roelfsema y col. (2012) estudiaron los factores clínicos implicados en la recurrencia de los adenomas pituitarios después de la remisión

quirúrgica y detectaron que el nivel hormonal basal postoperatorio es el predictor más importante de recurrencia de los adenomas funcionantes. Un estudio inmunohistoquímico y molecular demostró que la expresión de galectina-3 (Lgals3) sería un factor predictivo en la conducta agresiva de los adenomas hipofisarios (Righi y col., 2013). En los *adenomas agresivos* se utiliza **temozolomida** que logra controlarlos en el 40% de los casos (Raverot y col., 2012; Di leva y col., 2014; Cámara Gómez, 2014).

Hirohata y col. (2013) demostraron que la *temozolomida* preservó la función de la proteína de reparación de genes (MSH6) en las neoplasias malignas de la pituitaria y Jouanneau y col. (2012) evaluaron la eficacia antitumoral del everolimus en el carcinoma pituitario resistente a la temozolomida.

La detección temprana de un fenotipo agresivo de prolactinoma debe permitir el establecimiento rápido de la estrategia terapéutica terapéutica óptima asociando cirugía y radioterapia para retrasar o inhibir las metástasis (Zemmoura y col., 2013).

La *radioterapia* es usualmente empleada como un tratamiento adyuvante después de la cirugía tumoral pituitaria (Sutton, 1985; Halberg y Sheline, 1987; Grigsby y Sheline, 1990; Sheppard, 1994 y 2005). Aunque la irradiación resulta efectiva para prevenir la recidiva tumoral, causa complicaciones, siendo la más frecuente el hipopituitarismo (58 a 83%) (Littley y col., 1989). En algunos casos se ve lesión del nervio óptico (2%) y necrosis cerebral por radiación (0,2%). Aunque es infrecuente, la radiación puede inducir fibrosarcomas y osteosarcomas. La radioterapia focalizada, ya sea en la forma de radioterapia multiarco estereotáxica o en corte gamma que pueden ser aplicadas en un área pequeña, tiene la ventaja de reducir el daño de los tejidos normales pituitarios y de las estructuras vasculares y neuronales vecinas (Kaltsas y col, 2005; Laws y col., 2004; Kovacs, 2014). Elson y col. (2014) estudiaron el efecto del tratamiento del eje hipotálamo-pituitario con radioterapia conformacional 3D basada en un acelerador lineal con tomoterapia de intensidad modulada (IMRT) o radiocirugía estereotáxica con cuchillo gamma y presentaron la dosimetría máxima. Granov y col. (2013) mostraron los resultados de la efectiva radiocirugía con protones en los adenomas pituitarios endoselares.

La validez de los denominados **"tumores atípicos"** propuesta el 2004 por WHO es ahora debatible. Raverot y col. (2012 y 2014) proponen llamar al grado tumoral 2b con alto riesgo de recurrencia como *"tumor sospechado de malignidad"* ya que tiene evidencias clínicas, patológicas y moleculares que sugieren la posibilidad de desarrollar metástasis y deberían ser tratados con estrategias terapéuticas intensivas y personalizadas.

En síntesis, aunque se han hecho importantes avances en el tratamiento de los tumores pituitarios, no hay una terapia totalmente satisfactoria y, en este contexto, la **terapia génica** aparece como una alternativa promisoria para el tratamiento de los adenomas pituitarios.

10.10 Craneofaringiomas (figs. 10.72 a 10.75).

Tumores disembrioplásicos raros originados a partir de restos de la *bolsa de Rathke,* de localización supraselar, que afectan a niños y adolescentes.

- **Epidemiología:** 0.5-2 casos por 100.000/año, 4% de tumores intracraneales en niños, 56% de tumores selares. Picos de incidencia: 5-14 años; 65-75 años. Sin diferencias en cuanto a sexo.

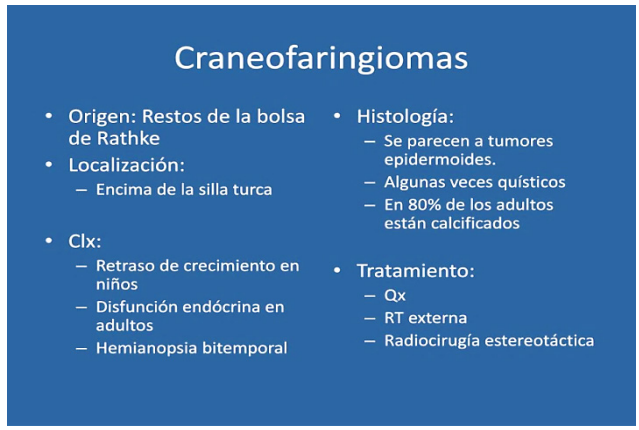


Fig. 10.72 Craneofaringiomas (slideshare).

- **Histopatología:** dos variantes: *adamantinomatosa* y *escamosa papilar.* Suelen tener un importante componente quístico de contenido aceitoso y una pared parcialmente calcificada.

Fig. 10.73 Craneofaringioma: clasificación (slideshare).

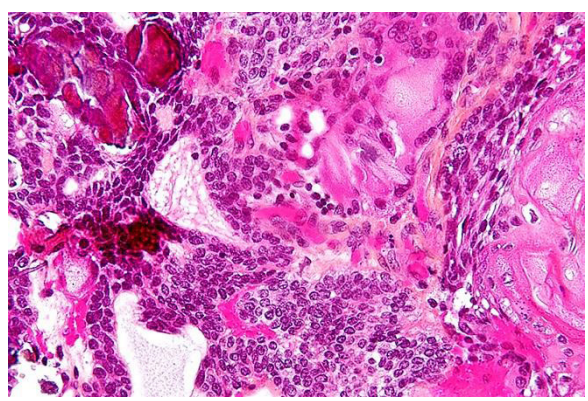


Fig. 10.74 Craneofaringioma adamantimoso (slideshare).

Presencia de cristales de colesterol, calcificación y nidos de " queratina húmeda" (células descamadas) rodeadas de epitelio odontogénico estratificado.

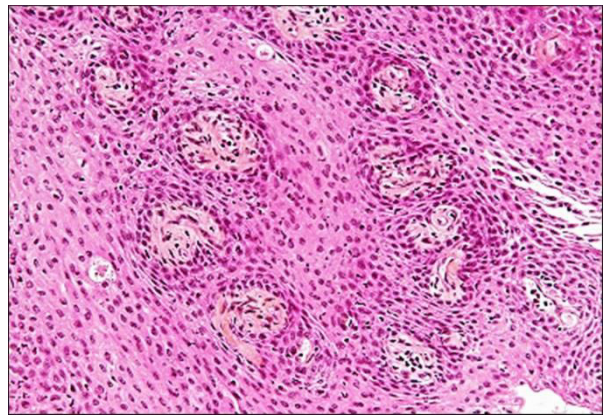


Fig. 10.75 Craneofaringioma adamantimoso (slideshare).

Brotes de células escamosas metaplásicas con muy pocas o ausentes calcificaciones y quistes. Algunos nidos muestran degeneración mucoide central (transformación microquística)

- **Clínica:** disfunción neuroendocrina y campimétrica por compresión del quiasma (hemianopsia bitemporal o cuadrantanopsia inferior) al comenzar la compresión por arriba, a diferencia de los adenomas que lo hacen por abajo. Pueden producir talla baja y obesidad por afectación hipotálamo-hipofisaria.

- **Tratamiento de elección:** resección quirúrgica, pero se han utilizado también la evacuación estereotáctica del quiste, terapia intracavitaria con radioisótopos, bleomicina intralesional, IFN-α, radioterapia convencional y radiocirugía.

10.11 Tumores metastásicos.

Las metástasis son los tumores cerebrales más frecuentes en el adulto, pero son excepcionales en niños. Se localizan generalmente a nivel de la unión córtico-subcortical de los hemisferios cerebrales (80%) y, con menos frecuencia, en los hemisferios cerebelosos. Aun así, representan el tumor más frecuente en la fosa posterior del adulto. El mayor porcentaje es de origen pulmonar. La neoplasia que tiene más tendencia a metastatizar en el cerebro es el melanoma.

Diagnóstico.

- TC: se presentan como lesiones hipodensas cuya pared se realza de forma importante tras la administración de contraste intravenoso (captación en anillo). Están rodeadas de edema vasogénico digitiforme.

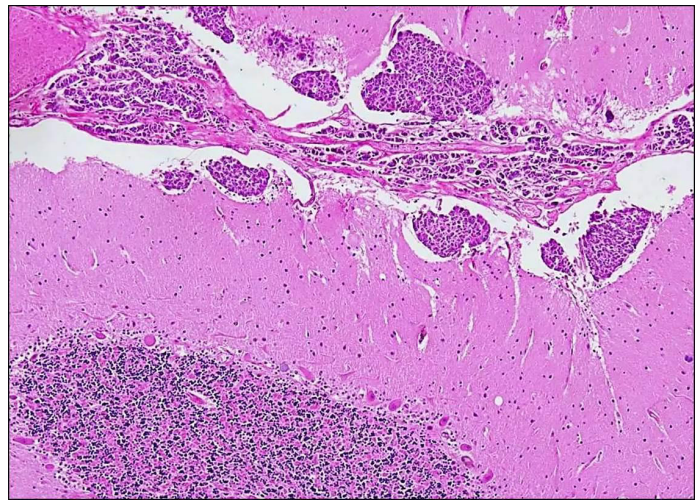


Fig. 10.76 Tumor metastásico en cerebelo (slisdeshare).

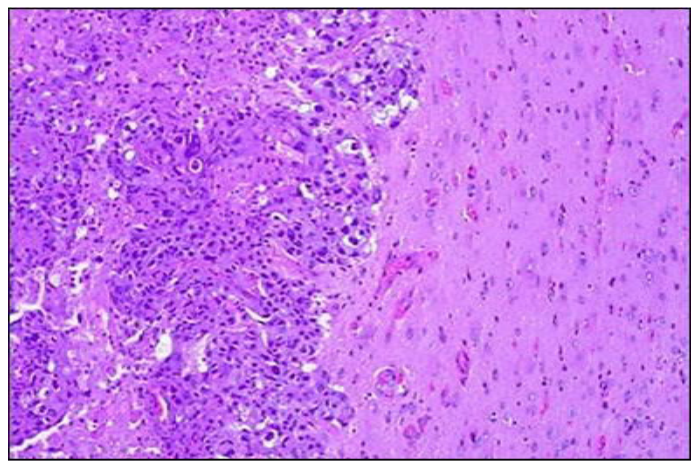


Fig. 10.77 Tumor metastásico en cerebro (Springer Link).

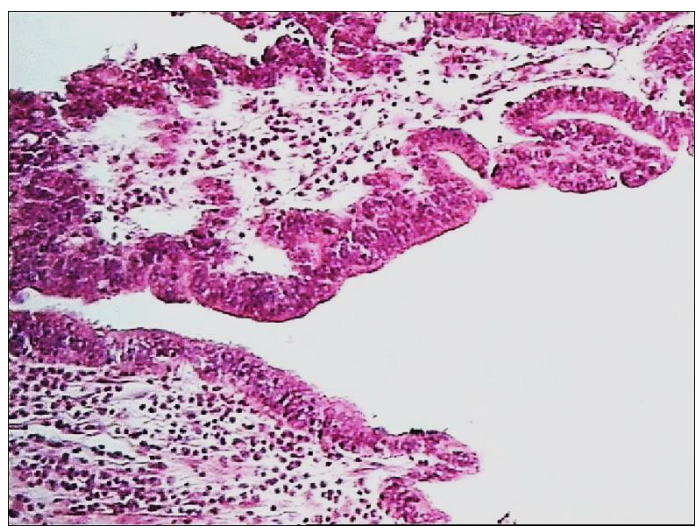


Fig. 10.78 Metástasis cerebral de adenocarcinoma papilar
(V Congreso Virtual Hispanoamericano de Anantomía Patológica).

10.12 Neurinoma del VIII par (schwannoma vestibular) (fig. 10.79).

Se trata de un tumor benigno, de crecimiento lento, que se origina en la vaina de mielina de la rama vestibular del VIII par craneal. Es el tumor más frecuente del ángulo pontocerebeloso. Pueden ser bilaterales y resultan patognomónicos de neurofibromatosis tipo II. Produce hipoacusia neurosensorial, acúfenos y vértigo (lesión del VIII par). En su crecimiento pueden comprimir los pares V y VII, dando lugar a hipoestesia trigeminal con abolición del reflejo corneal y paresia facial. Cuando son muy grandes, pueden llegar a comprimir el tronco encefálico y otros pares craneales, dando lugar a ataxia, diplopía, afectación de pares bajos e incluso trastornos respiratorios y coma. Por lo general son sólidos aunque algunos presentan formaciones quísticas.

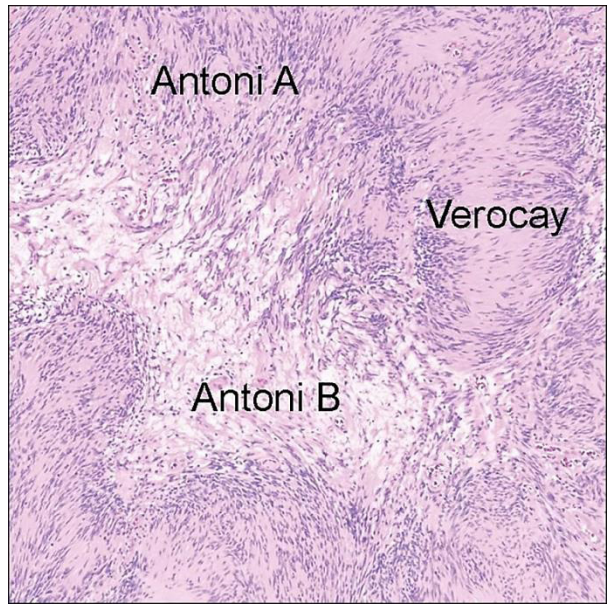


Fig. 10.79 Neurinoma del VIII par (**schwannoma vestibular**) (ar.inspiredpencil.com).

- **Región Antoni A:** células densamente agrupadas con citoplasma fibrilar (compacto).
- **Región Antoni B:** pocas células y consistencia vacuolar (laxo y reticular).

Diagnóstico.

El procedimiento diagnóstico de elección es la RM y, en segundo lugar, la TC con contraste.

Tratamiento.

El tratamiento puede ser quirúrgico y/o mediante radiocirugía.

10.13 Linfoma cerebral primario (fig. 10.80).

Representa el 3% de los tumores del SNC. Se observa en pacientes inmunocompetentes. Se asocia a infecciones por el virus de Epstein-Barr. Suelen ser linfomas de células B y presentar distribución perivascular. Se localizan con más frecuencia en ganglios de la base, sustancia

blanca periventricular y cuerpo calloso. Presentan infiltrados perivasculares de linfocitos. En la TC craneal captan contraste de forma homogénea, con frecuencia en anillo. Es característica la importante disminución o desaparición de las lesiones en la TC, tras un ciclo de varias semanas con corticoides en dosis elevadas. Requieren biopsia para confirmación histológica. Se tratan con quimioterapia, trasplante hematológico y radioterapia.

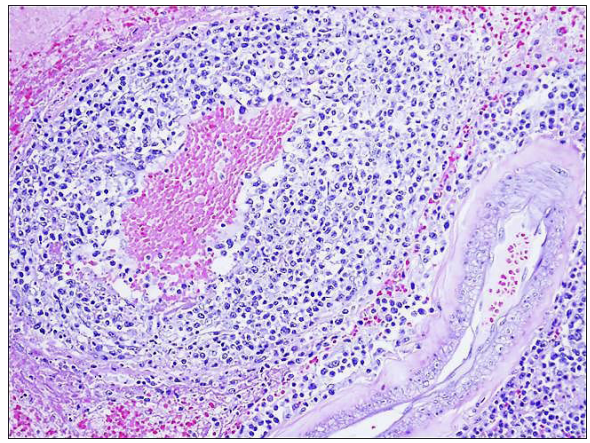


Fig. 10.80 Linfoma cerebral primario (Neurología).

Infiltrado linfoide con patrón angiocéntrico.

Firmas moleculares (fig. 10.81).

Fig. 10.81 Firmas moleculares de los tumores cerebrales (slideshare).

La IHQ aporta información genética (Chan et al., 2013):

a. Traslocaciones cromosómicas específicas.

b. Mutaciones específicas.

c. Deleciones.

d. Amplificación genética.

e. Virus asociados a tumores.

Referencias

- Andoniadou CL et al. Sox2 (+) stem/progenitor cells in the adult mouse pituitary support organ homeostasis and have tumor-inducing potential. Cell Stem Cell 13(4):433-445, 2013.
- Aranda FI et al. Oncocitoma fusocelular hipofisario. Rev Esp Patol 46:206-211, 2013.
- Arihara Z et al. Bromocriptine, a dopamine agonist, increases growth hormone secretion in a patient with acromegaly. Tohoku J Exp Med 234(2):129-135, 2014.
- Asa SL and Mete O. A history of pituitary pathology. Endocr Pathol 25(1):6-11, 2014.
- Asa SL, Ezzat S. Aggressive pituitary tumors or localized pituitary carcinomas: defining pituitary tumors. Exp Rev Endocrinol Metab 11: 149-162, 2016.
- Asa SL, Ezzat S. Genomic approches to problems in pituitary neoplasia. Endocr Pathol 25(3):209-213, 2013.
- Balestra L. Trabajo de Especialización Universitaria en Endocrinología: Diagnóstico y tratamiento de adenomas hipofisarios. Cátedra Postgrado de Clínica de la Nutrición y Endocrinología. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP. Dirección: Dra. Cónsole GM, 2003.
- Bartel F et al. MDM2 and its splice variant messenger RNAs: expression in tumors and down-regulation using antisense oligonucleotides. Mol Cancer Res 2(1):29-35, 2004.
- Bassetti M, Spada A, Arosio, Vallar L, Brina M, Giannattasio G. Morphological stidies on mixed growth hormone (GH)- and prolactin (PRL)-secreting human pituitary adenomas. Coexistence of GH and PRL in the same secretory granule. J Clin Endocrinol Metab 62(6):1093-1100, 1986.
- Batisse M et al. Aggressive silent GH pituitary tumor resistant to multiple treatments, including temozolomide. Cancer Invest 31(3):190-196, 2013.
- Beda-Maluga K et al. Evaluation of hyperprolactinaemia with the use of the intervals for prolactin after macroforms separation. J Physiol Pharmacol 65(3):359-364, 2014.
- Bertherat J et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5´- monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. J Clin Endocrinol Metab 9(6):2085-91, 2009.
- Bevan JS. Clinical review: the antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 90(3):1856-63, 2005.
- Bottoni A et al. miR-15a and miR-16-1 down regulation in pituitary adenomas. J Cell Physiol 204(1):280-285, 2005.
- Brat DJ et al. Pituicytoma. WHO Classification of tumours of the central nervous system, pp. 332-333.
- Buslei R et al. Craniopharyngioma. WHO Classification of tumours of the central nervous system, pp. 324-328.
- Butz H et al. Down-regulation of Wee1 kinase by a specific subset of microRNA in human sporadic pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab 95(10): E181-191, 2010.
- Calin GA et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. Proc Natl Acad Sci USA 101(9):2999-3004, 2004.

- Cazabat L ET AL. Silent, but non unseen: multimicrocystic aspecto on T2-weighted MRI in silent corticotroph adenomas. Clin Endocrinol (Oxf) 81(4):566-572, 2014.

- Chinezu L et al. Silent GH pituitary tumor: diagnostic and therapeutic challenges. Ann Endocrinol (Paris) 74(5-6):491-495, 2013.

- Cho KR, Jo KI, Shin HJ. Bromocriptine therapy for the treatment of invasive prolactinoma: the single institute experience. Brain Res Treat 1(2):71-77, 2013.

- Cónsole GM et al. Sexual dimorphism in the age changes of the pituitary lactotrophs in rats. Mech Ageing Dev 95(3):157-166, 1997.

- Cónsole GM. Neuroendocrinología hipofisaria. EDULP y Red de Universidades Nacionales (REUN): Editorial de UNLP, 2022. ISBN 978-987-8475-58-5. http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/140880

- Cónsole GM. The pituitary gland: normal and pathologic morphology. EDULP y Red de Universidades Nacionales (REUN): Editorial de la UNLP, 2017. ISBN 978-987-4127-32-7. Link: http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/61267

- Cooper O, Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: the silent tumors. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 26(4):447-460, 2012.

- Cornelius A et al. Endothelial expression of endocan is strongly associated with tumor progression in pituitary adenoma. Brain Pathol 22(6):757-764, 2012.

- Cristina C et al. PTTG expression in different experimental and human prolactinomas in relation to dopaminergic control of lactotropes. Mol Cancer 6:4, 2007.

- Cuny T et al. Genetic analysis in young patients with sporadic pituitary macroadenomas: besides AIP don´t forget MEN1 genetic analysis. Eur J Endocrinol 168(4):533-541, 2013.

- D´Angelo D et al. Altered microRNA expression profile in human pituitary GH adenomas: down-regulation of miRNA targeting HMGA1, HMGA2, and E2F1. J Clin Endocrinol Metab 97(7): E1128-1138, 2012.

- de Lima DS et al. SAGE analysis highlights the putative role of underexpression of ribosomal proteins in GH-secreting pituitary adenomas. Eur J Endocrinol 167(6):759-768, 2012

- Di Ieva A et al. Aggressive pituitary adenomas-diagnosis and emerging treatments. Nat Rev Endocrinol 10(7):423-435, 2014.

- Egashira N et al. Expression of FOXL2 in human normal pituitaries and pituitary adenomas. Mod Pathol 24(6):765-773, 2011.

- Espinosa de los Monteros AL et al. The role of primary pharmacological therapy in acromegaly. Pituitary Suppl 1: S4-10, 2014

- Ezzat S, Asa SL. Mechanisms of disease: the pathogenesis of pituitary tumors. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2(4):220-230, 2006.

- Felix IA, Horvath E, Kovacs K. Massive Crooke´s hyalinization in corticotroph cell adenomas of the human pituitary. A histological, immunocytological and electron microscopic study of three cases. Acta Neurochir (Wien) 58(3-4):235-243, 1981.

- Ferraris J et al. N-terminal prolactin-derived fragments, vasoinhibins, are proapoptotic and antiproliferative in the anterior pituitary. PLos One 2011; 6(7): E21806, 2011.

- Ferris S. et al. Caracterización de los gliomas: de la morfología a las moléculas. Arco de Virchow 471 (2): 257-269, 2017.

- Gadelha MR et al. Genectis of pituitary adenomas. Front Horm Res 41:111-140, 2013.

- Green AI et al. xtensive experience in the management of macroprolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf.) 81(1):85-92, 2014.

- Hirohata T et al. DNA mismatch repair protein (MSH6) correlated with the responses of atypical adenomas and pituitary carcinomas to temozolomide: the national ccoperative study by Japan Society for hypothalamic and pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab 98(3):1130-1136, 2013.

- Horvath E et al. Folliculo-stellate cells of the human pituitary as adult stem cells: examples of their neoplastic potential. Ultrastruct Pathol 34(3):133-139, 2010.

- Horvath E et al. Plurihormonal adenoma. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs, pp. 35.

- Horvath E et al. Silent adenoma subtype 3 of the pituitary-immunohistochemical and ultrastructural classification: a review of 29 cases. Ultrastruct Pathol 29(6):511-524, 2005.

- Jarzembowski J et al. Type IV collagen immunostaining is a simple, reliable diagnostic tool for distinguishing between adenomatous and normal pituitary glands. Arch Pathol Lab Med 131(6):931-935, 2007.

- Jiang X, Zhang X. The molecular pathogenesis of pituitary adenomas: an update. Endocrinol Metabol (Seoul) 28(4):245-254, 2013.

- Kaltsas GA et al. Clinical review: diagnosis and management of pituitary carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 90(5):3089-99, 2005.

- Kannan S, Kennedy L. Diagnosis of acromegaly: state of the art. Expert Opin Med Diagn 7(5):443-453, 2013.

- Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. N Engl J Med 62: 1219-1226, 2010.

- Kloub o et al. Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis: report of two recurrent cases. Am J Surg Pathol 29:247-253, 2005.

- Kolesnikova GS et al. Comparative analysis of clinical, hormonal and morphological studies in patients with neuroendocrine ACTH-producing tumours. Int J Endocrinol 659232, 2013.

- Kovacs K et al. Adenoma of the human pituitary producing growth hormone and thyrotropin. A histologic, immunocytologic, and fine-structural study. Virchows Arch A 395(1):59-68, 1982.

- Kovacs K. Editorial: Gamma knife radiosurgery and nonfunctionary pituitary adenomas. J Neurosurg 120(3):645, 2014.

- Lin Y et al. Frequent mutations and amplifications of the PIK3CA gene in pituitary tumors. Endocr Relat Cancer 16(1):301-310, 2009.

- Lloyd RV et al. Stem cells and cancer stem-like cells in endocrine tissues. Endocr Pathol 24(1):1-10, 2013.

- Lopes MB et al. Spindle cell oncocytoma. WHO Classification of tumours of the central nervous system, pp. 334-336.

- Luk CT et al. Plurihormonal pituitary adenoma immunoreactive for thyroid-stimulating, growth hormone, follicle-stimulating hormone, and prolactin. Endocr Pract 18(5): e121-126, 2012.
- Marko NF, Weil RJ. Pituitary gland: new pathways in the pathogenesis of pituitary adenomas. Nat Rev Endocrinol 8(10):572-573, 2012.
- Mathioudakis N et al. Expression of pituitary stem/progenitor marker GFRα2 in human pituitary adenomas and normal pituitary. Pituitary 18(1):31-41, 2015.
- Melmed S et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96(2):273-288, 2011.
- Melmed S. Mechanisms of pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. J Clin Invest 112(11):1603-18, 2003.
- Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. Nat Rev Endocrinol 7(5):257-266, 2011.
- Mete O, Asa SL. Therapeutic implications of accurate classification of pituitary adenomas. Sem Diag Pathol 30(3):158-164, 2013.
- Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors. Handb Clin Neurol 124:167-184, 2014.
- Oriola J et al. Germline mutations of AIP gene in somatotropinomas resistant to somatostatin analogues. Eur J Endocrinol 2012; 168(1):9-13.
- Palmieri D et al. Downregulation of HMGA-targeting microRNAs has a critical role in human pituitary tumorigenesis. Oncogene 31(34):3847-3865, 2012.
- Palumbo T et al. Functional screen analysis reveals miR-26b and miR-128 as central regulators of pituitary somatomammotrophic tumor grwth trhough activation of the PTE-AKT pathway. Oncogene 32(13): 1651-59, 2013.
- Pease M et al. The role of epigenetic modification in tumorigenesis and progression of pituitary adenomas: a systematic review of the literature. PLoS One 8(12):82619, 2013.
- Perry A, Wesseling P. Clasificación histológica de los gliomas. Handb Clin Neurol 134:71-95, 2016.
- Phillippon M et al. Long-term control of a MEN1 prolactin secreting pituitary carcinoma after temozolomide treatment. Ann Endocrinol (Paris) 73(3):225-229, 2012.
- Rasul FT et al. Plurihormonal pituitary adenoma with concomitant adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and growth hormone (GH) secretion: a report of two cases and review of the literature. Acta Neurochir (Wien) 156(1):141-146, 2014.
- Raverot G et al. Management of endocrine disease: clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies. Eur J Endocrinol 170(4):R121-132, 2014.
- Raverot G et al. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment. Clin Endocrinol (Oxf.) 76(6):769-775, 2012.
- Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J. Management of endocrine disease: clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies. Eur J Endocrinol 170(4):R121-132, 2014.

- Reifenberger G. et al. Avances en la genética molecular de los gliomas: implicaciones para la clasificación y la terapia**.** Nat Rev Clin Oncol 14(7):434-452, 2017.
- Salehi F et al. Biomarkers of pituitary neoplasms: a review (Part II). Neurosurgery 67(6): 1790-1798, 2010.
- Sano T et al. Null cell adenoma. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs, pp. 33-34.
- Sav A et al. Biomarkers of pituitary neoplasms. Anticancer Res 32(11):4639-54, 2012.
- Scangas GA, Laws ER. Pituitary incidentalomas. Pituitary 17(5):486-491, 2014.
- Scheithauer BW et al. Pituitary carcinoma. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs, pp. 36-39.
- Tirosh A et al. Hypopituitarism patterns and prevalence among men with macroprolactinomas. Pituitary 18(1):108-115, 2015.
- Trouillas J. A search of a prognostic classification of endocrine tumors. Endocr Pathol 25(2):124-132, 2014.
- Vajtai I, Kappeler A, Sahli R. Folliculo-stellate cells of "true dendritic" type are involved in the inflammatory microenvironment of tumor immunosurveillance of pituitary adenomas. Diagn Pathol 2:20, 2007.
- Vandeva S et al. The genetics of pituitary adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 24(3):461-476, 2010.
- Wesseling P, Capper D. Clasificación de los gliomas de la OMS 2016. Neuropathol Appl Neurobiol 44(2):139-150, 2018.
- Wierinckx A et al. Proliferation markers of human pituitary tumors: contribution of a genome-wide transcriptome approach. Mol Cell Endocrinol 326(1-2):30-39, 2010.
- Yu R, Melmed S. Pituitary tumor transforming gene: an update. Front Horm Res 32:175-185, 2004.
- Zada G et al. Adenomas hipofisarios atípicos: incidencia, características clínicas e implicaciones. Revista de Neurocirugía 114:336-344, 2011.
- Zemmoura I et al. Aggressive and malignant prolactin pituitary tumors: pathological diagnosis and patient management. Pituitary 16(4):515-522, 2013.

CAPÍTULO 11

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS DEGENERATIVAS

Un aumento en la esperanza de vida durante las últimas décadas en la mayoría de los países del mundo ha dado lugar a un número creciente de personas que sufren enfermedades neurodegenerativas, como la *enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la demencia frontemporal* y otras. Las formas familiares de enfermedades neurodegenerativas representan del 5 al 10% de todos los casos y son causadas por mutaciones en genes específicos que a menudo dan como resultado el depósito de proteínas.

Los factores de riesgo para la neurodegeneración incluyen trauma, estilo de vida y variantes alélicas de genes asociados a enfermedades con penetrancia incompleta. Muchas de estas variantes de genes están ubicadas en loci relacionados con la inmunidad, particularmente en el locus del antígeno leucocitario humano **(HLA clase II)** que codifica proteínas del *complejo mayor de histocompatibilidad clase II* **(MHCII)** que desempeñan un papel clave en la presentación del antígeno y se expresa en células microgliales. La microglía es un componente de la inmunidad innata que fagocita depósitos de proteínas patológicas y producen factores proinflamatorios que aceleran la muerte neuronal. Además, participan mecanismos de inmunidad adaptativa: presentación de antígenos, respuesta de células T y producción de anticuerpos.

11.1 Enfermedad de Parkinson (EP).

Es un *trastorno neurodegenerativo crónico* que conduce a una incapacidad progresiva con *pérdida de neuronas secretoras de dopamina en la sustancia nigra y en los ganglios basales del encéfalo.* El proceso degenerativo lleva al depósito de *agregados proteicos tóxicos, disfunción y muerte neuronal.*

Etiopatogenia.

- Multifactorial.

- Predisposición genética (PARK 1 Aa PARK 11). La forma PARK 2 (autosómica recesiva) es la más frecuente.

- Toxicidad ambiental y endógena (estrés oxidativo, defecto mitocondrial).

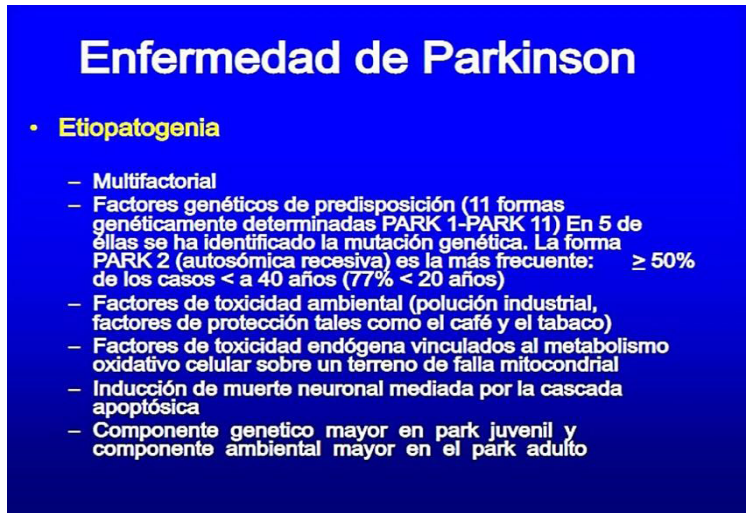


Fig. 11.1 Enfermedad de Parkinson (slideplayer).

Epidemiología.

- Prevalencia: 160/100.000.

- Incidencia: afecta al 2% de los individuos mayores de 70 años. Ambos sexos.

Genética (figs. 11.2 a 11.6).

Muestra ***mutaciones genéticas*** **PARK1 (sinucleina α), PARK2-5-7-10** que determinan cambios en la configuración de las í y ***factores ambientales*** que provocan *defectos mitocondriales y estrés oxidativo.* Las enfermedades pueden ser **hereditarias** o **esporádicas.** Hay una **EP hereditaria familiar** con mutaciones en 7 genes y existe una **EP** debida a **herencia autosómica recesiva.**

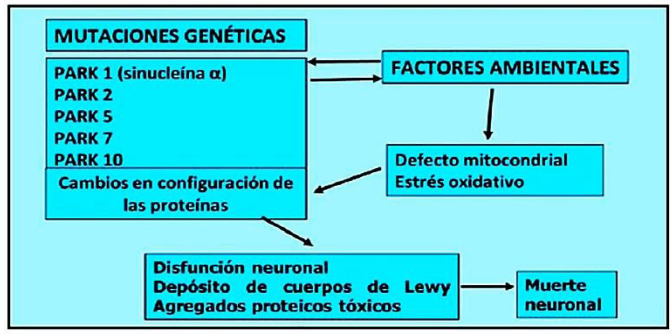


Fig. 11.2 Genética de la EP (slideplayer).

Fig. 11.3 Genes en la EP (slideplayer).

Las enfermedades pueden ser **hereditarias** o **esporádicas (fig. 11.4).**

Hay una **EP hereditaria familiar** con mutaciones en 7 genes **(fig. 11.5)** y existe una **EP** debida a **herencia autosómica recesiva (fig. 11.6).**

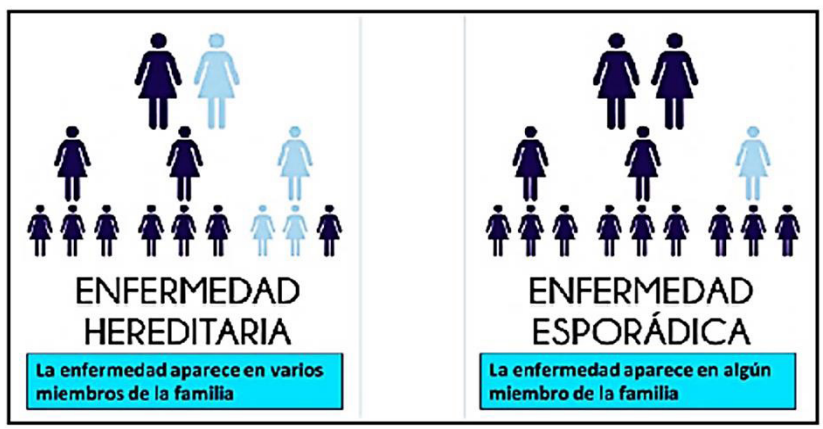


Fig. 11.4 Hereditarias y esporádicas (Lorgen).

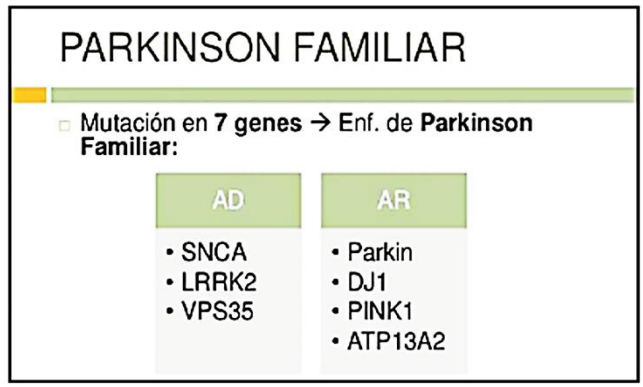


Fig 11.5 Parkinson familiar (slideshare).

Fig 11.6 Parkinson: herencia autosómica recesiva (slideshare).

Degradación de las proteínas en Parkinson: la disfunción molecular provoca descenso de ATP que induce despolarización neuronal con excitación y liberación de NO y ONOO-. Esto lleva a la muerte neuronal. El aumento de radicales libres produce agregados de **α sinucleina** que lleva a la disfunción del proteosoma **(fig.11.7).**

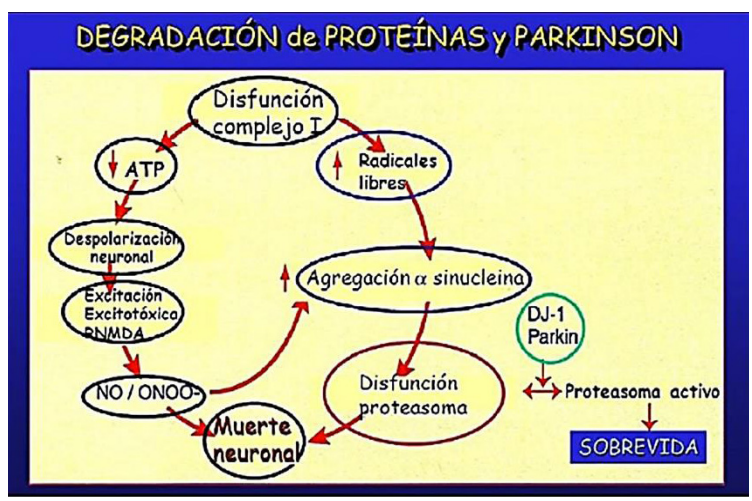


Fig 11.7 Degradación de proteínas y Parkinson (Slideplayer.es).

La **figura 11.8** muestra la degradación de la proteína en el proteosoma. La proteína **ubiquitina (Ub)** interactúa mayor tiempo con el proteosoma y aumenta la probabilidad de su degradación.

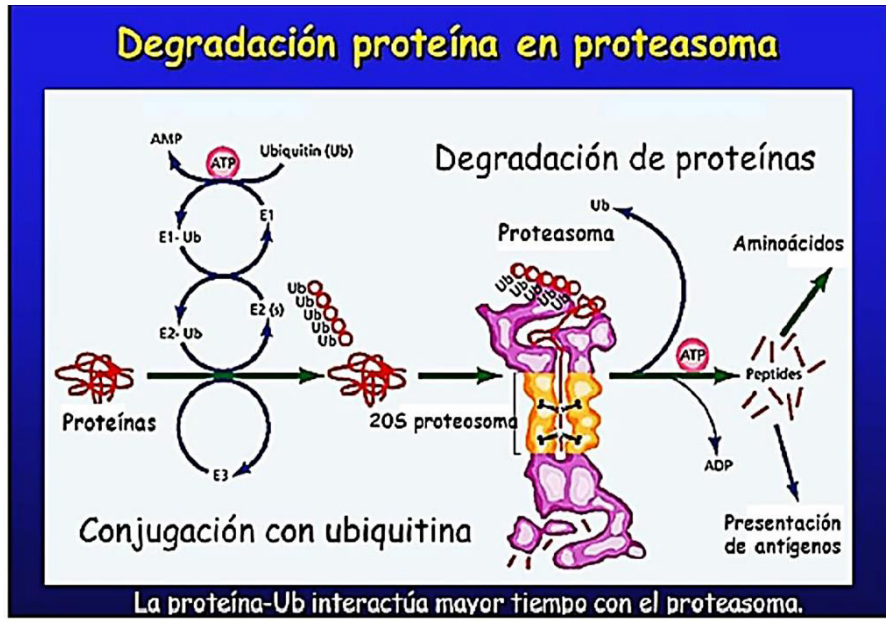


Fig 11.8 Degradación de proteína Ub en el proteosoma (Slideplayer.es).

Fisiopatología.

Existe un equilibrio entre:

A. Sistema facilitador colinérgico (acetilcolina).

B. Sistema inhibidor dopaminérgico (dopamina).

C. En la **EP** hay *descenso de la concentración de dopamina* que disminuye el efecto inhibidor. La **figura 11.9** muestra las interconexiones (-/+) entre *sustancia nigra compacta, núcleo caudado/putamen, globo pálido externo/interno, núcleo subtalámico, tálamo y corteza.*

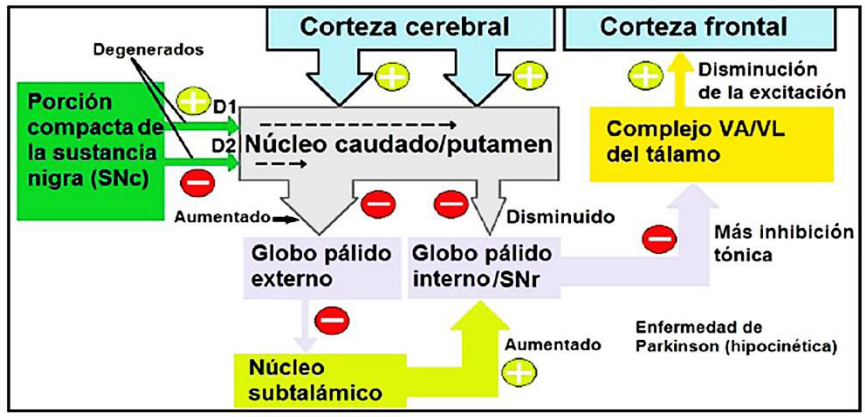


Fig. 11.9 Fisiopatología de la EP (Word Press.com).

Clínica (figs. 11.10 a 11.15).

1. Rigidez:

- Postura de flexión de cuello y extremidades.
- Fluctuación rítmica del tono muscular.
- Signo de la rueda dentada.
- Rigidez facial.
- Marcha característica.

2. Bradicinesia:

- Falta de movimientos espontáneos.
- Actitud postural rígida.
- Lenguaje incomprensible.
- Escritura micrográfica.
- Temblor de lengua.

3. Temblor:

- En reposo. Disminuye con el sueño.
- Predomina en miembros superiores.
- Signo cuenta monedas.
- No afecta músculos oculares.
- Sudoración, sialorrea.

- Disminución de la actividad intelectual.

- Curso lento y progresivo.

4. Trastornos del equilibrio.

Sídromes parkinsonianos:

Tétrada diagnóstica: bradiquinesia, rigidez, temblor de reposo.

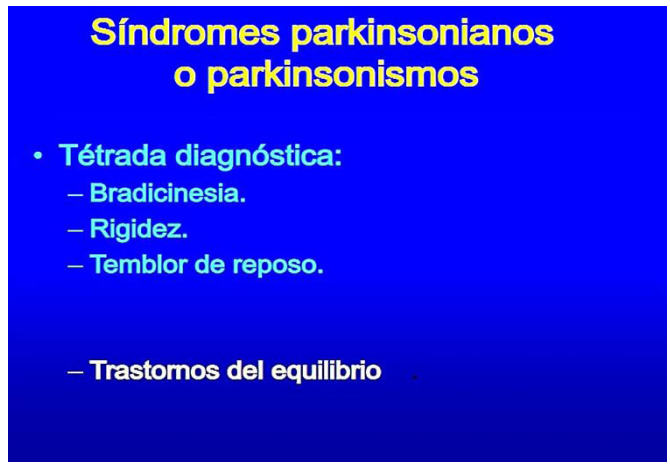


Fig. 11.10 Síndromes parkinsonianos (slideplayer).

Fig. 11.11 EP: bradicinesia (slideplayer).

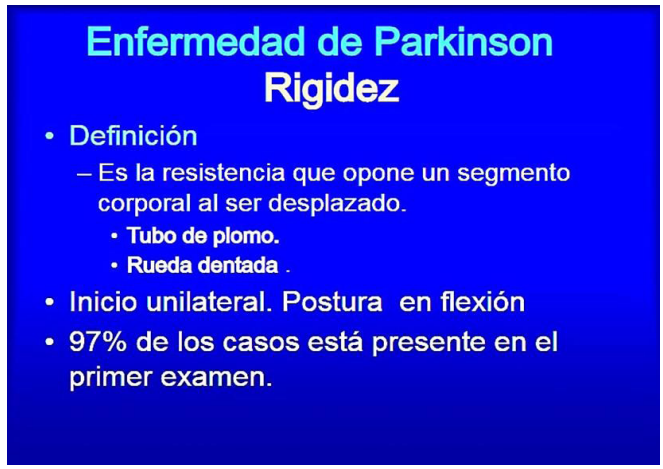


Fig. 11.12 EP: rigidez (slideplayer).

Fig. 11.13 EP: trastornos de la marcha (slideplayer).

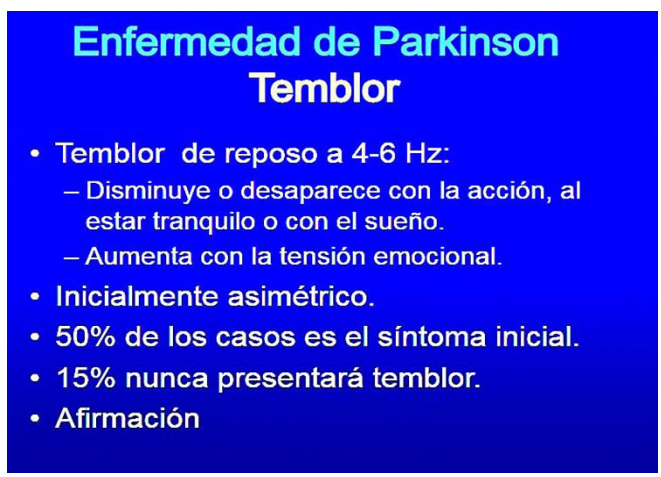


Fig. 11.14 EP: temblor (slideplayer).

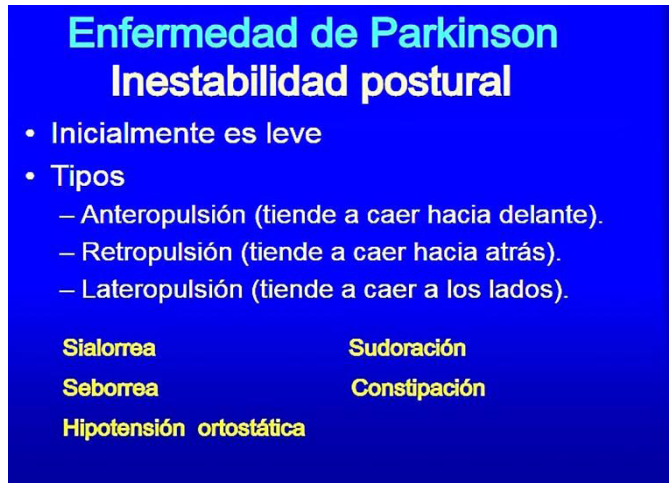


Fig. 11.15 EP: inestabilidad postural (slideplayer).

Diagnóstico (fig. 11.16).

- TC.

- RM.

- SPECT cerebral.

- PET cerebral.

Fig. 11.16 EP: diagnóstico (slideplayer).

Anatomía Patológica (fig. 11.17).

- Pérdida neuronal: zona ventrolateral del área compacte de la sustancia nigra.

- Pérdida neuronal: *locus ceruleus* y núcleo motor dorsal del vago.

- Cuerpos de Lewy.

- Depleción de dopamina estriatal. Descenso de acetilcolina, serotonina y neuropéptidos.

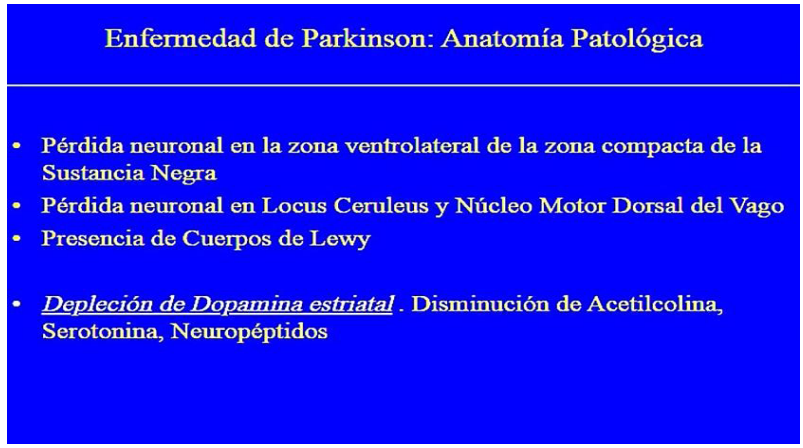


Fig. 11.17 EP: Anatomía Patológica (slideplayer).

Las neuronas de la *sustancia nigra* se cargan de *neuromelanina* y muestran *cuerpos de Lewy* **(fig. 11.18).**

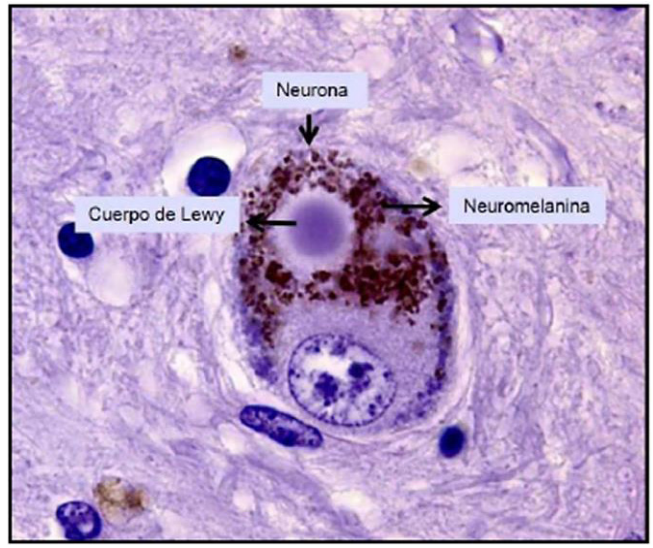


Fig. 11.18 Neurona de la *sustancia nigra:* neuromelanina y cuerpo de Lewy

(Hidden Nature).

Tratamiento (figs. 11.19 a 11.22).

La levodopa es un precursor de la dopamina y se utiliza ante el déficit de dopamina estriatal.

Fig. 11.19 Tratamiento de la EP (slideplayer).

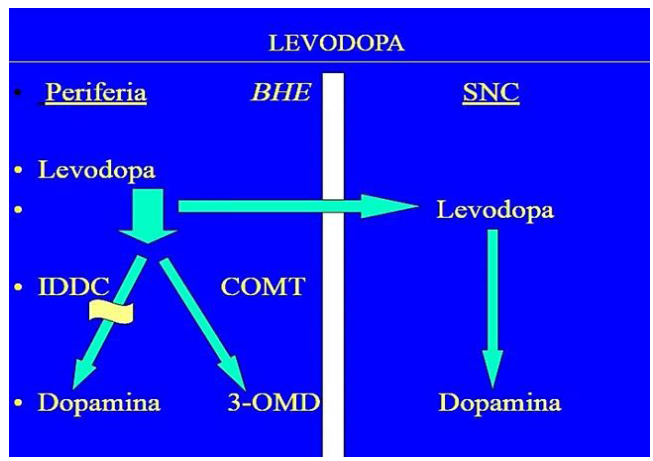


Fig. 11.20 Levodopa (slideplayer).

A. Precursores de dopamina y medicación anticolinérgica.

Rigidez:

- Usar agonistas dopaminérgicos en pacientes jóvenes.

- Retrasar lo más posible el uso de L-Dopa.

- Iniciar tratamiento ante síntomas moderados.

- Reducir el uso de Tonaril por el compromiso cognitivo progresivo.

- Alucinaciones: reducir la dosis de L-Dopa.

- Se pueden asociar neurolépticos atípicos que no produzcan extrapidalismo.

- Estimulación cerebral profunda: electrodos en globo pálido y tálamo. Se usa ante refracteriedad al tratamiento médico o enfermedad con gran progresión.

- Opciones quirúrgicas: palidotomía – talamotomía.

- Radiofrecuencia.

B. Terapias génicas y trasplantes de neuronas secretoras de dopamina en *sustancia nigra*. Se estudia el empleo de *factores neurotróficos* para prevenir neurodegeneración y restaurar la función de la población dopaminérgica remanente.

Fig. 11.21 EP: opciones quirúrgicas (slideplayer).

Fig. 11.22 EP: opciones quirúrgicas (slideplayer).

Actualmente existe un resurgimiento de la **levodopa** como tratamiento inicial de elección para la mayoría de los pacientes con **EP,** aunque en dosis más bajas que las utilizadas anteriormente. La adición de tratamientos adyuvantes como los *inhibidores de la MAO-B, inhibidores de la COMT y agonistas de la dopamina,* constituyen una estrategia establecida para reducir las complicaciones motoras que se desarrollan con el tratamiento sostenido con levodopa que sigue siendo la piedra angular del tratamiento antiparkinsoniano. Se han logrado varios avances prometedores en la formulación, que incluyen nuevos fármacos orales de liberación prolongada, así como sistemas de administración no oral. Sin embargo, desde hace mucho tiempo la evidencia sugiere que los medicamentos antiparkinsonianos pueden usarse mejor en combinación en las etapas más tempranas de la enfermedad y, en consecuencia, los pacientes se beneficiarán de dosis bajas de varios agentes en lugar de dosis cada vez mayores de levodopa (Lee y col., 2023).

La **EP** es un trastorno complejo caracterizado por el *deterioro del sistema nigroestriatal dopaminérgico.* La EP ha duplicado su carga global en los últimos años, convirtiéndose en la principal discapacidad neurológica en todo el mundo. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar enfoques innovadores que se dirijan a causas subyacentes multifactoriales para prevenir o limitar la progresión de la enfermedad. La evidencia acumulada sugiere que las respuestas neuroinflamatorias pueden desempeñar un papel fundamental en los procesos neurodegenerativos. La **cortistatina** es un neuropéptido que ha demostrado potentes efectos antiinflamatorios e inmunorreguladores en modelos preclínicos de trastornos autoinmunes y neuroinflamatorios. Se observó que el tratamiento con cortistatina mitigó la pérdida de neuronas dopaminérgicas inducida por MPTP en la *sustancia nigra* y sus conexiones con el cuerpo estriado. La administración de cortistatina mejoró la actividad locomotora de los animales intoxicados con MPTP. Además, la cortistatina disminuyó la presencia y activación de células gliales en las regiones cerebrales afectadas de ratones tratados con MPTP, redujo la producción de mediadores inmunes y promovió la expresión de factores neurotróficos en el cuerpo estriado. En un modelo in vitro de EP, el tratamiento con cortistatina también demostró una reducción en la muerte celular de las neuronas dopaminérgicas expuestas a la neurotoxina. Estos hallazgos sugieren que la **cortistatina** podría surgir como un nuevo agente terapéutico prometedor que combina propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras para regular la progresión de la EP en múltiples niveles (Serrano Martínez y col., 2024).

Se propone una definición biológica de la **enfermedad neuronal por** α-**sinucleína:** hacia un sistema de estadificación integrado para la investigación. La EP y la demencia con cuerpos de Lewy se definen actualmente por sus características clínicas, siendo la patología de la α-**sinucleína** el estándar de oro para establecer el diagnóstico definitivo. Debido a los avances en biomarcadores que permiten la detección precisa de α-sinucleína patológica (mal plegada y agregada) en el LCR, es hora de redefinir la EP y la demencia con cuerpos de Lewy como *enfermedad neuronal de α-sinucleína* en lugar de como síndromes clínicos. Dicha asignación se define por la presencia de especies patológicas de n-αsyn detectadas *in vivo* con independencia de la presencia de cualquier síndrome clínico. Se propone que los individuos con agregados n-αsyn patológicos corren riesgo de sufrir disfunción neuronal dopaminérgica (D). Nuestra definición biológica establece un sistema de estadificación integrado de la enfermedad de α-sinucleína neuronal (NSD-ISS), enraizado en los anclajes biológicos (S y D). Las etapas 0-1 ocurren sin signos ni síntomas y se definen por la presencia de variantes patogénicas en el gen SNCA (etapa 0), S sola (etapa 1A) o S y D (etapa 1B). La presencia de manifestaciones clínicas marca la transición al estadio 2 y más allá. La etapa 2 se caracteriza por signos o síntomas sutiles pero sin deterioro funcional. Las etapas 2B-6 requieren tanto S como D y aumentos en la etapa del deterioro funcional. Una definición biológica de la **enfermedad de la α-sinucleína neuronal** y un marco de investigación del NSD-ISS son esenciales para permitir ensayos de intervención en las primeras etapas de la enfermedad (Simuni y col., 2024).

11.2 Enfermedad de Alzheimer (EA).

Es una *alteración neurodegenerativa de evolución lenta con deterioro cognitivo y trastornos conductuales.* Presenta *pérdida progresiva de la memoria, incapacidad para incorporar nuevos datos, alteraciones del lenguaje y falta de orientación espacial. Es la forma más común de demencia.* Es incurable, terminal y aparece con mayor frecuencia en personas de mayor edad (más de 65 años de edad (15%) y más de 90 años (90%). Por lo general, el síntoma inicial es la inhabilidad

de adquirir nuevos recuerdos, pero suele confundirse con actitudes relacionadas con la vejez o el estrés. Ante la sospecha de **EA,** el diagnóstico se realiza con evaluaciones de conductas cognitivas y neuroimágenes. A medida que progresa la enfermedad, aparecen confusión mental, irritabilidad y agresión, cambios del humor, trastornos del lenguaje, pérdida de la memoria de corto plazo y una predisposición a aislarse a medida que declinan los sentidos del paciente.

En el proceso de envejecimiento el cerebro sufre un descenso del peso y del volumen, un aumento del espacio ventricular y un estrechamiento de las circunvoluciones. En la microscopía se registra un descenso de las neuronas en algunas áreas **(figs. 11.23-11.24).**

Fig. 11.23 Envejecimiento del SN (slideplayer).

Fig. 11.24 Frecuencia de la EA (slideplayer).

Tipos de EA (fig. 11.25).

- **Presenil o temprana:** comienza a los 65 años, familiar, curso rápido y no supera el 1% de los casos.

- **Senil o tardía:** de inicio tardío, después de los 65 años, es esporádica y de curso lento (98% de los casos).

Fig. 11.25 Tipos de EA (slideplayer).

Etiología (figs. 11.26-11.27).

La causa de la **EA** permanece desconocida, aunque las últimas investigaciones parecen indicar que están implicados *procesos de tipo priónico.* Hay descenso de los niveles cerebrales de acetilcolina. Las investigaciones la asocian con la aparición de **placas seniles** (depósitos de *A*β *amiloide* entre las neuronas del hipocampo) y **ovillos neurofibrilares** en neuronas.

- Multifactorial: genética, infecciosa, tóxica.

- Principal factor de riesgo: edad.

Fig. 11.26 Causas y factores de riesgo (slideplayer).

Epidemiología

La EA) es la causa más frecuente de demencia en Occidente. La edad de inicio de los síntomas es en torno a los 65 años, duplicando la prevalencia cada 5 años.

Genética (figs. 11.27-11.28).

Existen dos tipos de **EA** indistinguibles en su fenotipo:

1. EA genética: sólo el 1-5% de casos de EA se encuentra determinado genéticamente.

Hay alteraciones en 4 locus:

- *Proteína precursora de amiloide* **(PPA)**: cromosoma 21.
- *Presenilina* 1 **(PS1):** cromosoma 14.
- *Presenilina* 2 **(PS2):** cromosoma 1.
- *Apolipoproteína E:* cromosoma 19.

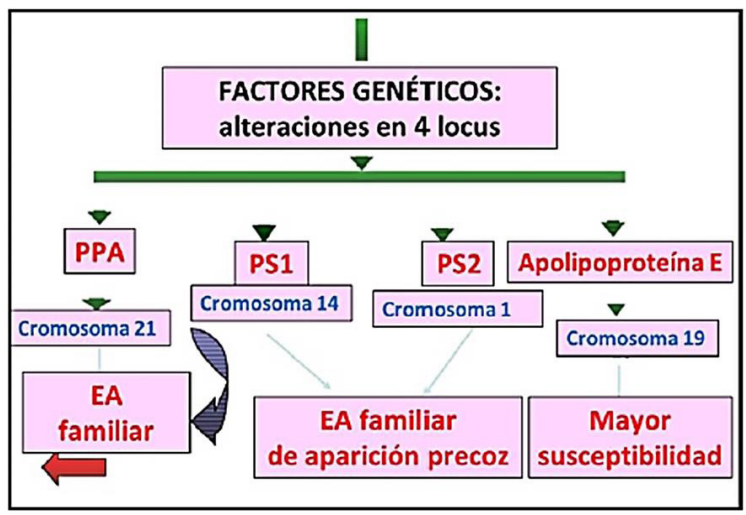


Fig. 11.27 Factores genéticos (slideshare).

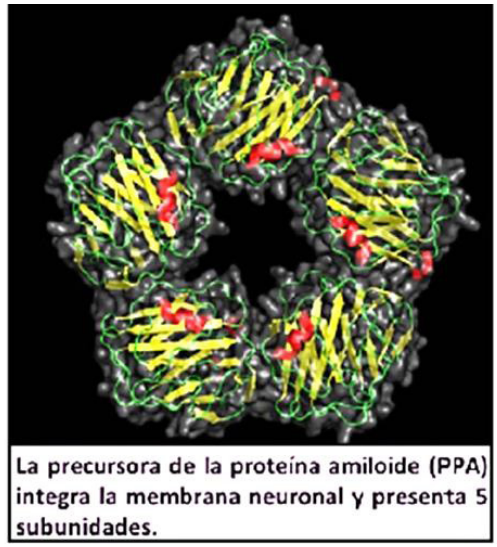
2. EA esporádica: por factores ambientales.

Los factores de riesgo asociados a EA esporádica son:

- Vulnerabilidad genética. La presencia del alelo E4 de la apolipoproteína E.
- Edad: principal factor de riesgo.
- Sexo: más frecuente en mujeres.
- Historia de traumatismo craneal previo.

La mayoría de los pacientes han tenido algún familiar con **EA.** En un 10% de los casos, aparece antes de los 60 años de edad como resultado de *mutaciones autosómicas dominantes* (0,01% de casos). Estas mutaciones se han descubierto en 3 genes distintos: gen de la **proteína precursora**

de amiloide (PPA) y genes de las **presenilinas** 1 y 2 **(PS1 y 2).** Si bien la forma de aparición temprana ocurre por mutaciones en 3 genes básicos, la forma más común no se ha podido explicar con un modelo puramente genético. La presencia del gen de la **apolipoproteína E** es el factor de riesgo genético más importante, pero no permite explicar todos los casos. Dentro del *cromosoma 21* encontramos el **gen PPA** (5-10% de los familiares con la enfermedad precoz). Las investigaciones dentro de este gen se han centrado en el **péptido Ab.** Es la hipótesis de *cascada amieloide* que consiste en que la gran producción de Ab que llevaría a la formación de las *placas seniles y ovillos neurofibrilares,* con muerte neuronal. Las técnicas de clonaje permitieron descubrir el **gen S182 o presenilina-1 (PS1),** ubicado en los dominios 9 y 8 de transmembrana, con 30 mutaciones. Luego, se descubrió el gen **presenilina-2 (PS2)** que también provoca el ascenso en la concentración de Ab, aunque con menos mutaciones. La mayoría de las mutaciones en los genes **PPA, PS1** y **PS2, a**umentan la producción de una proteína llamada β-***amiloide*** **(Aβ2),** principal componente de las placas seniles. Aunque la mayoría de los casos de **EA** no se deben a una herencia familiar, ciertos genes actúan como *factores de riesgo.* Un ejemplo es la transmisión familiar del **alelo e4** del gen **de la apolipoproteína E,** factor de riesgo para la aparición de **EA** esporádica en fases tardías (50% de casos). Además, unos 400 genes han sido investigados por su relación con *EA esporádica* en fase tardía. Los genetistas coinciden en que hay más genes que actúan como factores de riesgo. Un ejemplo es la alteración en el ***gen de la reelina,*** que contribuye a aumentar el riesgo de aparición de **EA** en mujeres. En la **figura 11.29** se ve la estructura de la **PPA.**



La precursora de la proteína amiloide (PPA) integra la membrana neuronal y presenta 5 subunidades.

Fig. 11.28 Estructura de la PPA (slideshare).

Anatomía Patológica (figs. 11.29- 11.34).

Se caracteriza por una degeneración progresiva de las poblaciones neuronales en el córtex entorrinal, hipocampo, cortezas de asociación temporal, frontal y parietal, núcleos subcorticales y núcleos del tronco (*locus coeruleus* y núcleos del rafe).

- **Macroscopía:** se observa el *aumento de las hendiduras y surcos cerebrales, asociado a una atrofia generalizada (menor volumen cerebral)* debida a la pérdida de masa neuronal y a una dilatación del sistema ventricular.

- **Microscopía:** se presentan ovillos o madejas neurofibrilares y placas de amiloide (placas seniles o neuríticas) que aunque no son patognomónicas, en la EA son especialmente frecuentes en el hipocampo y en el lóbulo temporal. Las lesiones histológicas típicas de la enfermedad de Alzheimer son los depósitos intracelulares de tau (τ) hiperfosforilada y las placas de beta-amiloide.

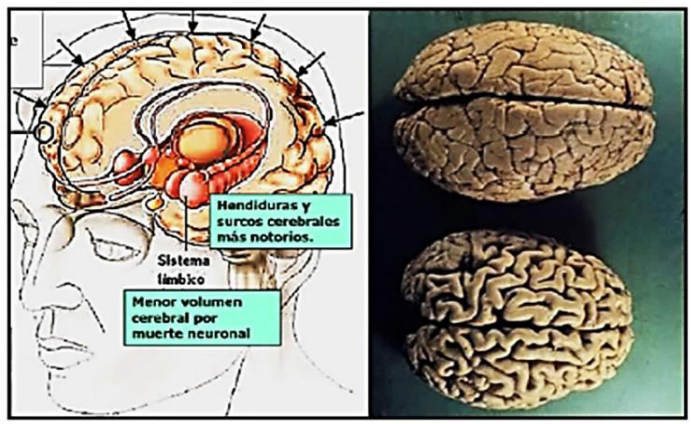


Fig. 11.29 Cerebro en EA (ascadacr).

En la **figura 11.30** se observa hipocampo: áreas CA1-2-3, alveo, fimbria y giro dentado.

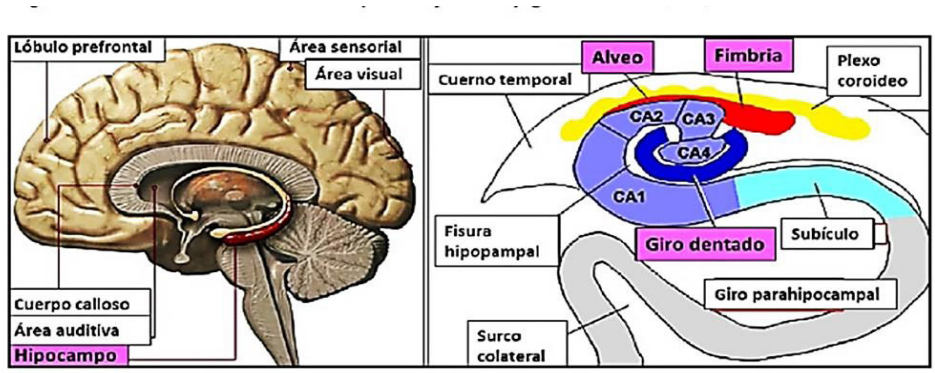


Fig. 11.30 Hipocampo: áreas CA 1-2-3, alveo, fimbria y giro dentado (Word Press.com).

A. Núcleos del prosencéfalo basal (acetilcolina: Ach), **núcleos del rafe** (serotonina), ***locus coeruleus*** (noradrenalina: NA, adrenalina: A) y ***sustancia nigra*** (dopamina: DA). Todos constituyen la **sustancia innominada** situada en posición caudal al *globus palidus*. Estos núcleos reciben *proyecciones dopaminérgicas, serotoninérgicas y noradrenérgicas* de otras estructuras cerebrales.

B. Neuronas del tronco cerebral rostral que constituyen el **sistema pedunculopontino-tálamo-córtico-retículo-nigral.**

C. Neuronas del estriado que a través de los **ganglios basales** se dirigen a la **corteza frontal.** El **sistema cerebral basal** mantiene operativa a la **corteza frontal** y desempeña un rol decisivo en los procesos de memoria y atención. El **bucle córtico-estriatal** controla los procesos de percepción, aprendizaje, conocimiento, afectividad, juicio y sueño REM.

1. Sistema colinérgico: las neuronas encargadas de la trasmisión colinérgica proyectan axones para inervar al **hipocampo, amígdala y corteza frontal.** Dichas neuronas tienen *colinacetiltransferasa* **(CAT)** y *acetilcolinesterasa* **(ACE),** encargadas de la síntesis e hidrólisis de la *acetilcolina.* Los axones colinérgicos ejercen su función a través de dos tipos de receptores: **muscarínicos (M)** y **nicotínicos (N).** En la actualidad se conocen cinco subtipos de receptores M que se ubican en estriado e hipotalámo y en menor grado en amígdala, hipocampo y corteza. La **acetilcolina (Ach)** es el neurotransmisor modulador más importante del cerebro y presenta distribución compleja y extensa. La neurona colinérgica presináptica sintetiza **Ach** a partir de la *colina* mediante la *acetilcoenzima A*. Tras ser liberada en la hendidura sináptica se liga a los *receptores M y N* pre/postsinápticos. El estímulo se trasmite mediante el diacilglicerol, inositol y proteinquinasa calciodependiente. Las enzimas encargadas del metabolismo de la **Ach** son: *acetilcolinesterasa* y *butirilcolinesterasa* (sintetizadas en la glía) que degradan la Ach a colina y acetato. La butirilcolinesterasa abunda en la corteza temporal media, amígdala e hipocampo. La *colinacetiltransferasa* **(CAT) s**e halla en las neuronas colinérgicas presimpáticas, mientras la *acetilcolinesterasa* **(ACE)** se encuentra en las vías colinérgicas pre y á En la **EA,** el número de receptores postsinápticos de **Ach** es normal o ligeramente menor, pero *existe marcado descenso de los receptores de Ach presinápticos.*

2. Sistema serotoninérgico: en la **EA** se halla *descenso de la actividad serotoninergica.* Sólo 2% de la serotonina se encuentra en el cerebro. El resto está en plaquetas, mastocitos y celulas cromafines. Se sintetiza por hidroxilación del *triptófano.* Las neuronas que contienen serotonina se hallan en el rafe del troncocerebral y la protuberancia.

3. Sistema noradrenérgico: parece haber alteración de este sistema en la **EA.** La *noradrenalina* **(NA)** se sintetiza en cerebro, células cromafines y ganglios/nervios simpáticos, a partir de la tirosina por acción de la *tirosinhidroxilasa* **(TH)** formando **3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA).** La *DOPA-descarboxilasa* conduce a la formación de *dopamina* **(DA)** que a través de *dopamina-β-hidroxilasa* **(DBH)** y la feniletanolamina-N-metiltransferasa produce **NA.** Los cuerpos neuronales noradrenérgicos se ubican en el *locus coeruleus* y en el *tegmento lateral.*

4. Sistema dopaminérgico: la **DA** interviene en la actividad motora, las emociones y la motivación. Las alteraciones dopaminérgicas aparecen en pacientes con sintomatología extrapiramidal.

En la **figura 11.31** se ve el *giro dentado del hipocampo y sus neuronas.*

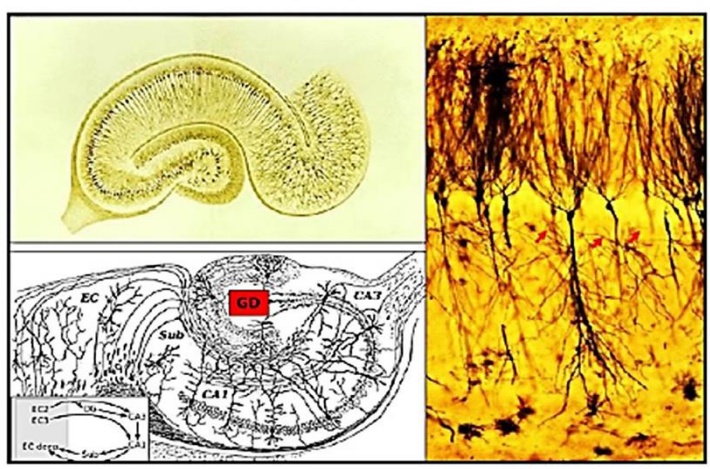


Fig. 11.31 Hipocampo. Se marca el giro dentado (GD) (Dibujo de Santiago Ramón y Cajal).

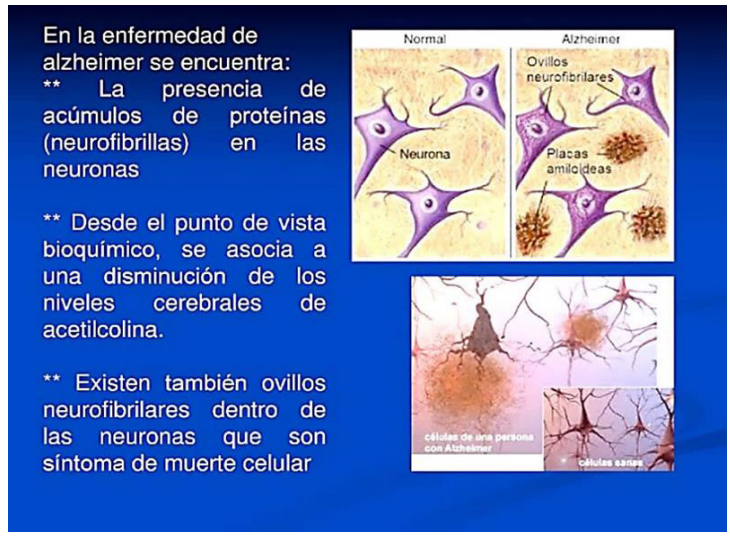


Fig. 11.32 Ovillos neurofibrilares en neuronas y placas amiloideas (slideplayer).

*Los pacientes con **EA** presentan reducción de colinacetiltransferasa **(CAT)** y acetilcolina **(Ach)** en hipocampo y neocotex (90% menor a lo normal).* También se detecta *reducción significativa de los receptores nicotinícos **(N).*** La hipótesis de la *cascada amiloide* propone que el metabolismo erróneo de la *proteína precursora de amiloide* **(PPA)** y el aumento de β **amiloide** es el evento inicial crítico. La neurotransmisión colinérgica puede ser la diana específica para el β amiloide.

Los agonistas muscarínicos (M1 y M3) pueden disminuir la producción de β amiloide. Además, los cambios en la **proteína tau** producen la desintegración de los microtúbulos neuronales.

Los agregados proteicos formados en el estado patológico llevan a la formación de una **proteína Tau** hiperfosforada **(fig. 34.15)** que determina la *desintegración de los microtúbulos neuronales* **(figs. 11.33-11.34)**.

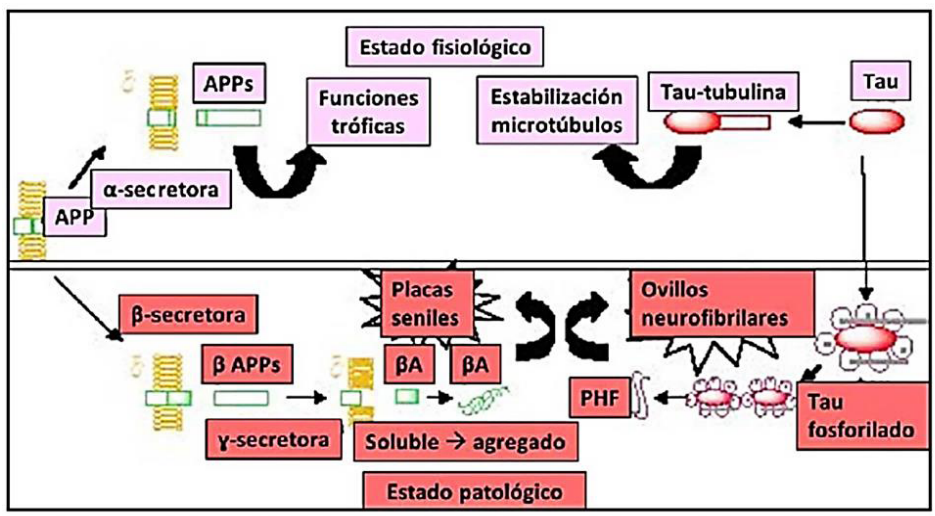


Fig. 11.33 Formación de la proteína Tau (Asociación Española de Científicos).

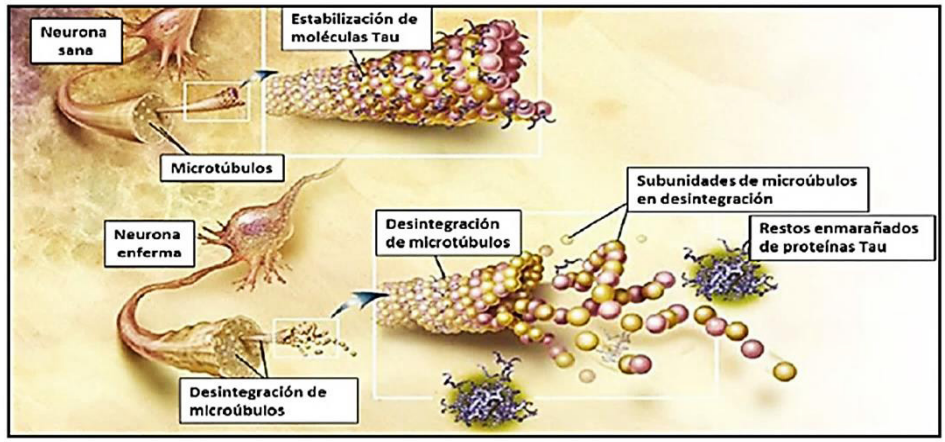


Fig. 11.34 Formación de la proteína Tau (afabaix.org).

Clínica.

Se trata de una enfermedad de inicio insidioso y progresión lenta, con una evolución media de unos 8 o 10 años desde el inicio hasta la muerte.

1. Estadío prodrómico: errores puntuales de memoria, sin que existan otros déficits. Es en estas fases iniciales donde el paciente puede sufrir depresión que puede ser primaria y propia de la neurodegeneración o secundaria a la pérdida de independencia.

2. Estadío clínico: alteración de la memoria reciente y de la capacidad de aprendizaje. Inicialmente la memoria remota se mantiene intacta. Progresivamente va asociando alteraciones de otras funciones corticales que van aumentando en gravedad: afasias, apraxias, agnosias, alteración de la abstracción e ideación, falta de iniciativa.

3. Estadíos finales: todos los déficits previos son muy severos. Sólo en fases muy evolucionadas pueden aparecer signos extrapiramidales, como marcha torpe, postura encorvada, bradicinesia generalizada y rigidez. Generalmente, la causa de la muerte suele ser una enfermedad intercurrente, sobre todo, infecciones respiratorias.

Factores de riesgo (fig. 11.35).

- Edad.
- Herencia.
- Trauma craneoencefálico.
- Alteración genética.
- Trauma craneoencefálico.
- Daño circulatorio cerebral.
- Acumulación de radicales libres.
- Inflamación cerebral.

- Acumulación de radicales libres.
- Inflamación cerebral.
- Sexo: predominio en mujeres.
- Dieta: colesterol e hidratos de carbono aumentados.
- Actividad intelectual: baja.
- Dieta: exceso de colesterol, grasas, azúcares.

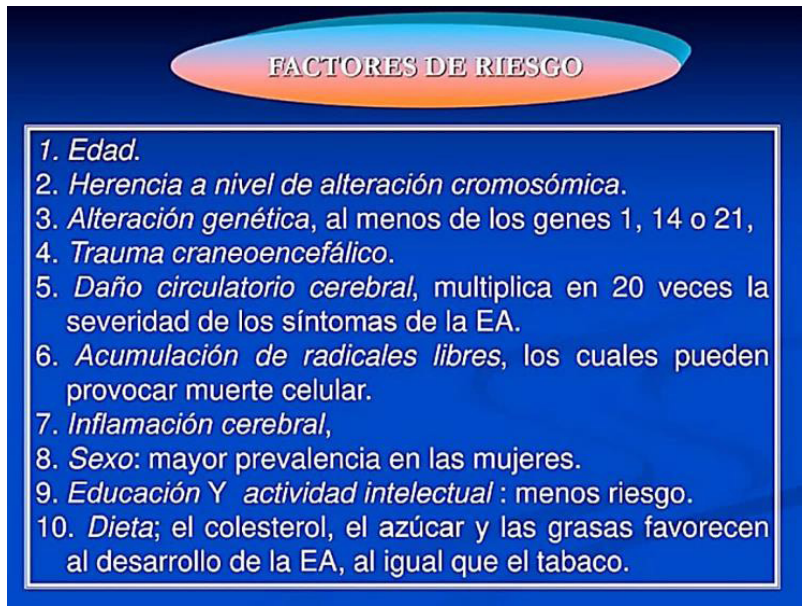


Fig. 11.35 Factores de riesgo en EA (slideplayer).

Cuadro clínico.

Fase I (figs. 11.36a-b).

- Pérdida de memoria.
- No recuerda hechos de cierta importancia.
- Ligera desorientación témporo-espacial.
- Dificultad para nuevos aprendizajes.
- Ligeras alteraciones en el lenguaje.
- Ligeras alteraciones en la escritura.
- Dificultad para el cálculo.

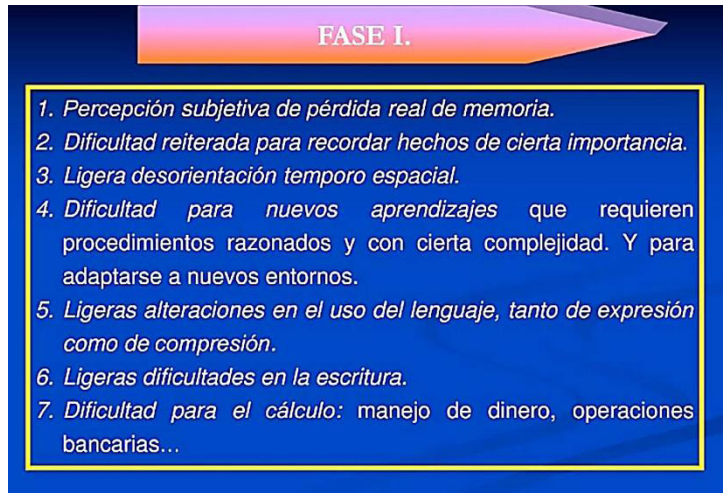


Fig. 11.36a Fase I (slideplayer).

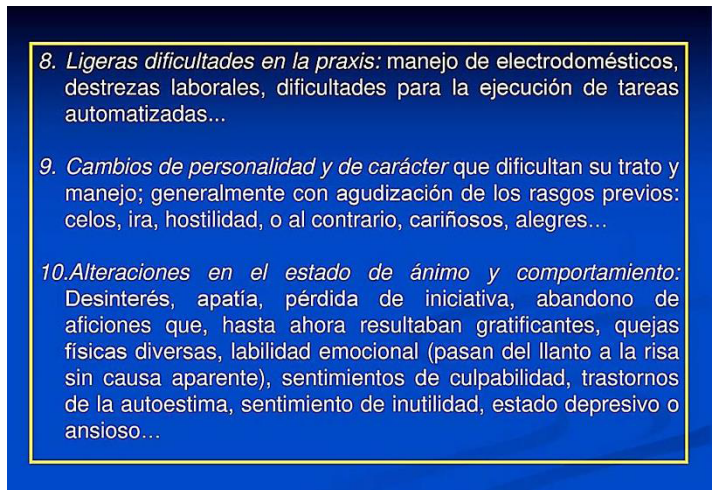


Fig. 11.36b Fase I (slideplayer).

Fase II (figs. 11.37 a-b-c).

- Desorientación témporo-espacial grave.
- Dificultad para reconocer lugares habituales.
- Deterioro marcado de la memoria.
- Incapacidad para reconocer personas, lugares, familiares.
- Incapacidad para reconocer acontecimientos personales y/o familiares.
- Dificultades serias para la praxis.
- Dificultades importantes para la escritura.
- Disfuncionalidad y reacciones conductuales diversas.
- Pérdida de actividad laboral doméstica.

- Modificación de la sexualidad.
- Alucinaciones. Alteración del sueño.
- Descontrol de esfínteres.

Fig. 11.37a Fase II (slideplayer).

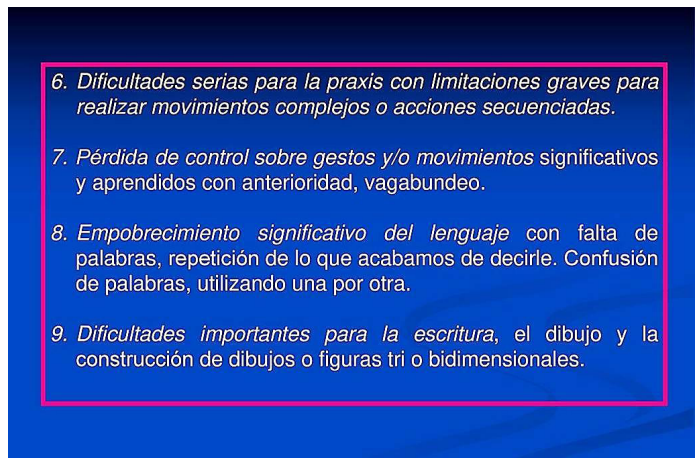


Fig. 11.37b Fase II (slideplayer).

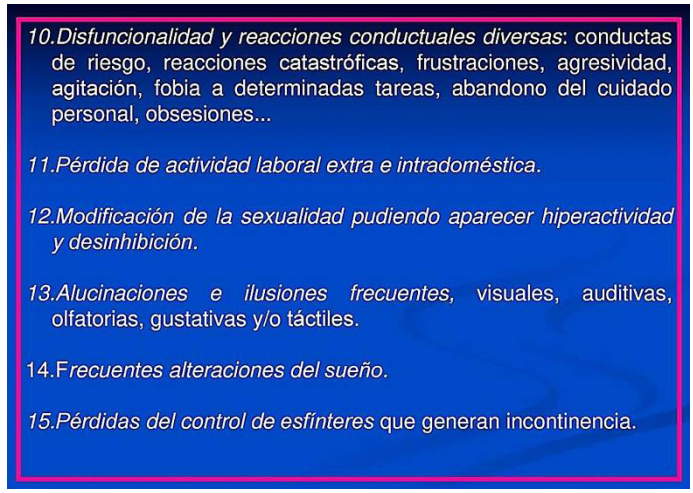


Fig. 11.37c Fase II (slideplayer).

Fase III.

- Grave afectación del lenguaje.
- Grave afectación de la praxis.
- Desorientación témporo-espacial total.
- Incontinencia vesical y fetal.
- Pérdida total de la memoria, excepto la afectiva.
- Alteración del equilibrio y de la marcha hasta la inmovilidad.
- Pérdida de reflejos: aprensión, succión.
- Aplanamiento emocional y desconexión del entorno.
- Alteración de sueño-descanso.
- Muerte por enfermedad asociada.
- Cierta pérdida de respuesta al dolor.

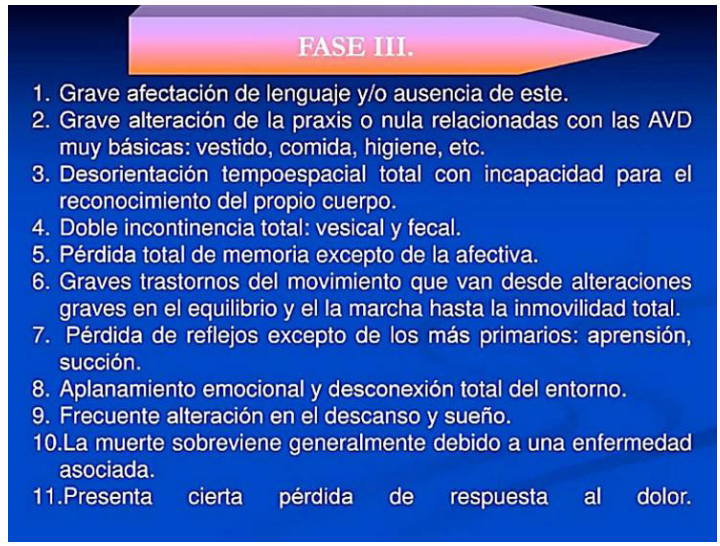


Fig. 11.38 Fase III (slideplayer).

Diagnóstico.

- Biomarcadores, tests neuropsicológicos, TAC, RM.

La *tau fosforilada (p-tau)* es un *biomarcador sanguíneo específico para la patología de la EA*, y se considera que **p-tau217** tiene la mayor utilidad. Sin embargo, la disponibilidad de pruebas de p-tau217 para uso clínico ha sido limitada. Ampliar el acceso a este biomarcador de EA de alta precisión es crucial para una evaluación más amplia de los análisis de sangre de la EA. Se estudió la utilidad de un inmunoensayo novedoso y disponible comercialmente para *p-tau217 plasmático* para detectar patología de EA y evaluar rangos de referencia para β amiloide anormal (Aβ) y cambios longitudinales en 3 cohortes seleccionadas. Se examinaron datos de 3 cohortes. Los participantes incluyeron personas con y sin deterioro cognitivo agrupados por estado de amiloide y tau (AT) mediante biomarcadores PET o LCR. Se examinaron imágenes por RM, TC por emisión de positrones (PET) Aβ, PET tau, biomarcadores de LCR (inmunoensayos Aβ42/40 y p-tau) y p-tau217 en plasma (ensayo ALZpath pTau217). El estudio incluyó a 786 participantes (edad media 66,3 [9,7] años; 504 mujeres [64,1%] y 282 hombres (AUC, 0,93-0,97; IC del 95 %, 0,84-0,99) en todas las cohortes. Se observó una alta precisión en la identificación de Aβ elevado y patología tau. El estudio encontró que un inmunoensayo de p-tau217 en plasma disponible comercialmente identificó con precisión la EA biológica, comparable con los resultados que utilizan biomarcadores del LCR, reproducibles en todas las cohortes y detectó cambios longitudinales, incluso en la etapa preclínica (Ashton y col., 2024).

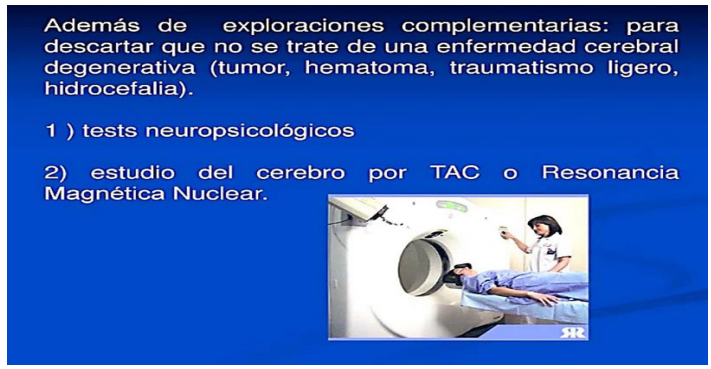


Fig. 11.39 Diagnóstico (slideplayer).

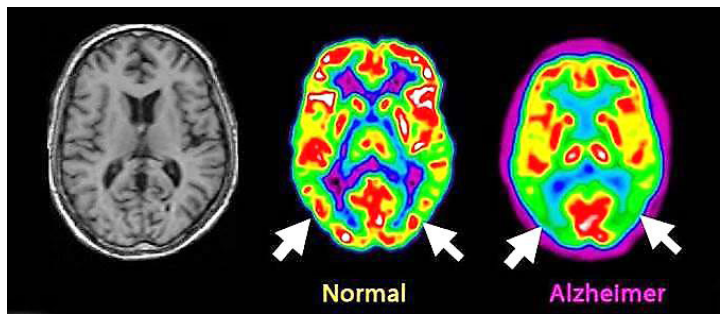


Fig. 11.40 RM (slideplayer).

Tratamiento (figs. 11.41-11.42).

a. Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IAC): donepezilo, galantamina, rivastigmina.

b. Modulador de los receptores glutamatérgicos: memantina. Es un antagonista no competitivo de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato, indicado en las fases moderadas y avanzadas de la EA.

c. Medicamentos sintomáticos. Ej.: antidepresivos.

Fig. 11.41 Tratamiento (slideplayer).

Fig. 11.42 Tratamiento (slideplayer).

11.3 Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (figs. 11.43-11.44).

Es la forma más frecuente de enfermedad neurodegenerativa progresiva. Afecta a las motoneuronas del cerebro y de la médula espinal.

Epidemiología.

- Incidencia: 4-8 casos por cada 100.000 habitantes/año. Suele ser más frecuente en varones (3:1). El 80% de los casos comienzan entre los 40 y 70 años. Supervivencia media: 3 años. ELA bulbar: menos de 1 año de supervivencia.

Tipos.

- **Familiar:** 10%, con debut precoz.

- **Esporádica:** 90%, debut por encima de los 50 años.

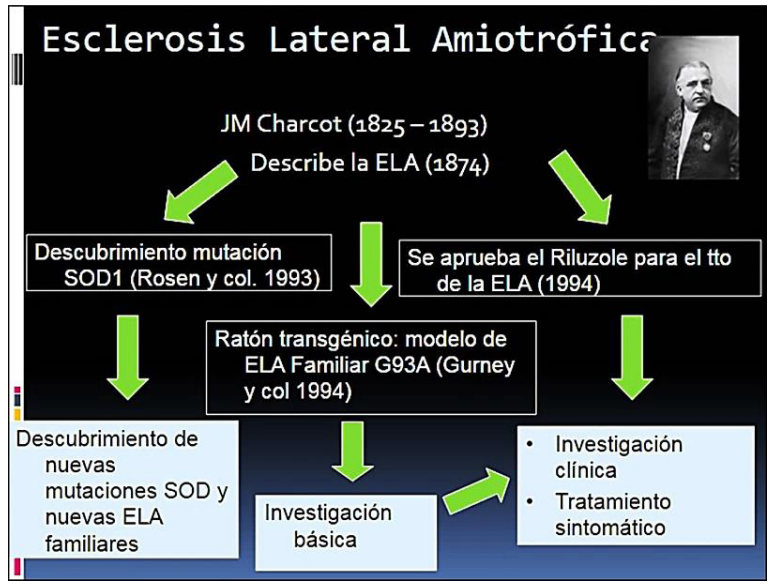


Fig. 11.43 ELA (slideplayer).

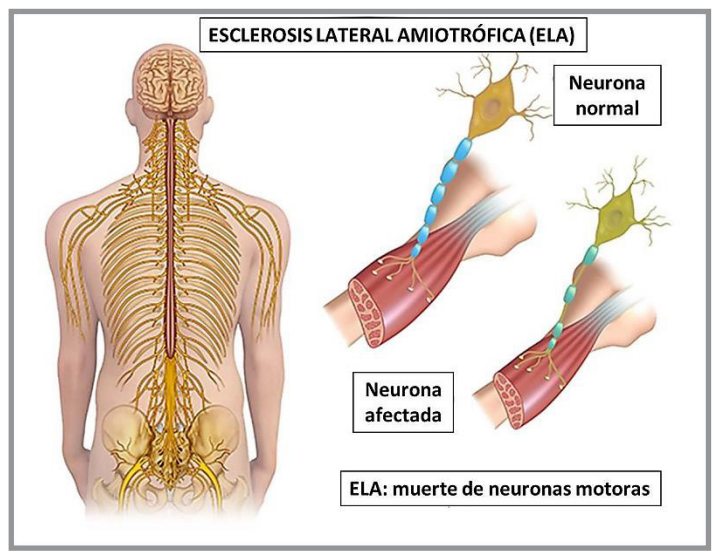


Fig. 11.44 ELA (slideplayer).

Etiología.

- Genes.

- Factores exógenos: tóxicos, infecciones, tabaquismo, traumatismos.

Patogenia.

La ELA es la enfermedad neurodegenerativa más común que afecta a las neuronas motoras. Aunque una pequeña proporción de los casos de ELA son de origen familiar y están relacionados con mutaciones en genes específicos, la mayoría de los casos son esporádicos y tienen una etiología multifactorial. Algunos estudios recientes han planteado la cuestión de si este trastorno es una *proteinopatía, una ribonucleopatía, una axonopatía o una enfermedad relacionada*

con el microambiente neuronal. La patogénesis de la ELA no ha sido completamente dilucidada. Estudios recientes sugieren que, aunque los desencadenantes iniciales pueden diferir entre los pacientes, los mecanismos finales de degeneración de las neuronas motoras son similares en la mayoría de los pacientes una vez que la enfermedad está completamente establecida (Riancho y col., 2019).

Fisiopatología.

Proceso neurodegenerativo que afecta, en distintos grados, a la primera y segunda motoneuronas, produciendo atrofia de las fibras musculares. A veces es posible encontrar pacientes con afectación selectiva de la primera motoneurona (esclerosis lateral primaria), de neuronas de núcleos motores bajos troncoencefálicos (parálisis bulbar progresiva) o segunda motoneurona.

Genética.

Las formas genéticas (10% de ELA).

1. ELA 1 o SOD-1: gen de la superóxido dismutasa Zn/Cu. Mutación más frecuente, 20% de las ELA familiares. Se relaciona con los mecanismos de protección de las células frente a los radicales libres.

2. ELA 2: implicada en la supervivencia neuronal a través de una interacción con receptores de glutamato.

3. ELA 4/SETX: mutaciones en este gen dan lugar a una variedad muy rara de comienzo juvenil y evolución poco clara.

4. ELA/VAPB: sinaptobrevina asociada a la proteína B de membrana, herencia autosómica dominante.

El **gen de la superóxido dismutasa tipo 1 (SOD1)** es el primer gen responsable mapeado en la ELA tipo 1 y codifica la enzima SOD1, cuya función es proteger contra el daño mediado por los radicales libres derivados del oxígeno. Su mecanismo fisiopatológico en la ELA1 está relacionado con la isquemia. Varios estudios moleculares del gen SOD1 muestran que las mutaciones puntuales son las más frecuentes. Las mutaciones más frecuentes en casos familiares son p.A4V, p.I113Y, p.G37R, p.D90A y p.E100G, que suponen más del 80% de los casos, aunque también se han descrito mutaciones intrónicas como responsables de la ELA1. Los casos esporádicos se explican por mutaciones en otros genes como SETX y C9orf72. La ELA1 es una enfermedad compleja con heterogeneidad genética. Por otro lado, los casos familiares y esporádicos tienen una etiología diferente, que se explica por la heterogeneidad molecular y los múltiples mecanismos patogénicos que conducen a la ELA1. El estrés oxidativo y la isquemia no son las únicas causas (Cervantes-Aragón y col., 2019).

Clínica.

- Debilidad muscular progresiva: con signos de afectación de primera y/o segunda motoneurona (fasciculaciones y fibrilaciones como fenómeno de actividad denervativa).

- Disartria.

- Disfagia.

- No hay trastornos sensitivos, oculomotores (respetados hasta fases terminales), ni autonómicos (esfínteres, función sexual). Algunos pacientes pueden presentar disfunción de tipo frontotemporal, pero la cognición suele conservarse. La media de supervivencia es de 6 meses a 3 años. El fallecimiento suele ser por fallo respiratorio.

Motoneuronas afectadas: MNI y MNS (figs. 11.45-11.46).

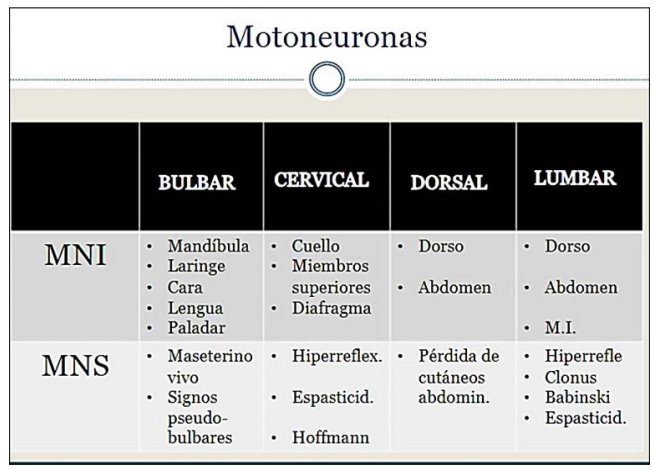


Fig. 11.45 Motoneuronas (slideplayer).

Motoneurona superior (MNS):

- Pérdida de destreza.

- Pérdida de fuerza muscular.

- Espasticidad.

- Hiperreflexia y reflejos patológicos (Babinski).

- Parálisis pseudobulbar.

- Espasmos flexores.

Motoneurona inferior (MNI):

- Pérdida de fuerza muscular.

- Pérdida de masa muscular.

- Hipotonía.

- Hipo o arreflexia.

- Fasciculaciones.

- Calambres.

Fig. 11.46 Motoneuronas superior e inferior (slideplayer).

- ELA bulbar y ELA medular (fig. 11.47).

Fig. 11.47 ELA bulbar y medular (María J. Sánchez Blázquez).

Evolución (fig. 11.48).

Fig. 11.48 Evolución (María J. Sánchez Blázquez).

- Pérdida de fuerza muscular en extremidades o en la boca.

- La enfermedad se extiende a corteza cerebral y médula espinal.

- Pérdida absoluta de la movilidad y fallo respiratorio.

Diagnóstico (fig. 11.49).

- Clínica.

- Laboratorio.

- Rx tórax.

- Electrofisiología:

- EMG: actividad espontánea como ondas positivas y fibrilaciones.

- ENG: se observa patrón radicular de denervación/reinervación; conducciones nerviosas conservadas.

- RM encefálica y espinal.

Fig. 11.49 Diagnóstico (slideplayer).

Tratamiento (figs. 11.50 a 11.52).

RiIuzol, rasagilina + riluzol, memantina, humanina, colvelina.

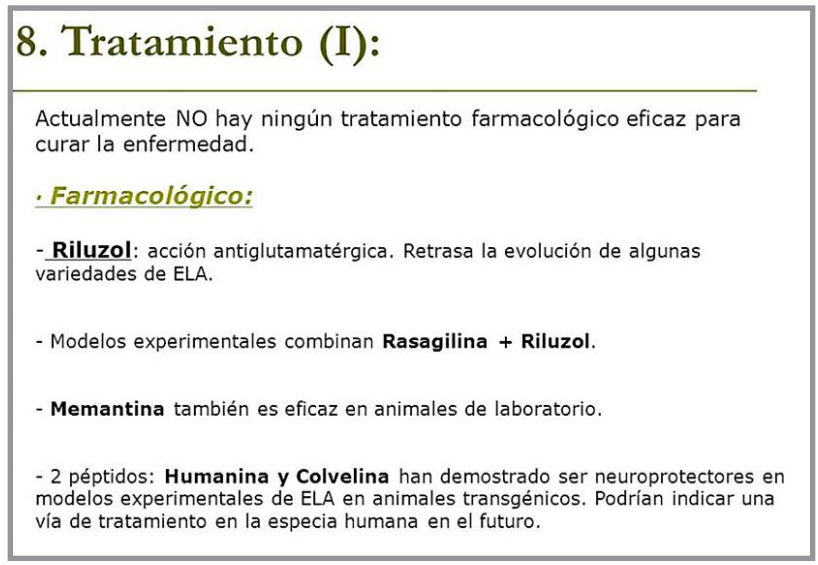


Fig. 11.50 Tratamiento (slideplayer).

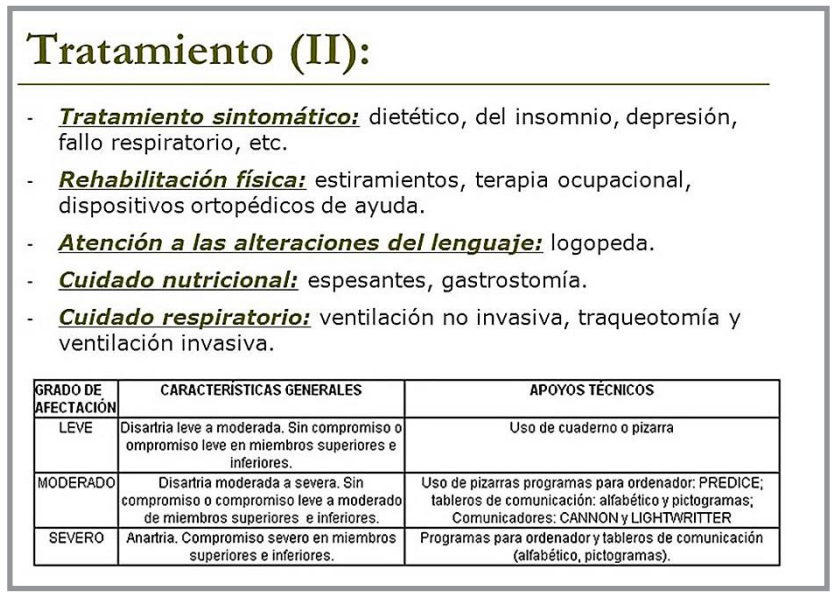


Fig. 11.51 Tratamiento (slideplayer).

- Soporte ventilatorio y nutricional por gastrostomía es la medida clave para prolongar la supervivencia en estos pacientes.

- Fármaco: riluzol.

- Anticuerpos monoclonales.

- Tratamiento sintomático.

- Rehabilitación física.

- Tratamiento del lenguaje.

- Tratamiento integral y multidisciplinario.

Fig. 11.52 Tratamiento integral (slideplayer).

Actualmente hay pocos tratamientos disponibles para la ELA. Se demostró que una combinación de *carbonato de litio y ácido valproico (VPA-Li)* inhibe la muerte de las neuronas motoras y retrasa la progresión de la enfermedad. Se inscribieron pacientes ambulatorios con una presentación típica de ELA en un ensayo aleatorio controlado con placebo para evaluar la eficacia del VPA-Li administrado por vía oral. Los cambios en la puntuación de una escala funcional (ALSFRS-R) y la tasa de supervivencia se eligieron como variables de resultado primarias. Las variables de resultado secundarias incluyeron IMC, monitorización respiratoria, calidad de vida y una impresión global del tratamiento.

De los 42 pacientes, 20 recibieron VPA-Li y 18 recibieron tratamiento con placebo se incluyeron en el análisis final. El 45% que recibieron VPA-Li completaron el ensayo, mientras que sólo el 22,2% de los pacientes del grupo placebo asistieron a la visita final 18 meses después. Se observaron cambios importantes en la puntuación ALSFRS-R, incluida una disminución de 1,195 puntos/mes en el grupo placebo (IC 95%: 0,7869-1,6031) y de 0,5085 bajo el tratamiento con VPA-Li (IC 95%: 0,2288-0,7882) entre meses 6 y 14. Los eventos adversos incluyeron mal sabor de boca, estreñimiento y anorexia. La tasa de supervivencia, el peso corporal y la calidad de vida fueron resultados positivos al final del ensayo. El tratamiento combinado con VPA-Li se asoció con una progresión más lenta de la ELA y mejores resultados secundarios. Este tratamiento dual superó el umbral de inutilidad y merece una mayor investigación (Boll y col., 2022).

Referencias

- Aliseychik MP et al. Factores inmunogenéticos de las enfermedades neurodegenerativas: el papel de HLA clase II. Bioquimica (Mosc) 83(9):1104-1116, 2018.
- Ashton A et al. Precisión diagnóstica de un inmunoensayo de Tau 217 fosforilado en plasma para la patología de la enfermedad de Alzheimer. JAMA Neurol 81(3):255-263, 2024.
- Balakrishnan B, Jayandharan GR. Basic biology of adeno-associated virus (AAV) vectors used in gene therapy. Curr Gene Ther 14(2):86-100, 2014.
- Barker RA et al. Ensayos en humanos de neuronas de dopamina derivadas de células madre para la enfermedad de Parkinson: el comienzo de una nueva era. Cell Stem Cell 21:569–573, 2017.
- Barnett R. Alzheimer's disease. Lancet. 2019 Apr 20; 393(10181):1589, 2019.
- Bartus RT, Weinberg MS, Samulski RJ. Parkinson's disease gene therapy: success by design meets failure by efficacy. Mol Ther 22(3):487-497, 2014.
- Bengtsson NE et al. Progress and prospects of gene therapy clinical trials for the muscular dystrophies. Hum Mol Genet, 2015.
- Biffi A et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic. Science 341(6148):1233158, 2013.
- Boll MC et al. Un ensayo de fase 2, doble ciego y controlado con placebo de una combinación de valproato/litio en pacientes con ELA. Neurología (Ed. Inglesa) S2173-5808(22)00089-X, 2022.
- Boon Lead T. et al. Prion Diseases. Neurol Clinic 36(4):865-897, 2018.
- Castle MJ et al. Controlling AAV tropism in the nervous system with natural and engineered capsids. Methods Mol Biol 1382:133-149, 2016.
- Cerri S, Blandini F. El papel de la autofagia en Parkinson 's Disease. Curr Med Chem 26 (20): 3702-3718, 2019.
- Cervantes-Aragón I et al. Aproximación genética en la esclerosis lateral amiotrófica. Gac Med Mex 155(5):513-521, 2019.
- Choudhury SR et al. Vectores virales para terapia de enfermedades neurologicas. Neuropharm 20:63-80, 2017.
- Cummings J. Role of Biomarkers in Alzheimer's Disease Drug Development. Adv Exp Med Biol 1118:29-61, 2019.
- Devos D et al. Ensayo de deferiprona en la enfermedad de Parkinson. N Engl J Med 387 (22): 2045-2055, 2022.
- Doi, D et al. Takahashi, J. Aislamiento de progenitores dopaminérgicos derivados de células madre pluripotentes inducidas por el hombre por clasificación celular para un trasplante exitoso. Stem Cell Rep 2:337–350, 2014.
- Gant JC et al. Reversal of aging-related neuronal Ca2+ dysregulation and cognitive impairment by delivery of a transgene encoding FK506-binding protein 12.6/1b to the hippocampus. J Neurosci 35(30):10878, 2015.

- Ghanbari JA et al. A preliminary step of a novel strategy in suicide gene therapy with lentiviral vector. Adv Biomed Res 3:7, 2014.

- Goins WF, Huang S, Cohen JB, Glorioso JC. Engineering HSV-1 vectors for gene therapy. Methods Mol Biol 1144:63-79, 2014.

- Goncalves GAR, Paiva RMA. Terapia génica: avances, desafíos y perspectivas. Einstein 15 (3): 369-375, 2017.

- Gong Y et al. Adenoassociated virus seroytpe 9-mediated gene therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. Mol Ther 23(5):824-834, 2015.

- Hudry E et al. Adeno-associated virus gene therapy with cholesterol 24-hydroxylase reduces the amyloid pathology before or after the onset of amyloid plaques in mouse models of Alzheimer's disease. Mol Ther 18(1):44-53, 2010.

- Hudry E et al. Exosome-associated AAV vector as a robust and convenient neuroscience tool. Gene Ther, 2016.

- Kemppainen S et al. Cerebral dopamine neurotrophic factor improves long-term memory in APP/PS1 transgenic mice modeling Alzheimer's disease as well as in wild-type mice. Behav Brain Res 291:1-11, 2015.

- Khalid SI et al. Modulación inmune en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica: una revisión de ensayos clínicos. Neurol frontal 8:486, 2017.

- Kobayashi E et al. Retroviral vectors for homologous recombination provide effcicient cloning and expression in mammalian cells. Biochem Biophys Res Commun 444(3):319, 2014.

- Kunst J et al. Patrones de atrofia de la materia gris en diferentes etapas de las enfermedades de Parkinson y Alzheimer y relación con la cognición. Brain Topogr 32 (1):142-160, 2019.

- Lebedeva OS, Lagarkova MA. Células madre pluripotentes para el modelado y la terapia celular de la enfermedad de Parkinson. Bioquimica (Mosc) 83(9):1046-1056, 2018.

- Lee A et al. Optimización del tratamiento con levodopa, ¿cuándo y cómo? Perspectivas sobre la importancia de la ejecución y el potencial de un enfoque combinado temprano. Expert Rev Neurother 23(1):15-24, 2023.

- LeWitt PA et al. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, shamsurgery controlled, randomised trial. Lancet Neurol 10(4):309-319, 2011.

- Marks WJJ et al. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Neurol 9:1164-1172, 2010.

- Mittermeyer G et al. Long-term evaluation of a phase 1 study of AADC gene therapy for Parkinson's disease. Hum Gene Ther 23(4):377-381, 2012.

- Nasri M et al. Production, purification and titration of a lentivirus based vector for gene delivery purposes. Cytotechnology 66(6):1031-38, 2014.

- O'Connor DM, Boulis NM. Gene therapy for neurodegenerative diseases. Trends Mol Med 21(8):504-512, 2015.

- Palfi S et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. Lancet 383(9923):1138-1146, 2014.

- Passini MA et al. Translational fidelity of intrathecal delivery of self-complementary AAV9-survival motor neuron 1 for spinal muscular atrophy. Hum Gene Ther 25:619–630, 2014.

- Patel P, Kriz J, Gravel M, Soucy G, Bareil C, Gravel C, Julien JP. Adeno-associated virus-mediated delivery of a recombinant single-chain antibody against misfolded superoxide dismutase for treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Mol Ther 22(3):498-510, 2014.

- Prel A, Sensebe L, Pages JC. Influence of untranslated regions on retroviral mRNA transfer and expression. BMC Biotechnol 13:35, 2013.

- Ralli M et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Autoimmune Pathogenic Mechanisms, Clinical Features, and Therapeutic Perspectives. Isr Med Assoc J 21(7):438-443, 2019.

- Reich SG, Savitt JM. Parkinson ‘s Disease. Med Clin North Am 103 (2): 337-350, 2019.

- Riancho J et al. ¿Por qué se degeneran las neuronas motoras? Actualización en la patogénesis de la esclerosis lateral amiotrófica. Neurology (Ed. Inglesa) 34(1):27-37, 2019.

- Schindler A et al. Consenso sobre el tratamiento de la disfagia en la enfermedad de Parkinson. J Neurol Ciencias 430: 120008, 2021.

- Segura MM et al. New developments in lentiviral vector design, production and purification. Expert Opin Biol Ther 13(7):987-1011, 2013.

- Serrano Martínez I et al. Cortistatina como nueva terapia multimodal para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Int J Mol Ciencia 25 (2): 694, 2024.

- Simuni T et al. Una definición biológica de la enfermedad neuronal por α-sinucleína: hacia un sistema de estadificación integrado para la investigación. Lancet Neurol 23(2):178-190, 2024.

- Suda Y. et al. La regulación negativa de los receptores de ghrelina en las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra contribuye a la disfuncion motora similar a la enfermedad de Parkinson. Mol Cerebro 11:6, 2018.

- Tolosa E et al. Desafíos en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. Lancet Neurol 20(5):385-397, 2021.

- Valadez-Barba V et al. Enfermedad de Parkinson: una actualización sobre los estudios preclínicos de células madre pluripotentes inducidas. Neurología (Ed. Inglesa) 8(9):681-694, 2023.

- Valko K, Ciesla L. Amyotrophic lateral sclerosis. Prog Med Chem 58:63-117, 2019.

- Waldthaler J, Timmermann L. Actualización en el diagnóstico y la terapia de la enfermedad de Parkinson idiopática. Fortschr Neurol Psychiatr 87(8):445-461, 2019.

- Zahn P et al. DNA nanostructure-based imaging probes and drug carriers. Chem Med Chem 9(9):2013-20, 2014.

- Zharikov AD et al. shRNA targeting α-synuclein prevents neurodegeneration in a Parkinson’s disease model. J Clin Invest 125(7):2721-2735, 2015.

CAPÍTULO 12

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS VASCULARES

12.1 Clasificación (fig. 12.1).

A. Lesiones isquémicas (80%).

Las **lesiones isquémicas:** representan el 80% de los casos. Pueden ser *focales* (por obstrucción arterial o venosa) o *difusas* (paro cardíaco, anoxia o hipoperfusión).

- **Accidente isquémico transitorio (AIT):** déficit neurológico transitorio debido a isquemia focal del cerebro, médula o retina sin signos de infarto (sin secuelas físicas ni radiológicas). La duración de los síntomas debe ser inferior a 24 hs, aunque la gran mayoría dura menos de 1 hora.

- **Ictus, ACV, ECV, stroke** ó **infarto isquémico: aterotrombótico y cardioembólico:** el déficit neurológico es causado por *infarto del cerebro, médula o retina.* La evidencia de infarto puede darla el criterio clínico (duración de los síntomas > 24 hs) o el radiológico (secuelas en la neuroimagen).

- **Infarto lacunar.**

- **De causa inhabitual.**

- **De causa indeterminada.**

B. Lesiones hemorrágicas: representan un 15-20% de todos los ictus, siendo la hipertensión arterial (HTA) el principal factor asociado (50-70% de los casos). La mayoría de estas hemorragias están localizadas en los *hemisferios cerebrales.*

- **Cerebral parenquimatosa: lobar, troncoencefálica, cerebelosa.**

- **Subaracnoidea.**

- **Ventricular.**

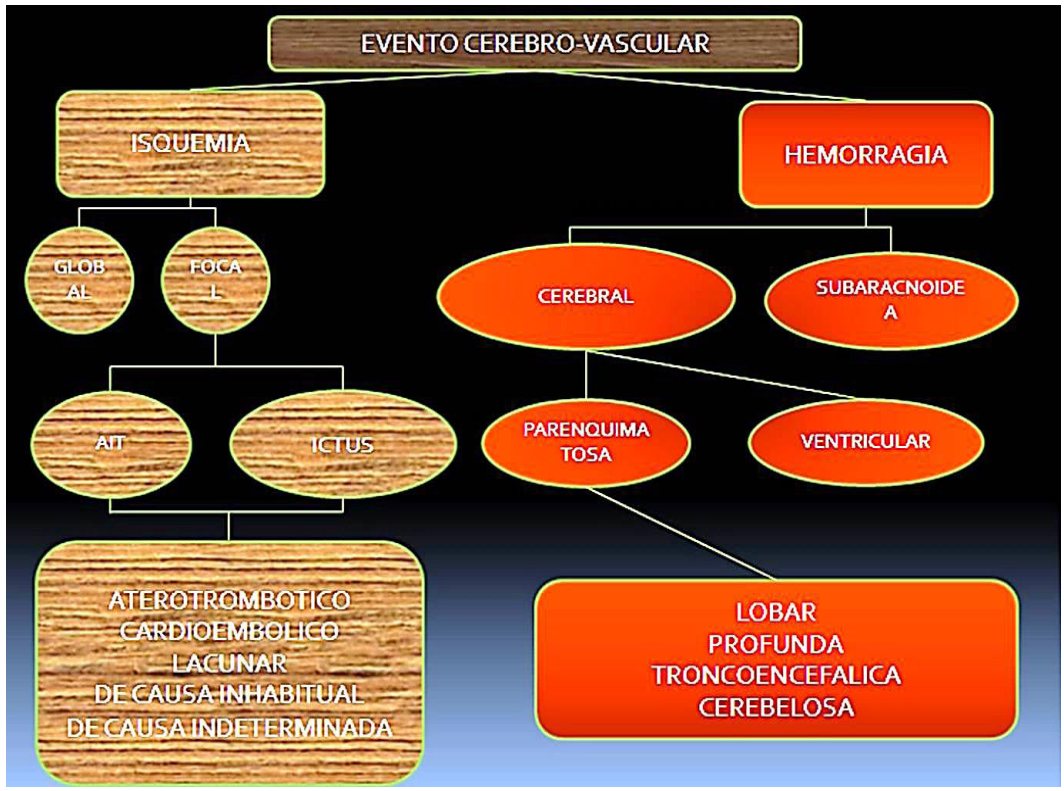


Fig. 12.1 Clasificación de ECV o ACV (slideplayer).

12.2 Factores de riesgo (fig. 12.2).

- **Hipertensión arterial (HTA):** es un factor de riesgo tanto para la enfermedad vascular cerebral como para la cardiopatía isquémica. El tratamiento de la HTA demostró mayor efecto en la prevención de la enfermedad vascular cerebral que en la prevención de la cardiopatía isquémica. La HTA en la isquemia se debe a: dislipemias, tabaquismo, cardiopatías, ACV previo y en la hemorragia a coagulopatías y alcoholismo.

- **Diabetes mellitus.**

- Edad, raza, tabaquismo, dislipemia, fibrilación auricular, enfermedad coronaria, enfermedad mitral, alcohol.

Fig. 12.2 Factores de riesgo (slideplayer).

Se estudiaron 110 pacientes (hombres: 60,9%, relación 1,6:1). La mayoría de los pacientes tenían *factores de riesgo cardiovascular.* El tabaquismo fue el factor de riesgo más común (56,4%), seguido de hipertensión arterial (50%), dislipidemia (42,7%), obesidad (33%), diabetes (18,2%) y cardiopatía emboligénica (12,7%). El 57,2% de los pacientes experimentó estrés psicosocial en la etapa previa al ictus. Alrededor del 83,6% de los casos de ictus fueron isquémicos, el 12,7% fueron hemorrágicos y el 3,6% fueron trombosis de los senos venosos. La mayoría de los accidentes cerebrovasculares en pacientes de 55 años o menos parecen estar relacionados con una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos y posiblemente con estrés psicosocial (Gonzále Gómez y col., 2016).

12.3 AIT (accidente isquémico transitorio) (figs. 12.3 a 12.6).

AIT: episodio breve de disfunción neurológica causado por isquemia cerebral focal. En el AIT no existe daño neuronal permanente. La propuesta actual para definir al AIT establece un tiempo de duración de los síntomas no mayor a 60 min, recuperación espontánea, *ad–integrum* y estudios de RM, sin evidencia de lesión. Los pacientes con AIT tienen mayor riesgo de desarrollar un infarto cerebral en las 2 semanas posteriores, por lo que se han diseñado escalas de estratificación de riesgo (Easton y col., 2009).

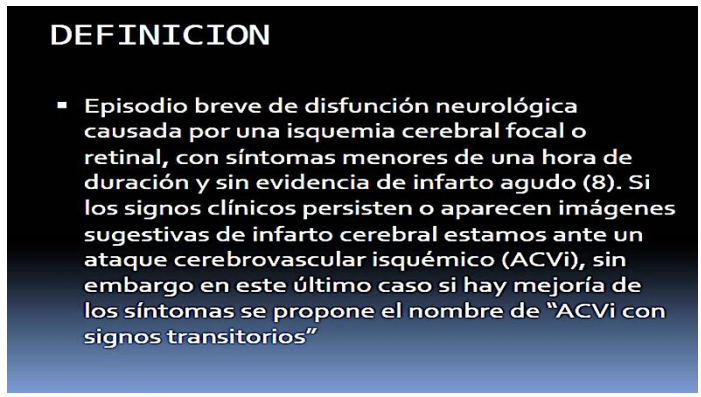


Fig. 12.3 AIT (slideplayer).

Estudio del paciente con AIT (fig. 12.4).

- Enfermedad ateromatosa.

- Enfermedad hematológica.

Fig. 12.4 Estudio de un paciente con AIT (slideplayer).

Tratamiento de AIT (figs. 12.5-12.6).

- Fibrilación auricular: terapia anticoagulante.
- Disminuir tabaco y alcohol.
- Tratamiento de enfermedades cardiovasculares.
- Control de la presión arterial.
- Actividad física.
- Estatinas.
- Control de la glucemia.
- Descenso del peso corporal.

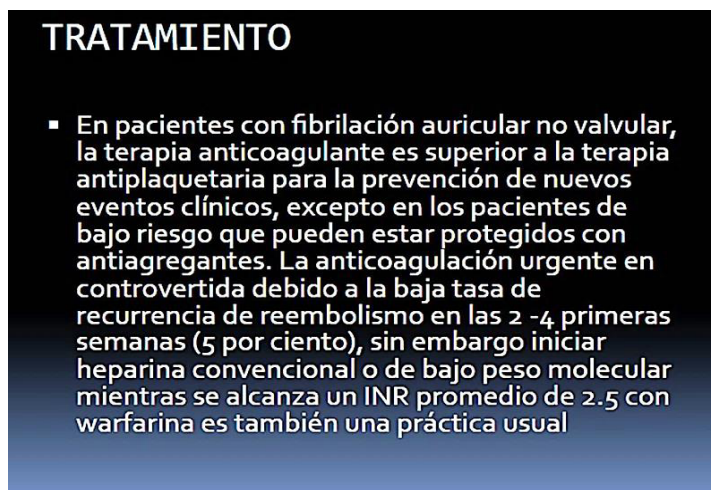


Fig. 12.5 Tratamiento de un paciente con AIT (slideplayer).

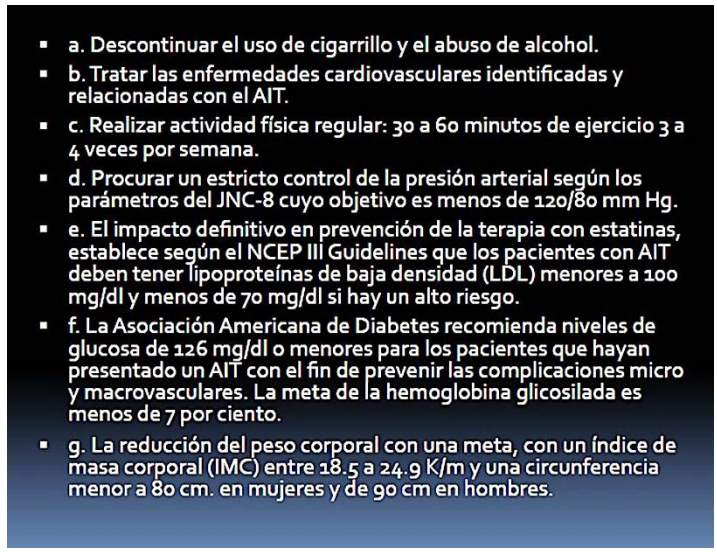


Fig. 12.6 Tratamiento de un paciente con AIT (slideplayer).

12.4 Infartos (fig. 12.7).

Etiología.

En el infarto se produce una caída del flujo cerebral a cero que determina la muerte del tejido cerebral en 4-10 minutos con valores de 16ml/100g de tejido en la primera hora.

12.4.1 Infartos isquémicos.

A. Infarto isquémico aterotrombótico: presenta *ateroesclerosis de grandes vasos extracraneales.* Es el más frecuente. Afecta la bifurcación carotídea, la porción proximal de la carótida interna y el origen de las arterias vertebrales. Es el resultado de la oclusión trombótica (aterotrombosis) o tromboembólica (embolismo arteria-arteria) de los vasos. Debe sospecharse en pacientes con factores de riesgo vascular y puede confirmarse a través de Doppler carotídeo, angioresonancia (AIRM) o angiotomografía (ATC) y en algunos casos con angiografía cerebral. Los siguientes hallazgos apoyan ateroesclerosis: a) estenosis sintomática > 50% en una de las principales arterias cerebrales, b) infarto mayor de 1.5 cm, y c) exclusión de otras etiologías probables (Van der Worp y col., 2007). Los siguientes hallazgos apoyan ateroesclerosis: a) estenosis sintomática > 50% en una de las principales arterias cerebrales, b) Infarto mayor de 1.5 cm, y c) exclusión de otras etiologías probables (Adams y col., 1993).

B. Infarto isquémico cardioembólico: constituyen un 15-20% de los **ictus isquémicos,** siendo la causa más frecuente la **fibrilación auricular.** Se debe a la oclusión de una arteria cerebral por un émbolo originado a partir del corazón. Los infartos cardioembólicos pueden afectar a cualquier territorio vascular, aunque el más frecuente es el de la *arteria cerebral anterior.* Se caracteriza por: a) signos neurológicos de aparición súbita con déficit máximo al inicio (sin progresión de síntomas y mejoría espontánea), b) infartos múltiples en diferentes territorios arteriales, c) infarto superficial, cortical o con transformación hemorrágica (por recanalización), d) fuente cardioembólica y e) ausencia de otras causas posibles de IC (Adams y col., 1993).

C. Infarto lacunar: *secundario a arteriopatía o lipohialinosis de las pequeñas arterias perforantes.* Tiene menos de 15 mm de diámetro. Los *infartos lacunares* representan el 20% de toda la patología vascular. Se caracterizan por ser de pequeño tamaño, tener localización profunda y no afectar la corteza cerebral. Ocurren principalmente en las arterias lenticuloestriadas y talamoperforantes.

Aunque se han descrito por lo menos 20 síndromes lacunares, los 5 más frecuentes son: hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motor, disartria-mano torpe y hemiparesia atáxica. Los hallazgos que apoyan la enfermedad de pequeño vaso son:

a) síndrome lacunar.

b) historia de diabetes o hipertensión arterial.

c) Ictus menor de 1.5 cm localizado en estructuras profundas.

d) Exclusión de otras causas (Adams y col., 1993).

Las *enfermedades cardíacas embolígenas,* se catalogan como de alto (embolismo > 6% por año) y bajo riesgo (< 1% anual) (Asinger y col., 1989). Es de especial importancia la fibrilación auricular no valvular debido a su alta frecuencia. Es un fuerte predictor de infarto cerebral y de recurrencia (Lip y Lim, 2007). Algunos estudios muestran que es la principal causa de embolismo cardíaco, lo que explica más de 75,000 casos de ictus por año con alto riesgo de recurrencia temprana (Aguilar y col., 2007).

D. Infarto de causa inhabitual:

- *Causas hematológicas:* hemoglobinopatías. Anemia de células falciformes. Síndrome de hiperviscosidad. Policitemias, trombocitosis, leucemias, macroglobulinemias, mieloma. Síndrome de hipercoagulabilidad, tumores, factor V Leyden.

- *En asociación a anticuerpos antifosfolípidos o anticardiolipinas:* se deben sospechar en pacientes con abortos de repetición y antecedentes de trombosis venosas.

- *Arteriopatía no arteriosclerótica.*

- *Enfermedad sistémica, conjuntivopatía, síndrome mieloproliferativo, metabolopatía.*

- *Trombosis venosa cerebral.*

E. Infarto de etiología indeterminada: tras un exhaustivo estudio diagnóstico, no se ha encontrado el mecanismo etiopatogénico subyacente.

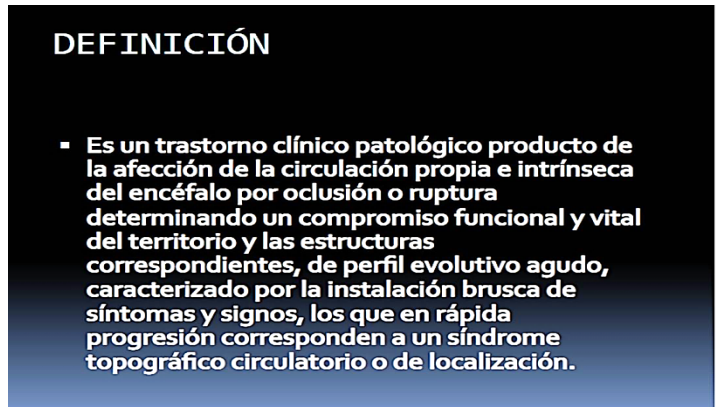


Fig. 12.7 Infarto (slideplayer).

Epidemiología.

Es la enfermedad más invalidante y letal de la patología neurológica con manifestación de HTA y arterioesclerosis. El número de muertes por infarto supera los 5 millones anuales, siendo la primera causa por invalidez en personas mayores de 65 años. La forma isquémica es la de mayor incidencia y prevalencia.

Clínica.

A. Infarto isquémico cardioembólico (fig. 12.8).

Se instala en minutos con déficit motor en vigilia y crisis convulsivas al inicio. Hay evidencia de embolismo: prótesis valvulares, estenosis mitral con fibrilación auricular, trombo en aurícula/ventrículo izquierdos, infarto de miocardio reciente, miocardiopatía dilatada.

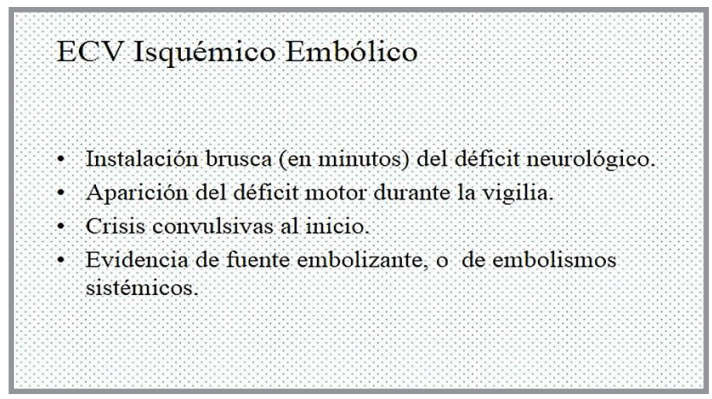


Fig. 12.8 ECV isquémico embólico (slideplayer).

B. Infarto isquémico aterotrombótico (fig. 12.9).

Historia de isquemia transitoria previa, inicio del cuadro: en reposo, ateroesclerosis coronaria o periférica, edad avanzada, factores de riesgo vascular, soplo en arteria carótida cervical.

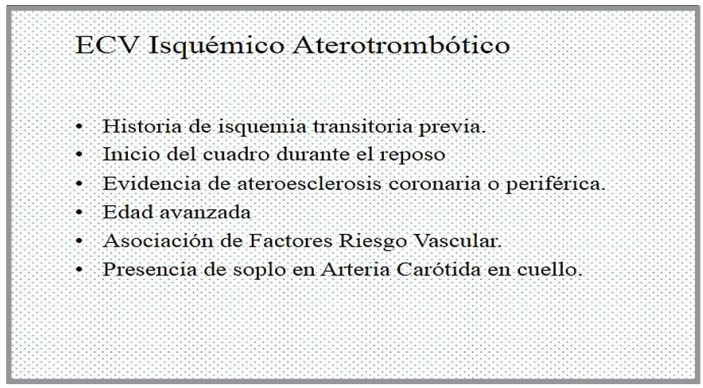


Fig. 12.9 ECV isquémico aterotrombótico (slideplayer).

C. Infarto cerebral lacunar (fig. 12.10).

Infarto de tamaño no mayor de 15 mm que se produce en el territorio de una arteria perforante: lentículo-estriada, tálamo-perforante o paramediana del tronco cerebral. Presenta 5 síndromes clínicos:

- **Ictus motor puro:** localizado en el brazo posterior de la cápsula interna, aunque también puede localizarse en la porción anterior de la protuberancia.

- **Ictus sensitivo puro:** resulta de un infarto lacunar a nivel del núcleo ventral póstero-lateral del tálamo.

- **Ictus sensitivo-motor:** afectación simultánea del brazo posterior de la cápsula interna y del tálamo.

- **Disartria-mano torpe:** en el brazo anterior o la rodilla de la cápsula interna contralateral al hemicuerpo afectado, aunque puede producirse también por lesiones en la protuberancia.

- **Ataxia-hemiparesia:** infarto lacunar localizado en el brazo anterior de la cápsula interna o en la protuberancia.

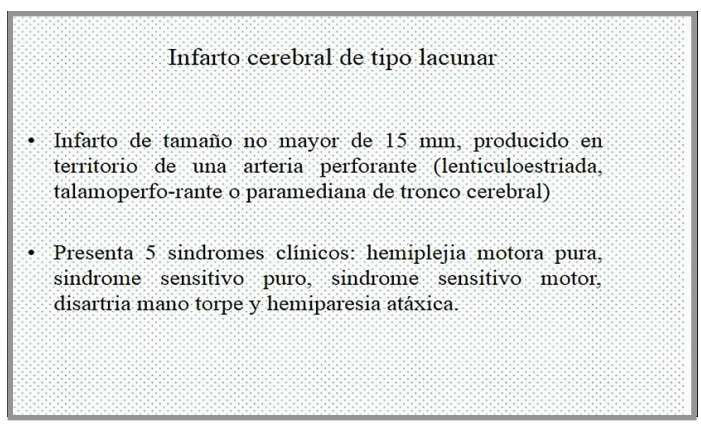


Fig. 12.10 Infarto cerebral lacunar (slideplayer).

Diagnóstico (fig. 12.11).

- HTA (70-90%).
- Cuadro clínico estereotipado.
- Asintomático (80%).
- RM: de elección.

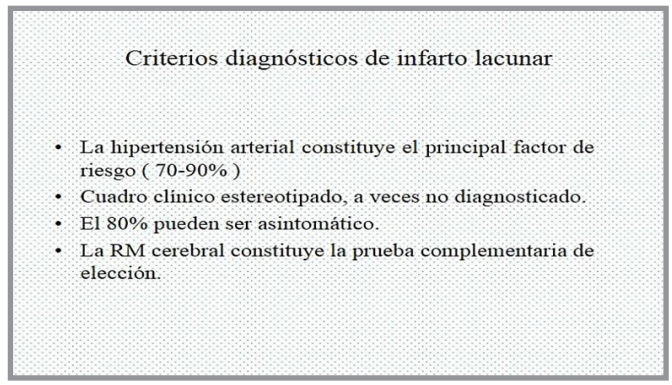


Fig. 12.11 Criterios diagnósticos de infarto lacunar (slideplayer).

12.4.2 Infartos hemorrágicos (12.12).

A. Hemorragia cerebral intraparenquimatosa.

Se debe a procesos vasculares hemorrágicos que representan un 20% de los ictus.

- **Hemorragia intracerebral focal hipertensiva:** las localizaciones anatómicas más frecuentes son profundas: putamen, tálamo, protuberancia y cerebelo.

- **Malformaciones vasculares:** deben sospecharse en pacientes jóvenes no hipertensos con hemorragias superficiales.

- **Angiopatía amiloide:** es la causa más frecuente de hemorragia espontánea no hipertensiva en pacientes ancianos, y suelen ser de localización lobar subcortical. Se presentan como hematomas espontáneos recurrentes.

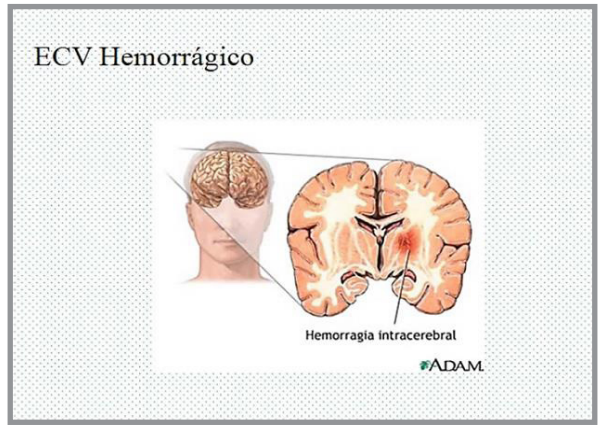


Fig. 12.12 Infarto hemorrágico intraparenquimatoso (ADAM).

Etiología (fig. 12.13).

- Hemorragia hipertensiva (60%).
- Aneurismas arteriales.
- Neoplasias cerebrales.
- Malformaciones arteriovenosas.
- Vasculopatías (amiloide, moyamoya, vasculitis).
- Coagulopatías (uso de fibrinolíticos).
- Hemorragia intratumoral.
- Abuso de drogas (cocaína, simpaticomiméticos, anfetaminas).
- Secundaria a infarto venoso.

Clínica (fig. 12.13).

La hemorragia intraparenquimatosa o intracerebral está causada por la ruptura de arterias situadas profundamente en el cerebro. A diferencia de los ictus isquémicos, de instauración súbita, los hemorrágicos suelen evolucionar en el transcurso de varios minutos, y suelen acompañarse de cefalea, náuseas y vómitos. La sintomatología neurológica dependerá de la localización y del tamaño de la hemorragia. Presenta:

- Cefalea.
- Vómitos.
- Déficit neurológico focal progresivo.
- Compromiso de la conciencia.
- Bradicardia.
- Bradipnea.

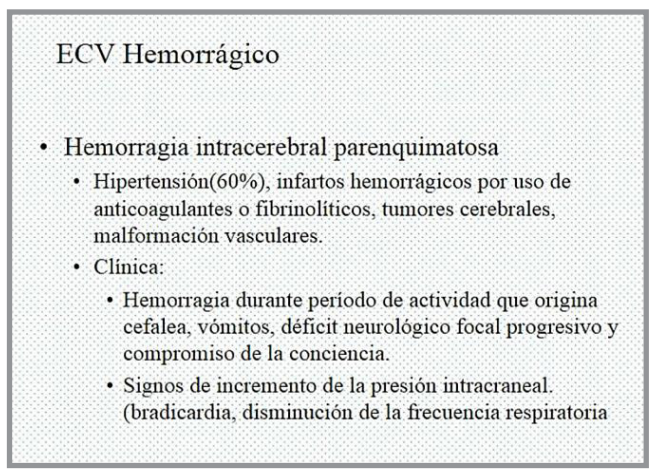


Fig. 12.13 ECV hemorrágico: etiología y clínica (slideplayer).

Diagnóstico.

La prueba diagnóstica de elección cuando se sospecha una hemorragia es la **TC craneal.**

Tratamiento.

- *Control de la presión arterial, utilización de manitol y otros agentes osmóticos* para reducir la presión intracraneal.

- *Indicación quirúrgica:* en los hematomas intraparenquimatosos es un tema controvertido. En general, se acepta que la cirugía no está indicada en el caso de hematomas profundos (ganglios de la base y tronco del encéfalo). El hematoma cerebeloso es el único hematoma profundo intracraneal que puede evacuarse quirúrgicamente (sólo si es mayor de 3 cm y produce deterioro clínico o herniación). En ocasiones, los hematomas profundos (putaminales y talámicos) y los cerebelosos pueden abrirse al sistema ventricular, produciendo una hemorragia intraventricular y una hidrocefalia aguda requerirán de la colocación de un drenaje ventricular externo.

A. Hemorragia intracerebral (HIC).

Representa 10-15% de toda la EVC, y según su localización puede ser intraparenquimatosa o intraventricular. La hemorragia intraparenquimatosa se define como la extravasación de sangre dentro del parénquima, en el 85% de los casos es primaria, secundaria a hemorragia subaracnoidea (HAS) o por angiopatía amiloidea.

Epidemiología.

Su incidencia es de 10 a 20 casos/100,000 habitantes/año, y se duplica cada 10 años después de los 35. Tiene una morbimortalidad elevada; sólo 38% de los casos sobrevive al pasar 1 año, mientras que el 30% logra ser independiente a los 3 meses.

Tratamiento.

Para su elección debe considerarse la edad, escala de Glasgow, tamaño y localización del hematoma, desplazamiento de la línea media, apertura ventricular, hidrocefalia y etiología.

Médico.

- Reducir la presión intracraneana.

- Proteger la vía aérea.

- Reemplazo del factor apropiado.

- Transfusión de plaquetas.

- Uso de vitamina K en algunos pacientes.

- Manejo de la presión arterial.

- *Manitol* para el manejo de la PIC, manteniendo osmolaridad sérica de 300–320 mOsm/kg y evitar la hipovolemia.

Quirúrgico.

El estudio STICH (Surgical Treatment in Intracerebral Haemorrhage) (Mendelow y col., 2005) asignó en forma aleatoria a pacientes con HIC supratentorial para ser tratados con evacuación del hematoma, o tratamiento médico. La evaluación de mortalidad y estado funcional de los sobrevivientes a los 6 meses produjo valores semejantes en los 2 grupos (mortalidad: 36% en el grupo quirúrgico, 37% en el no quirúrgico). El único grupo que mostró un posible beneficio del tratamiento quirúrgico fue el de pacientes con hematomas lobares ubicados a 1 cm o menos de la superficie cortical. Debido a este resultado, el estudio STICH–2 está actualmente en curso, así como otras alternativas quirúrgicas (Láinez y Pareja, 2000).

B. Hemorragia subaracnoidea (HSA) (fig. 12.14).

Se define como la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo o en el sistema ventricular, donde habitualmente sólo hay LCR.

Etiología.

La causa más frecuente de *hemorragia subaracnoidea (HSA) es el traumatismo.* El 80% de las HSA espontáneas en la edad media de la vida se producen por ruptura de aneurismas saculares, que se localizan en la arteria comunicante anterior. En un 20% de las HSA se detectan aneurismas múltiples. Los más proximales y de mayor tamaño son la fuente más común de sangrado. Entre los factores de riesgo para la ruptura aneurismática, destacan el tamaño del aneurisma, la existencia de aneurismas múltiples, la localización (los de mayor riesgo son los de bifurcación de la arteria basilar, comunicante anterior y comunicante posterior), los aneurismas sintomáticos, la edad del paciente (a mayor edad, más riesgo), el tabaco, la existencia de una hemorragia subaracnoidea previa y la hipertensión arterial. Algunas enfermedades sistémicas, como poliquistosis renal, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, pseudoxantoma elástico, displasia fibromuscular, enfermedad de células falciformes y coartación de aorta, se han asociado con un incremento en la incidencia de aneurismas intracraneales. Los aneurismas fusiformes se localizan de preferencia en la arteria basilar y raramente se rompen. Los aneurismas micóticos se producen tras una endocarditis bacteriana subaguda *(Streptococcus viridans).* Se localizan en territorios distales de la arteria cerebral media y la antibioterapia de larga duración suele ser el tratamiento habitual en la mayor parte de las ocasiones, reservando la cirugía en el caso de que se rompan o fracase el tratamiento antibioterápico.

Epidemiología.

Tiene una incidencia de 10/100.000 habitantes. El 80% se producen entre 40-65 años. Es más común en mujeres que en hombres (3:2).

Clínica.

El síntoma cardinal de la HSA es la *cefalea severa de inicio súbito,* que el paciente describe como "la peor de su vida", acompañada de náuseas, vómitos, fotofobia y alteración de la conciencia. En el examen pueden encontrarse hemorragias subhialoideas en el fondo de ojo, signos meníngeos o focales, tales como parálisis del III o VI nervios craneales, paraparesia, pérdida del control de esfínteres o abulia (arteria comunicante anterior) o la combinación de hemiparesia, afasia o negligencia visuoespacial (arteria cerebral media) (Sacco y col., 1984).

- Cefalea generalizada.

- Mareos.

- Náuseas, vómitos.

- Signos neurológicos focales.

- Disminución de conciencia.

- Taquicardia.

- Arritmia.

- Afectación del III par con midriasis arreactiva en aneurismas de comunicante posterior, cerebral posterior o cerebelosa anterosuperior.

- Oftalmoplejía, afectación de rama oftálmica del V par y cefalea retroocular en aneurismas del seno cavernoso.

- Afectación del VI par.

- Afectación del campo visual en aneurismas de la porción supraclinoidea de la arteria carótida interna.

- Descontrol de esfínteres.

- Hemiparesia, afasia, alteración visuoespacial.

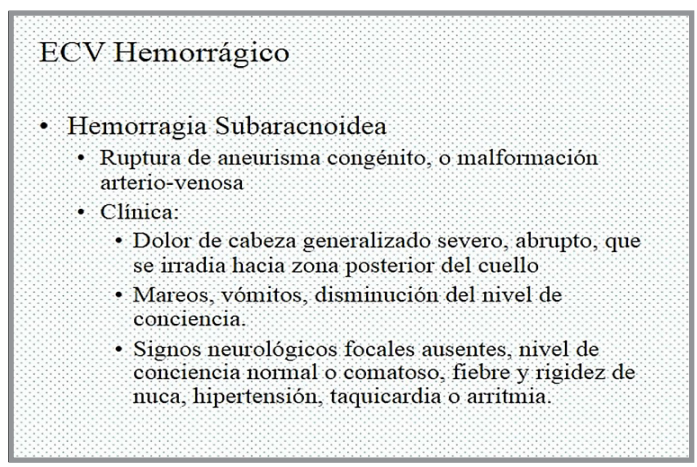


Fig. 12.14 Hemorragia subaracnoidea: clínica (slideplayer).

Diagnóstico.

- Topográfico: angiografía, RM o TC.

- Lesional: TAC.

Tratamiento (figs. 12.15-12.16).

- *Prevenir el resangrado y el vasoespasmo:* el paciente debe ser colocado en una habitación tranquila, con reposo absoluto en cama y la cabeza elevada 30° o sobre la horizontal, para facilitar el drenaje venoso intracraneal. Dieta.

- *Mantener la función cardio-respiratoria.*

- *Analgesia:* el dolor conlleva a una descarga simpática importante que eleva la presión arterial. Si hay crisis, el fármaco preferido es la fenitoína.

- *Dexametasona:* en estas situaciones es controvertida, aunque suele usarse para reducir la sintomatología dolorosa.

- *Nimodipino:* para realizar profilaxis del vasoespasmo cerebral.

- *Cuidar la función pulmonar:* para evitar atelectasias y neumonías.

- Trombolisis **(fig. 12.16).**

- *Cirugía, radiocirugía* (si < 3 cm) ± embolización.

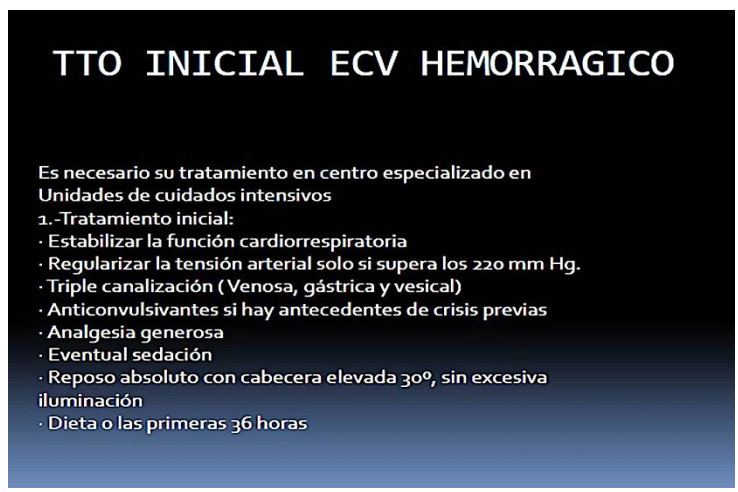


Fig. 12.15 Tratamiento inicial del ictus hemorrágico (slideplayer).

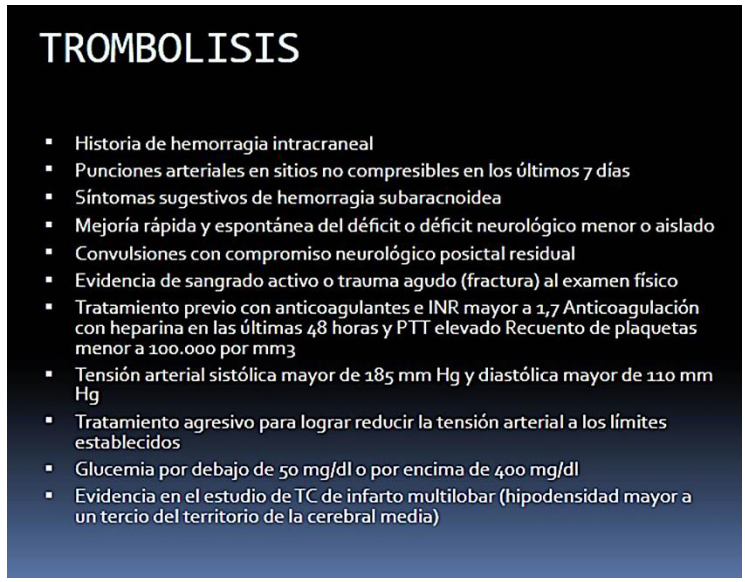


Fig. 12.16 Trombolisis (slideplayer).

Se estudió la eficacia de la **nimodipina** en el tratamiento de la **hemorragia subaracnoidea.** Se incluyeron un total de 10 estudios. En comparación con el grupo de control, el grupo de tratamiento tuvo una tasa efectiva más alta (OR=3,21, IC del 95%: 2,25, 4,58; p<0,001) y una menor incidencia de reacciones adversas (OR=0,35, IC del 95 %: 0,19, 0,67; p= ,001). Antes del tratamiento, no se identificaron diferencias significativas en la velocidad del flujo sanguíneo de la arteria cerebral media ni en la puntuación de la escala de coma de Glasgow (GCS) entre los dos grupos. Sin embargo, después del tratamiento, la velocidad del flujo sanguíneo de la arteria cerebral media (SMD=-1,36, IC del 95%: -2,28, -0,49; p=0,002) y la puntuación GCS (SMD=1,24, IC del 95%: 0,58, 1,89; p<0,001) en el grupo de tratamiento fueron significativamente mejores que los del grupo de control. En conclusión, la nimodipina es eficaz en el tratamiento de la HSA, disminuyendo la incidencia de reacciones adversas y por tanto mejorando el pronóstico de los pacientes (Liu y col., 2022).

El único tratamiento de eficacia probada durante la fase aguda, es **la administración de activador tisular del plasminógeno humano (rt–PA) intravenoso.** La evidencia de ensayos clínicos muestra que los pacientes tratados con rt–PA, a dosis de 0,9 mg/kg, tienen una evolución funcional con recuperación completa o casi completa, significativamente mayor que los tratados con placebo (Hacke y col., 2004).

Se sugiere mantener un aporte hídrico y de sodio, evitar esfuerzos, de ser necesario manejo de analgesia y de hipertensión arterial, tratando de mantener TA media menor a 125 mmHg. Una vez tratado el aneurisma, se permite hipertensión, aunque no hay aun acuerdo en el rango. La hiperglucemia y la hipertermia se asocian con un mal pronóstico y deben evitarse. Cuando existen signos de focalización por **vasoespasmo** puede utilizarse la terapia "Triple H" (hipertensión inducida, hipervolemia y hemodilución), que incrementa la PPC, aunque no hay evidencia clara sobre su beneficio. La **nimodipina** 60 mg cada 4 h vía oral durante 21 días, reduce el riesgo de mal pronóstico por isquemia secundaria a vasoespasmo en un 40% y la mortalidad en un 10%. Si no hay mejoría, puede considerarse angioplastía química con infusión de vasodilatadores. En estudios fase II las estatinas disminuyeron la frecuencia de vasoespasmo, aunque no hay

evidencia clara de su beneficio. Se recomienda profilaxis con antiepilépticos (Diringer y col., 2011).

Existen 2 opciones para asegurar un *aneurisma roto:* el clipaje quirúrgico y el manejo con terapia endovascular (TEV). La opción quirúrgica se determina valorando la edad del paciente, condición médica, localización, morfología y relación con vasos adyacentes del aneurisma. Se considera mejor opción en los aneurismas con cuello ancho, asociados a hematomas intraparenquimatosos o con efecto de masa. Los estudios clínicos aleatorizados muestran que la cirugía temprana tiene una menor tasa de resangrado, de complicaciones y mayor tasa de oclusión completa (Britz, 2005).

El EVC representa una entidad heterogénea, constituida por diferentes subtipos que muestran diferentes manifestaciones clínicas, diversos abordajes diagnósticos y requieren variados tratamientos tanto durante la fase aguda como en la prevención secundaria.

5. Síndromes vasculares **(figs. 12.17 a 12.23).**

Circulación cerebral:

a. Territorio carotídeo.

- Carótida interna.
- Cerebral anterior.
- Cerebral media.

b. Territorio vértebro-basilar.

- Cerebral posterior.
- Vertebral.
- Basilar.

Fig. 12.17 Circulación cerebral (slideplayer).

A. Territorio carotídeo.

a. Arteria carótida interna (fig. 12.18).

- Hemiparesia/hemiplejía contralateral.
- Hemihipoestesia contralateral.
- Hemianopsia homónima contralateral.
- Amaurosis fugaz.

La clínica más típica es la *amaurosis fugax* por oclusión de la arteria oftálmica, que consiste en una pérdida unilateral de la visión indolora, que se instaura en 10-15 seg y dura escasos minutos. En el fondo de ojo pueden observarse en ocasiones émbolos de colesterol en vasos retinianos. La asociación de *amaurosis fugax,* dolor cervical y *síndrome de Horner* es típica de la disección de arteria carótida. En la exploración del fondo de ojo pueden observarse cristales de colesterol en los vasos retinianos y la oclusión de la arteria central de la retina con palidez retiniana y una "mancha cereza" a nivel macular.

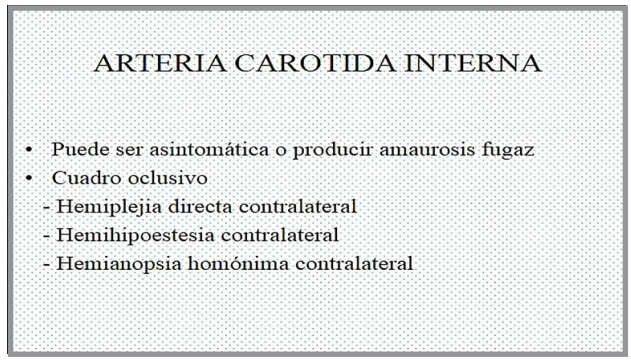


Fig. 12.18 Arteria carótida interna (slideplayer).

b. Arteria cerebral anterior (fig. 12.19).

- Hemiparesia y hemihipoestesia contralaterales a predominio crural.

- Disminución de la actividad psicomotora y del lenguaje espontáneo secundario a afectación de áreas prefrontales.

- Reflejo de prensión, succión y rigidez paratónica por lesión de las áreas motoras suplementarias frontales.

- Apraxia de la marcha y, a veces, incontinencia urinaria por afectación del lóbulo frontal parasagital (en lesiones bilaterales). En lesiones frontales bilaterales, puede aparecer la tríada de Hakim Adams (apraxia de la marcha, incontinencia urinaria y deterioro cognitivo), característica de la hidrocefalia normotensiva.

- Incontinencia.

La causa más probable es un embolismo de origen cardíaco.

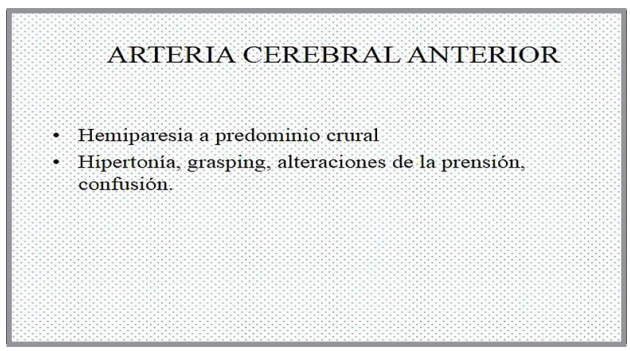


Fig. 12.19 Arteria cerebral anterior (slideplayer).

c. Arteria cerebral media: es el síndrome vascular más frecuente **(fig. 12.20).**

- Hemiparesia y hemihipoestesia contralaterales, de predominio faciobraquial.

- Hemianopsia homónima contralateral.

- Desviación oculocefálica hacia el lado de la lesión, con conservación de los reflejos oculocefálicos y oculovestibulares.

- Afasia de Broca, Wernicke o global, dependiendo de la localización y extensión de la afectación.

- Puede haber también asomatognosia (hemineglígencia corporal), anosognosia y desorientación espacial en lesiones del hemisferio no dominante. La afasia localiza la isquemia a nivel cortical en el territorio vascular de la arteria cerebral media del hemisferio dominante.

Es el síndrome vascular más frecuente.

Fig. 12.20 Arteria cerebral anterior (slideplayer).

d. Arteria coroidea anterior: se origina de la porción supraclinoidea de la arteria carótida interna. Cursa con hemiparesia y hemihipoestesia contralaterales, incluyendo la cara, y a veces hemianopsia contralateral homónima. El diagnóstico diferencial con afectación de la arteria cerebral media a nivel clínico suele ser difícil.

Territorio vértebro-basilar.

e. Arteria cerebral posterior (fig. 12.21).

- Ceguera cortical.

- Dislexia verbal.

- Alteración de la memoria.

- Alucinaciones.

- Síndrome talámico.

- Weber.

Se produce por lesión del lóbulo occipital (corteza visual), da lugar a hemianopsia contralateral que suele respetar la visión macular. Los reflejos pupilares están conservados. Implica a veces alexia y acalculia. Si existe alexia con agrafia, la afectación vascular está en el territorio de la cerebral media; mientras que si existe alexia sin agrafia, el territorio afectado es el de la cerebral posterior. Si se afecta la circulación proximal, aparecerá un síndrome talámico. Una forma sencilla de identificar el territorio arterial afectado en la enfermedad isquémica cerebral es valorar si existe hemiparesia y hemianopsia: el síndrome de la arteria cerebral anterior cursa con hemiparesia crural contralateral y sin hemianopsia; el de cerebral media cursa con hemiparesia faciobraquial y hemianopsia homónima contralaterales; y el de cerebral posterior cursa sin hemiparesia, pero con hemianopsia homónima congruente contralateral con respeto macular.

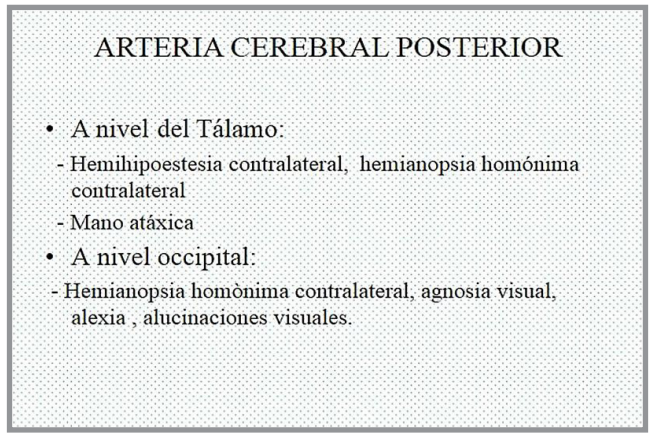


Fig. 12.21 Arteria cerebral posterior (slideplayer).

2. Sistema vértebro-basilar.

f. Arteria vertebral.

- Nistagmo.
- Vértigo.
- Diplopía.
- Náuseas.
- Ataxia.
- Disfagia.
- Disfonía.
- Parálisis alterna.

g. Arteria basilar (fig. 12.22).

- Ataxia.
- Nistagmo, miosis.
- Sordera.

- Cuadriplejía.
- Coma.
- Abolición de reflejos óculo-cefálicos.
- Alta mortalidad.

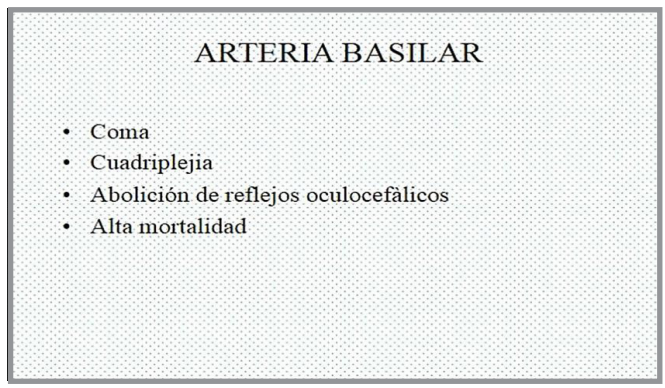


Fig. 12.22 Arteria basilar (slideplayer).

h. Arteria cerebelosa póstero inferior (fig. 12.23).

- Wallemberg: vértigo, disfonía, compromiso de V, IX, X.
- Horner.
- Signos cerebelosos ipsilateralaes.
- Hemianestesia contralateral.

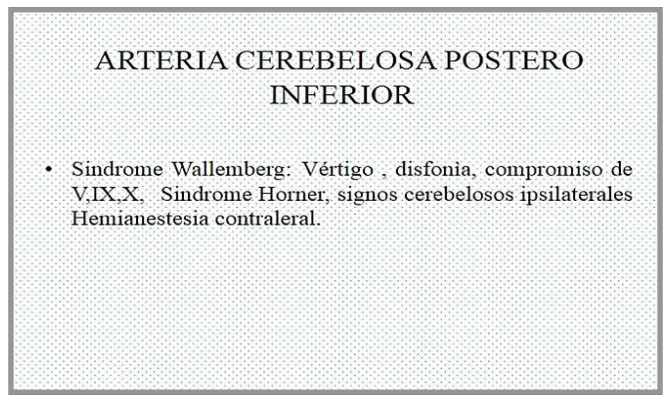


Fig. 12.23 Arteria cerebelosa póstero inferior (slideplayer).

Referencias

- Adams H et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. Stroke 24:35-41, 1993.

- Aguilar et al. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non–valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. Cochrane Database Syst Rev 18:3–7, 2007.

- Arboix A, Martí-Vilalta J. New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small vessel arterial disease. Cerebrovasc Dis 17:58-62, 2004.

- Asinger R et al. Cardiogenic Brain Embolism: the Second Report of the cerebral embolism task force. Arch Neurol 46:727–43, 1989.

- Bamford J et al. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. Stroke 18:545-51, 1987.

- Diringer M et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the neurocritical care society's multidisciplinary consensus conference. Neurocrit Care 15:211-40, 2011.

- Easton J et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association stroke council. Stroke 40:2276-93, 2009.

- Escudero A et al. Actualización en hemorragia cerebral espontánea. Med Intensiva 32:282-95, 2008.

- Ferro J et al. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. Lancet Neurol 9:1085-96, 2010.

- Fisher C. Lacunar strokes and infarcts: a review. Neurology 32:871-6, 1982.

- González Gómez FJ et al. Accidente cerebrovascular en adultos jóvenes: tasa de incidencia, factores de riesgo, tratamiento y pronóstico. Rev Clin Esp (Barc) 216 (7): 345-351, 2016.

- Harold P. Adams J, Gregory Z, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: A guideline from the American heart association/American stroke association. Circulation 115:478-534, 2007.

- Lip G, Lim H. Atrial fibrillation and stroke prevention. Lancet Neurol 6:981-93, 2007.

- Ruiz J et al. Diagnosis and treatment of intracerebral hemorrhage. Rev Invest Clin 54:275-80, 2002.

- Van der Worp H, Van Gijn J. Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 357:572-9, 2007.

- Van Gijn et al. Subarachnoid Hemorrhage. Lancet 369:306-18, 2007.

- Britz GW. ISAT Trial: coiling or clipping for intracranial aneurysms. Lancet 366:783-5, 2005.

- Diringer M et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the neurocritical care society's multidisciplinary consensus conference. Neurocrit Care 15:211-40, 2011.

- Hacke W et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt–PA stroke trials. Lancet 363:768-74, 2004.

- Láinez J, Pareja A. The medical treatment of intracerebral hemorrhage. Rev Neurol 31:174-9, 2000.

- Liu J et al. Eficacia de la nimodipina en el tratamiento de la hemorragia subaracnoidea: un metanálisis. Arq Neuropsiquiatr 80(7):663-670, 2022.

- Mendelow A et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the international surgical trial in intracerebral haemorrhage (STICH): a randomised trial. Lancet 365:387-97, 2005.

- Sacco R et al. Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: natural history, prognosis, and precursive factors in the Framingham study. Neurology 34:847-54, 1984.

CAPÍTULO 13

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Las enfermedades de la placa motora incluyen la *miastenia gravis* (trastorno postsináptico), el *síndrome miasténico de Eaton-Lambert* y el *botulismo* (trastornos presinápticos).

13.1. Miastenia gravis (MG).

Enfermedad neuromuscular adquirida de **naturaleza autoinmune** que presenta debilidad y fatiga de los músculos voluntarios, aumentando a lo largo del día. Está asociada a un **déficit de receptores de acetilcolina** en la unión neuromuscular. El daño es causado por la acción de *anticuerpos bloqueadores del receptor de acetilcolina* **(fig. 13.1).**

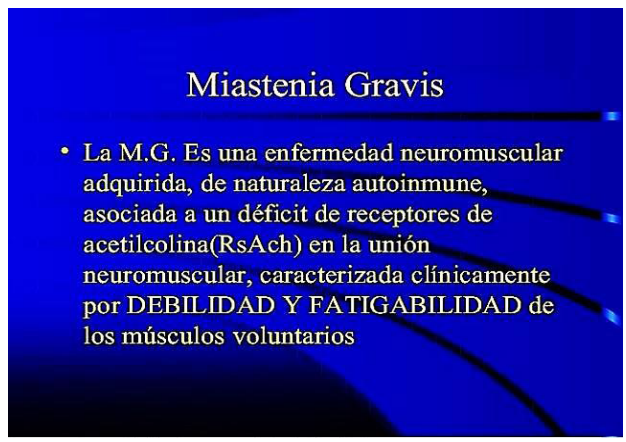


Fig. 13.1 MG (SlideShare).

Etiopatogenia (figs. 13.2 a 13.4).

- **Autoanticuerpos:** *bloquean receptores de acetilcolina (RACh)* y alteran la contracción muscular. Se asume que una falta de regulación de la respuesta inmunitaria puede interferir con la tolerancia tanto de los LB como LT en el timo, lo que ocasiona una respuesta intensa contra los RACh. Quizá uno de los hallazgos más importantes es la presencia de células mioides en las glándulas tímicas que expresan en su superficie RACh; sin embargo, el mecanismo por el cual se produce esta disregulación se desconoce, aunque podría desencadenarse por una infección viral o bacteriana. Los RACh se encuentran agregados en las criptas de la membrana muscular post-sináptica, esta agregación requiere de la unión de la proteína derivada de la motoneurona agrin a la lipoproteína de baja densidad relacionada con el receptor de proteína 4 (LRP4), que es el receptor de agrin, lo que activa la tirosina quinasa músculo específico (MuSK).

En la MG con anticuerpos anti RCAh se pueden encontrar en la hiperplasia tímica y en el timoma. En estos centros germinales los LB generarían los anticuerpos contra la región más inmunogénica de los RACh, que son las unidades α. Estos anticuerpos son de varias subclases pero predominan los de tipo IgG3 (anticuerpo específico de los RACh) y los IgG1 (generador de la fijación de complemento) que interfieren con la transmisión neuromuscular, gatillando tres mecanismos:
1. Bloqueo de la unión de la acetilcolina con su receptor o inhibición de la apertura de los canales iónicos.
2. Formación de complejos de ataque de la membrana.
3. Incremento de la endocitosis y degradación del receptor de acetilcolina; estos dos últimos mecanismos conducen a su vez al daño de la membrana post-sináptica, la remodelación de los receptores y la remoción de proteínas asociadas a los RACh. A pesar de ello, 12 a 26% de los pacientes con MG generalizada tienen anticuerpos anti-RACh negativos, existiendo otros anticuerpos como los anticuerpos anti-MuSK (IgG4) no fijadores de complemento que bloquean la transmisión neuromuscular interfiriendo en la interacción de la LRP4/MuSK. Dichos anticuerpos se unen a un epítope estructural en el primer dominio similar a Ig de MuSK y de esa manera evitan la unión entre MuSK y LRP4. Se han descrito anticuerpos anti- LRP4 tipo IgG1, que tienen el potencial de inhibir la interacción de la proteína derivada de la motoneurona agrin y la porción extracelular de la LRP4 activador directo de MuSK (Castro-Suárez y col., 2017).

Fig. 13.2 Etiopatogenia de la MG (SlideShare).

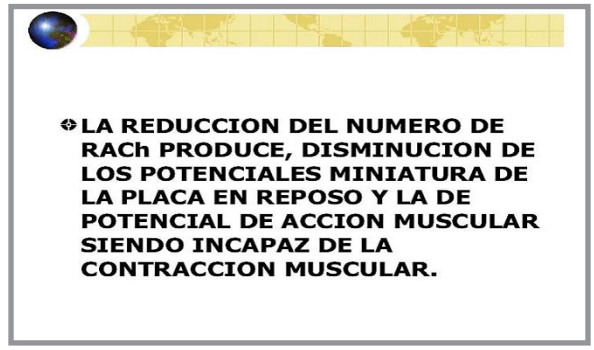


Fig. 13.3 Etiopatogenia de la MG (SlideShare).

- **Factores ambientales:** fármacos, contaminación y patógenos (virus).

- **Factores hereditarios:** se ha demostrado la presencia de diferentes antígenos leucocitarios en los subgrupos de MG. En aquéllos de inicio temprano se ha identificado los HLA-DR3 y HLA-B8 y en los de inicio tardío los HLA-DR2, HLA-B7 y HLA-DRB1. Además, cerca del 3-5% de los pacientes tendrá un miembro de su familia con MG o con otras patologías autoinmunes.

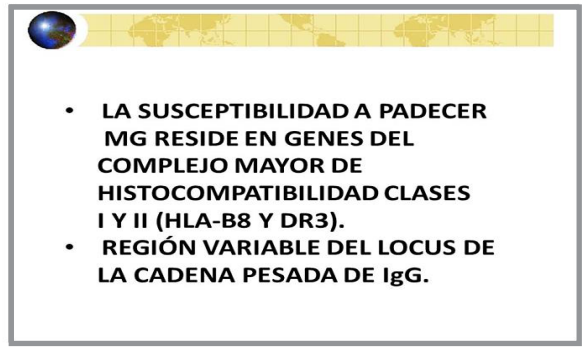


Fig. 13.4 MG y HLA (SlideShare).

Fisiopatología (figs. 13.5 a 13.8).

La actividad repetida acaba disminuyendo la cantidad de acetilcolina liberada y se produce un *agotamiento presináptico.* También conlleva a una activación cada vez menor de las fibras musculares que se conoce como *fatiga miasténica.*

Fig. 13.5 Fisiopatología de la MG (SlideShare).

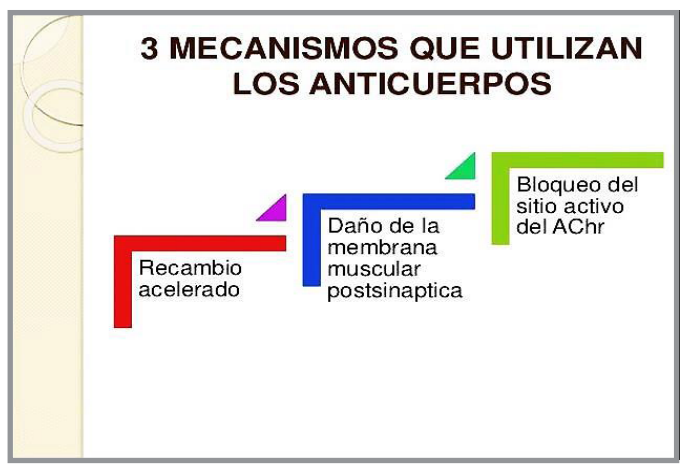


Fig. 13.6 Fisiopatología de la MG (SlideShare).

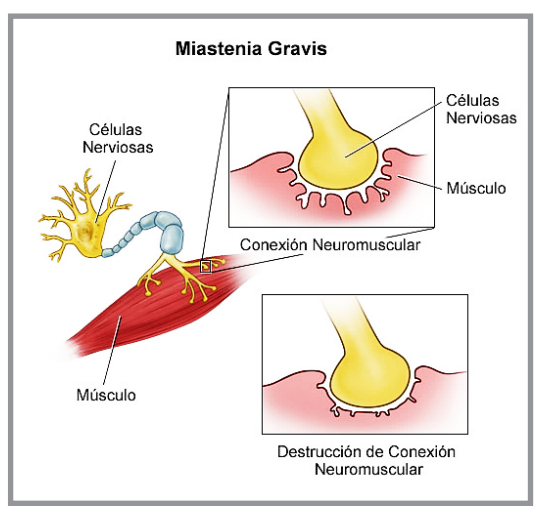


Fig. 13.7 Fisiopatología de la MG (SlideShare).

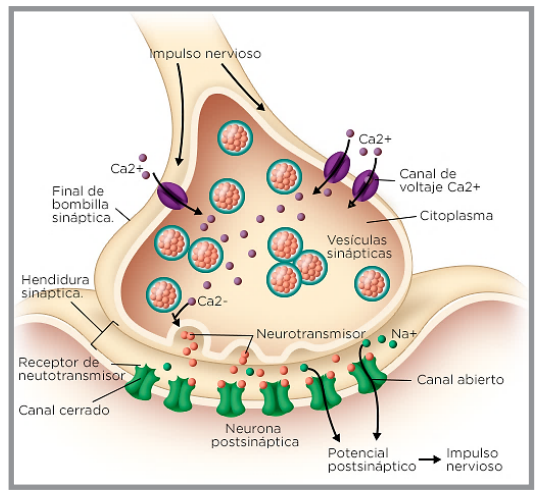


Fig. 13.8 Fisiopatología de la MG (SlideShare).

Epidemiología.

- Prevalencia de 0.5 a 5/100.000.
- Incidencia: 50 a 120/por millón.
- Picos: segunda/tercera década y sexta/séptima década.

Clasificación (fig. 13.9).

- GI: miastenia ocular.
- GIIA: miastenia generalizada:
- GIIB: miastenia ligera.
- GIIA:miastenia moderada.
- GIII: miastenia fulminante.
- GIV: miastenia grave tardía.

Fig. 13.9 Clasificación (SlideShare).

Clínica (figs. 13.10 a 13.12).

Presenta **debilidad muscular** que empeora con el ejercicio y mejora con el reposo.

- *Músculos oculares:* ptosis, diplopía (50%).

- *Músculos bulbares:* disartria, disfagia (15%).

- *Músculos faciales:* pérdida de la expresión.

- *Músculos cervicales:* cabeza caida y extremidades: debilidad muscular proximal.

- *Músculos respiratorios:* insuficiencia respiratoria.

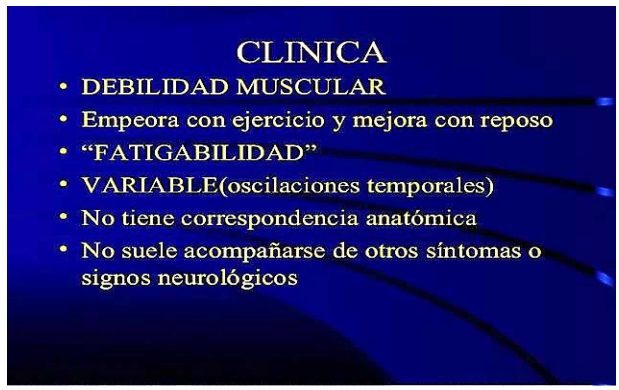


Fig. 13.10 Clínica de la MG (SlideShare).

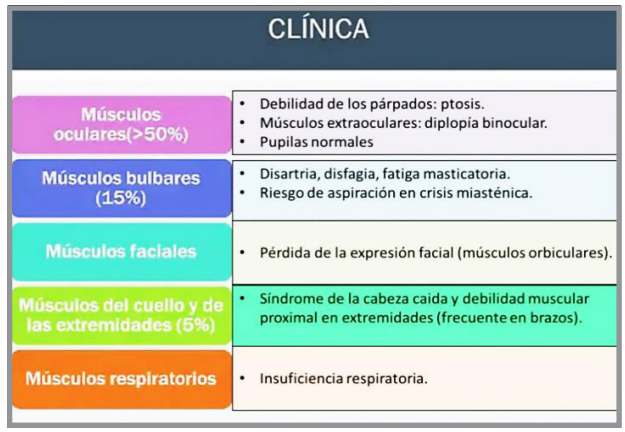


Fig. 13.11 Clínica de la MG (SlideShare).

Fig. 13.12 Manifestaciones cardinales de la MG (SlideShare).

La edad de inicio tiene un patrón bimodal en la MG con anticuerpos anti-receptor de acetilcolina, distinguiéndose las de inicio temprano en menores de 50 años y los de inicio tardío en mayores de 50 años. La miastenia ocular representa del 15-25%, se caracteriza por síntomas confinados a los músculos oculares: *ptosis palpebral, diplopía* o la combinación de ambos. La MG puede producir debilidad de la musculatura facial lo que lleva a una *pérdida de la expresión facial.* La *disfagia* tiene compromiso de algunos músculos cráneo-bulbares y faciales estriados (labios, lengua, maseteros y faríngeos). La debilidad cervical afecta músculos flexores, lo que podría generar *caída de la cabeza* y *dolor.* La debilidad bulbar puede generar dificultad respiratoria, manifestada como *disnea, ortopnea* por compromiso de músculos como el diafragma. La *debilidad en extremidades* puede presentarse asociada o no al compromiso bulbar u ocular; es simétrico a predominio proximal. En el grupo de pacientes anti-MuSK, se desarrollan enfermedades más severas ya que en la mayoría de casos afectan principalmente músculos bulbares y respiratorios. La sintomatología de los pacientes anti-LPR4 es similar a la descrita en pacientes anti-MuSK (Castro-Suárez y col., 2017).

Diagnóstico (figs. 13.13 a 13.17).

Fig. 13.13 Diagnóstico farmacológico (SlideShare).

Fig. 13.14 Diagnóstico electrofisiológico (SlideShare).

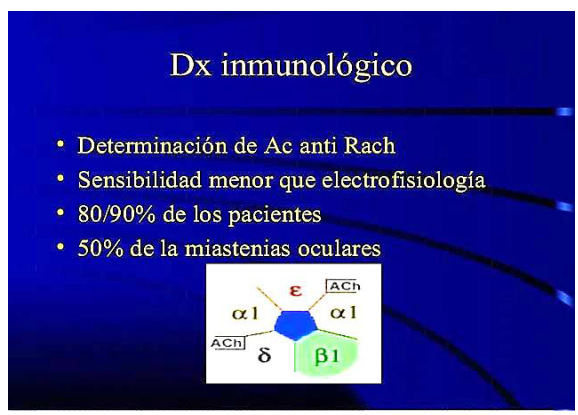


Fig. 13.14 Diagnóstico inmunológico (SlideShare).

- Farmacológico: test de Tensilon (edrofonio).
- Electrofisiológico: EMG.
- Inmunológico: anticuerpos anti-RACh.

- Histopatológico: biopsia de timo.

- RM: Diagnóstico por imágenes.

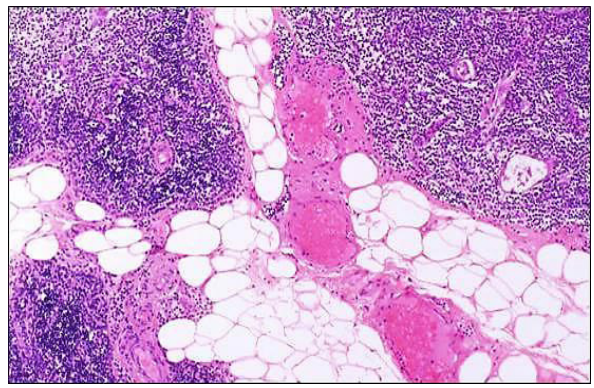


Fig. 13.16 Diagnóstico histopatológico: hiperplasia tímica (Hospital Vall d´Hebron).

Área medular tímica con infiltrados linfocitarios y tejido adiposo.

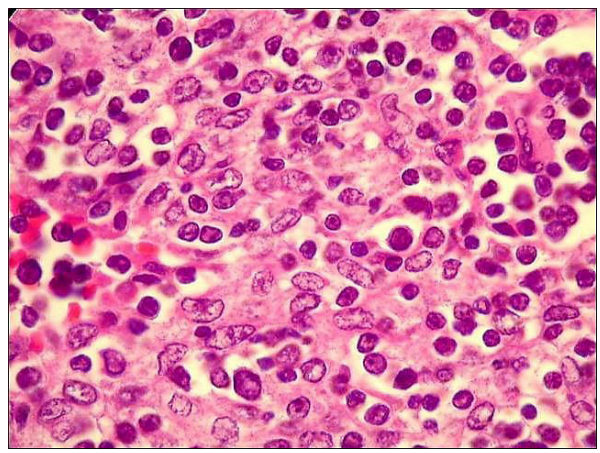


Fig. 13.17 Timoma (Anatpat – UNICAMP).

Células epiteliales neoplásicas y linfocitos.

1. Diagnóstico farmacológico: el *test de Tensilon o prueba de Edrofonio,* consiste en administrar hasta 10 mg de edrofonio IV; inicialmente se administra 2 mg y se observa 90 segundos, dependiendo de la respuesta se va administrando de 3 mg a 8 mg, con la dosis que se obtenga respuesta adecuada (elevación del parpado) se puede suspender la prueba. Su mecanismo se basa en suprimir la acción de la acetilcolinesterasa, lo cual permite a la acetilcolina permanecer más tiempo en la hendidura post-sináptica e interactuar con su receptor incrementando la duración y la amplitud del potencial de placa terminal. Su duración es de 5 a 10 minutos. La sensibilidad de este test oscila entre 71.5% a 95% en MG generalizada, aunque en algunos casos de MG anti-MuSK puede ser negativo.

2. Diagnóstico neurofisiológico: *estimulación repetitiva del nervio y la electromiografía de fibra única.* La primera es el estudio neurofisiológico más usado, se estimula a bajas frecuencias (2-5Hz) por 5 segundos al menos dos nervios motores, uno distal y otro proximal, debe producir una disminución de la amplitud del potencial de placa terminal en al menos el 10%, para considerar la prueba positiva.

Su sensibilidad para el diagnóstico de la MG generalizada es de 53% a 100% y de 10% a 17% en la MG ocular; mientras que la sensibilidad de la electromiografía de fibra única es de 82% a 99%. Este último test utiliza una técnica de registro con una aguja especial para identificar y registrar el potencial de acción de una fibra muscular individual.

3. Diagnóstico inmunológico: la sensibilidad del *dosaje de anticuerpos* es bajo sobre todo en la MG ocular; pero su especificidad para el diagnóstico de MG es cerca del 99% con los anticuerpos anti-RACh.

4. Diagnóstico por imágenes: orientado a la búsqueda de patologías del timo: timoma, hiperplasia linfofolicular e involución del timo. Se hace *TC de tórax con contraste o una RM* y en algunos casos de sospecha de patología maligna puede ser útil la cintigrafía de somatostatina (Castro-Suárez y col., 2017).

5. Histopatología: biopsia de timo: hiperplasia tímica, timoma.

e. Tratamiento (figs. 13.18 a 13.20).

Fig. 13.18 Tratamiento de la MG (SlideShare).

Fig. 13.19 Tratamiento de la MG (SlideShare).

El manejo del paciente con MG abarca **tratamiento sintomático, inmunoterapia, recambio plasmático, inmunoglobulinas, timectomía, irradiación.**

1. Inhibidores de la acetilcolinesterasa (AchEI): proporcionan tratamiento sintomático temporal y constituyen la terapia base sintomática más importante de la MG. Los AchEI inhiben la destrucción de acetilcolina en la unión neuromuscular, por lo tanto, aumentan su disponibilidad para estimular a su receptor y facilitar la activación y contracción muscular. Iniciar con 30 mg (½ tableta) de **piridostigmina** 4 veces al día por 2 a 4 días, luego 60 mg (1 tableta) 4 veces al día por 5 días y evaluar con el tiempo, si fuese necesario se puede aumentar la dosis a 90 mg (1 ½ tableta) 4 veces al día. Iniciar tratamiento concomitante con **prednisona** y cuando se haya logrado estabilizar el cuadro clínico y el paciente se muestre asintomático, retirar 30-60 mg de piridostigmina por semana hasta conseguir la dosis mínima efectiva. Otros fármacos empleados son la **efedrina** que tiene mayores efectos adversos (muerte súbita, infarto de miocardio) y la 3,4-**diaminopiridina** que parece ser efectiva solo en miastenia congénita (hereditaria y no inmune).

Los efectos adversos son: hipermovilidad gastrointestinal (calambres estomacales, diarrea), aumento de sudoración, aumento de secreciones respiratorias y gastrointestinales, y bradicardia. Los efectos nicotínicos más comunes son: fasciculaciones y calambres musculares. Los efectos adversos colinérgicos pueden ser controlados con **propanteline** o **mebeverine**.

2. Inmunoterapia: está dirigida a suprimir la producción de anticuerpos patogénicos o del daño inducido por dichos anticuerpos.

3. Corticoesteroides: tasa de respuesta entre 70-80%. Algunos pacientes pueden empeorar cuando se inicia el corticoide a dosis altas a los 4 a 10 días de iniciado el tratamiento y algunas veces puede precipitar una crisis. Se recomienda iniciar con dosis bajas y aumentar la dosis gradualmente: iniciar con **prednisona** 10 mg en días alternos por 3 dosis y aumentar 10 mg cada 3 dosis hasta que los síntomas mejoren teniendo en cuenta que la dosis máxima de prednisona es 100 mg en días alternos o 1.5 mg/Kg para MG generalizada. Luego disminuir buscando la dosis mínima efectiva. La prednisona puede generar o exacerbar la DM.

En las exacerbaciones severas se puede emplear pulsos de **metilprednisolona** a dosis de 500-2000 mg/día IV por 5 días, seguido de disminución oral de corticoides. Los pacientes que no responden a dosis apropiadas de corticoides luego de 3 meses son candidatos a **inmunosupresión**.

4. Inmunosupresores:

- **Azatioprina:** es el agente inmunosupresor de primera línea para MG.

- **Ciclosporina A:** es un inhibidor de la función de LT a través de la inhibición de la señalización de calcineurina.

- **Micofenolato de mofetilo:** su metabolito activo es el ácido micofenólico, es un inhibidor de la síntesis de purinas y deteriora la proliferación selectiva de linfocitos.

- **Tacrolimus:** es un fármaco que inhibe la proliferación de LT activados por el camino del calcio-calcineurina, también actúa en la liberación de calcio mediada por el receptor de rianodina del retículo sarcoplásmico para potenciar la contracción en el músculo esquelético.

- **Ciclofosfamida:** es una sustancia alquilante con propiedades inmunosupresoras, que puede utilizarse en MG severa con pobre respuesta a terapia estándar y en MG con timoma.

5. Anticuerpos monoclonales:

- **Rituximab:** es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el marcador de superficie celular CD20 de los LB. Tiene indicación para pacientes con MG refractaria.

- **Eculizumab:** anticuerpo monoclonal humanizado que se une con alta afinidad a la proteína C5 del complemento, inhibe la escisión enzimática de las proteínas C5a y C5b y previene la quimiotaxis inducida por C5a de células proinflamatorias y la formación del complejo de ataque de membrana inducido por C5b.

6. Inmunoglobulinas: IgGs (IV): afectan la inmunidad humoral y celular a través de múltiples vías, suprimen la producción de anticuerpos, tiene actividad anti-idiotipo, interfieren con moléculas coestimuladoras e inhiben la activación del complemento, modula la expresión y función de los receptores Fc en macrófagos y altera la activación, diferenciación y funciones efectoras de los LT. En MG debe inhibir la cascada del complemento y competir con autoanticuerpos por los sitios de unión en la membrana post sináptica.

7. Recambio plasmático terapéutico (RPT): remueve los componentes no celulares de la sangre por centrifugación o separación plasmática. Se usa en MG autoinmune. Está recomendado para MG seronegativa y MG anti-MuSK.

8. Timectomía: se obtiene una tasa de remisión más alta en el grupo de pacientes timectomizados.

9. Irradiación (Castro-Suárez y col., 2017).

La MG es una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos de la unión neuromuscular. Se evaluaron las características clínicas, epidemiológicas y serológicas de pacientes con MG. Se realizó un análisis retrospectivo de 190 pacientes diagnosticados de MG. La edad media de aparición de MG fue de 38 años, el 30% tuvo MG de aparición tardía (> 50 años). La relación mujer/hombre fue de 1,7/1. La enfermedad comenzó antes en las mujeres que en los hombres, media 32 vs. 48 años. La MG autoinmune familiar representó el 3,2% de los casos. La mayoría de los pacientes iniciaron su enfermedad con una forma ocular pura (52%). El 12,1% (23/190) fueron considerados MG ocular en el seguimiento. La MG asociada a timoma representó el 11,6% de los casos. El 27,1% tenía otra enfermedad autoinmune asociada, siendo las alteraciones tiroideas las más frecuentes. El 81,4% eran MG positivas para anticuerpos anti-receptor de acetilcolina

(AChR-ab); El 22,7% de los AChR-ab negativos fueron positivos para anticuerpos anti-quinasa específica del músculo (MusK). El resultado clínico fue relativamente bueno; más de la mitad de los casos estaban en remisión o con manifestaciones mínimas en la última visita. La mayoría de los pacientes requirieron inmunosupresión para controlar los síntomas, el 78% recibió corticoides y el 48%, un inmunosupresor no esteroideo (Aguirre y Villa, 2020).

No se conocen bien los factores que predicen la remisión después de la timectomía en la MG. Se analizó la evolución clínica de los pacientes tras esta intervención y se discutieron los predictores de respuesta. Se revisaron retrospectivamente todos los datos clínicos de timectomías en pacientes con MG entre 2006 y 2016. Se utilizó la clasificación MGFA-PIS, «remisión estable completa», «remisión farmacológica», «manifestaciones mínimas» y «mejora » se definieron como «buen resultado clínico», y «sin cambios», «peor», «exacerbación» o «muerto», como «mal resultado clínico». En *46 timectomías consecutivas por MG,* las mujeres representaron el 71,7%. La mediana fue de 37 años y el 10,9% tenía trastornos autoinmunes concomitantes asociados. El *timoma* (23,96%) fue más frecuente en pacientes de mayor edad (53 ± 20 vs 33 ± 24 años) y hombres (54,5% vs 18,8%). Un año después de la timectomía, el 28,2% de los pacientes se encontraban en el grupo de mal resultado clínico y el 54,3% tuvieron un buen resultado clínico. En el análisis univariado, la miastenia timomatosa se asoció con un resultado clínico deficiente un año después de la intervención quirúrgica. Después de diez años de seguimiento, el 9,8% alcanzó una remisión completa estable, un total de 32 pacientes (78%) tuvieron una evolución favorable y el timoma no se correlacionó. En conclusión: la timectomía se considera un tratamiento eficaz para la MG pero el beneficio no es inmediato. La presencia de timoma puede determinar una peor respuesta clínica inicial tras la timectomía (Cabrera-Maqueda y col., 2020).

Se hizo una revisión de la MG generalizada (MGg). El anticuerpo monoclonal humanizado **eculizumab** (Soliris) es un inhibidor del complemento indicado para su uso en adultos con anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (AChR) positivos y MGg en USA, MGg refractaria en la UE o MGg con síntomas que son difíciles de controlar con terapia de IgIV en dosis altas o PLEX en Japón. Es el primer inhibidor del complemento aprobado para su uso en estos pacientes. En el bien diseñado estudio REGAIN de 26 semanas de duración en pacientes con MGg refractaria anti-AChR positivo, aunque se observó un beneficio estadísticamente significativo de eculizumab sobre placebo en el análisis del criterio de valoración primario preespecificado (cambio desde el inicio en MG-actividades de la vida diaria (AVD) y puntuación evaluada por ANCOVA de peor clasificación). No se demostró formalmente en los análisis de sensibilidad planificados previamente y post hoc de este resultado, así como otros resultados secundarios respaldaron la eficacia de **eculizumab.** En general, los pacientes que recibieron eculizumab experimentaron mejoras significativas en los parámetros de AVD, fuerza muscular y calidad de vida relacionada con la salud (HR-QOL) en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Además, una extensión en curso de REGAIN demostró que los beneficios del tratamiento con eculizumab se mantuvieron durante la terapia continua durante al menos 52 semanas. En general, **eculizumab** fue bien tolerado en estos estudios, con un perfil de tolerabilidad similar al informado antes en otras indicaciones. Aunque quedan varias preguntas, como la duración del tratamiento, la rentabilidad y la eficacia y tolerabilidad a largo plazo, la evidencia actual indica que **eculizumab** es una terapia emergente valiosa para pacientes con MGg refractaria (Dhillon, 2018).

El **rituximab** ha surgido como una opción eficaz para la MG resistente a los medicamentos. Sin embargo, los informes publicados sólo describen el seguimiento a corto plazo de los pacientes tratados y se sabe poco sobre su evolución clínica e inmunológica a largo plazo. Se hizo un seguimiento clínico e inmunológico a largo plazo de 17 pacientes (6 MuSK+MG y 11

AChR+MG) y comparó la respuesta entre los pacientes AChR+MG y MuSK+MG. Después de un período medio postratamiento de 31 meses, 10 de los pacientes con AChR+MG mejoraron pero 6 de ellos necesitaron reinfusiones. Por el contrario, todos los pacientes con MuSK+MG alcanzaron un estado de remisión (4/6) o manifestaciones mínimas (2/6) y no fueron necesarias reinfusiones. En consecuencia, en el grupo MuSK+MG, las dosis de prednisona se redujeron significativamente y se pudieron retirar los inmunosupresores concomitantes. La mejoría clínica se asoció con una disminución significativa en los títulos de anticuerpos sólo en los 6 pacientes con MuSK+MG. En el último seguimiento los anticuerpos MuSK fueron negativos en 3 de estos pacientes y mostraron una disminución superior al 80% en los otros 3. En vista del beneficio duradero observado en pacientes con MuSK+MG, recomendamos utilizar **rituximab** como una opción terapéutica temprana en este grupo de pacientes con MG si no responden a la prednisona (Díaz-Manera y col., 2012).

Se estudió la seguridad y eficacia de **eculizumab** en la MG generalizada refractaria positiva para anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (REGAIN) en un estudio multicéntrico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 76 hospitales y clínicas especializadas en 17 países de América del Norte, América Latina, Europa y Asia. Los pacientes elegibles tenían al menos 18 años de edad, con una puntuación de MG-Actividades de la Vida Diaria (MG-ADL) de 6 o más, enfermedad de clase II-IV de la Fundación MG de América (MGFA), vacunación contra *Neisseria meningitides* y antecedentes de tratamiento con al menos dos terapias inmunosupresoras o una terapia inmunosupresora e Ig IV crónica o recambio plasmático durante 12 meses sin control de síntomas. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de timoma o neoplasias tímicas, timectomía en los 12 meses anteriores a la selección, o uso de Ig IV o recambio plasmático en las 4 semanas anteriores a la aleatorización, o rituximab en los 6 meses anteriores a la selección. Asignamos aleatoriamente a los participantes (1:1) a eculizumab IV o a un placebo equivalente IV durante 26 semanas. La dosis de **eculizumab** fue de 900 mg el día 1 y en las semanas 1, 2 y 3; 1200 mg en la semana 4; y posteriormente 1200 mg administrados cada dos semanas como dosis de mantenimiento. Los pacientes se estratificaron en uno de cuatro grupos según la clasificación de enfermedades de la MGFA. Cuando fue posible, los pacientes se mantuvieron con las terapias existentes para la MG y se permitió la medicación de rescate a discreción del médico. Los pacientes, investigadores, personal y evaluadores de resultados estaban cegados a la asignación del tratamiento. El criterio de valoración principal de eficacia fue el cambio desde el inicio hasta la semana 26 en la puntuación total de MG-ADL medida por ANCOVA de peor rango. Entre 2014 y 2016, se trataron 125 pacientes, 62 con eculizumab y 63 con placebo. El análisis primario no mostró diferencias significativas entre eculizumab y placebo. Durante el estudio no se produjeron muertes ni casos de infección meningocócica. Los eventos adversos más comunes en ambos grupos fueron cefalea e infección del tracto respiratorio superior (diez [16%] para ambos eventos en el grupo de eculizumab y 12 [19%] para ambos en el grupo de placebo). Seis (10%) pacientes del grupo de eculizumab y 15 (24%) del grupo de placebo informaron exacerbaciones de MG. Seis (10%) pacientes del grupo de **eculizumab** y 12 (19%) del grupo de placebo requirieron terapia de rescate. El cambio en la puntuación MG-ADL no fue estadísticamente significativo entre eculizumab y placebo, según lo medido por el análisis de peor clasificación. El **eculizumab** fue bien tolerado. Se necesita más investigación sobre el papel del complemento (Howard y col., 2017).

El tratamiento de los trastornos neurológicos autoinmunes comprende *terapia oncológica* (cuando corresponda) e *inmunoterapia.* Se describen las inmunoterapias agudas y crónicas estándar y se brinda una descripción práctica de su uso en la clínica. Los nuevos enfoques para el

tratamiento de los trastornos neurológicos autoinmunes, mediante el descubrimiento o la reutilización de nuevos fármacos, dependen de una mejor comprensión mecanicista de la inmunopatología. Estos enfoques, con énfasis en los anticuerpos monoclonales, se analizan utilizando el paradigma de tres trastornos neurológicos autoinmunes cuya inmunopatogénesis se comprende mejor: la MG, la neuromielitis óptica y la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. Es importante darse cuenta de que la estrategia de tratamiento y el plan de manejo deben individualizarse para cada paciente. En general, estos están influenciados por: la gravedad clínica, el tipo de anticuerpo, la presencia o ausencia de cáncer y la respuesta al tratamiento previo (Hu y col., 2016).

La MG es un trastorno autoinmune de la unión neuromuscular causado por anticuerpos circulantes específicos para el receptor postsináptico de acetilcolina o, en una minoría de casos, para la tirosina quinasa específica del músculo y la proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad. Actualmente está disponible una amplia gama de *tratamientos sintomáticos e inmunosupresores* para pacientes con MG con resultados variables. Sin embargo, la mayoría de los tratamientos inmunosupresores se caracterizan por un inicio de acción retardado y en algunos casos no son suficientes para inducir una remisión estable de la enfermedad. **Rituximab (RTX)** es un anticuerpo monoclonal quimérico específico para el antígeno de superficie de las células B CD20. Estudios recientes han proporcionado evidencia de que **RTX** puede ser un tratamiento eficaz para pacientes con MG que son refractarios a la terapia inmunosupresora estandarizada. Se realizó una revisión sistemática y un metanálisis de la eficacia y seguridad de **RTX** en la MG considerando los posibles factores predictivos relacionados con la respuesta de los pacientes a **RTX** (Benedetti y col., 2015).

Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que se ha utilizado en casos de MG refractaria. El objetivo de este trabajo es analizar su eficacia y seguridad en la práctica clínica. Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con MG tratados con RTX en nuestro centro desde marzo de 2014 hasta septiembre de 2020. Se recogen datos demográficos y serológicos, junto con información sobre tratamiento inmunomodulador previo, respuesta clínica y efectos adversos. Se analizaron 20 pacientes con MG (100% generalizada: 70%; MG de inicio tardío (LOMG) y 30% MG de inicio temprano (EOMG)) recibieron RTX (edad media: 66,8 años; 70% hombres). Un total del 90% son seropositivos, 16 de ellos con anticuerpos anti-receptor de acetilcolina positivos y 2 con anticuerpos tirosina quinasa (anti-MuSK) específicos del músculo positivos. Todos habían fracasado con tratamientos previos: el 100% con esteroides, el 100% con Igs IV y/o plasmaféresis, el 55% con otros inmunosupresores (25% con 1 inmunosupresor previo, 10% con 2, 15% con 3 y 5% con 4) y 35% con timectomía. Después de RTX, el 75% de los pacientes mostraron respuesta clínica: 12 pacientes con remisión completa y posibilidad de retirada de esteroides sin recurrencia; 3 pacientes con remisión parcial y posible reducción de la dosis de esteroides) y un 25% de fracaso terapéutico; en todos estos casos se retiró RTX. Todos los pacientes anti-MuSK+ (100%) y el 92,8% de los pacientes con LOMG respondieron a RTX, mientras que el 66% de los pacientes con EOMG fracasaron. Sólo 3 pacientes informaron efectos adversos, todos los cuales fueron leves y no requirieron la retirada de RTX. En conclusión: **rituximab** es un tratamiento seguro y eficaz en la MG generalizada agresiva con anti-MuSK o MG de aparición tardía (LOMG) (Martínez-Monte y col., 2021).

La MG es el trastorno adquirido más frecuente de transmisión neuromuscular. En la mayoría de los casos se pueden detectar anticuerpos patógenos contra componentes de la membrana de la placa terminal del músculo postsináptico. En los últimos años se han producido importantes avances en la comprensión fisiopatológica y la terapia de la enfermedad. Se resume el estado

actual de la inmunopatología y la terapia. La investigación inmunológica definió nuevos antígenos diana en la unión neuromuscular postsináptica que, junto con las características clínicas, permiten una definición refinada de los subgrupos de enfermedades. El pronóstico de la MG con el mejor tratamiento sintomático, inmunosupresor y de apoyo posible es bueno, pero se desarrollan nuevas opciones de tratamiento inmunomodulador para pacientes que no responden bien al tratamiento de primera línea. Para la mayoría de los pacientes se necesita una terapia farmacológica a largo plazo adaptada individualmente (Lee y Jander, 2017).

La MG es una enfermedad autoinmune causada por la presencia de anticuerpos específicos que se dirigen a diferentes componentes postsinápticos de la unión neuromuscular y se caracteriza por la presencia de debilidad muscular fatigable. En la etiopatogenia desempeña un papel central el timo y los autoanticuerpos patógenos detectados con más frecuencia se dirigen al receptor de acetilcolina. El aumento del conocimiento de los componentes inmunológicos de la unión neuromuscular en las últimas dos décadas ha sido fundamental para identificar nuevos anticuerpos patógenos, reducir el porcentaje de pacientes con MG seronegativa y proponer una clasificación de los pacientes en subgrupos con interés clínico-terapéutico (García Estévez y Pardo Fernández, 2023).

Crisis miasténica (fig. 13.20).

En la **crisis miasténica** se requiere:

- Intubación y ventilación.
- Supresión de anticolinesterásicos.
- Ingreso a UCI.
- Plasmaféresis o Igs. **(fig. 13.20).**
- Reintaurar anticolinesterásicos a las 48 hs.

Fig. 13.20 Tratamiento de la crisis miasténica (SlideShare).

13.2 Síndrome de Lambert- Eaton.

Comienza luego de los 40 años. En 50% está asociado a una neoplasia. El 80% es un cáncer pulmonar de células pequeñas.

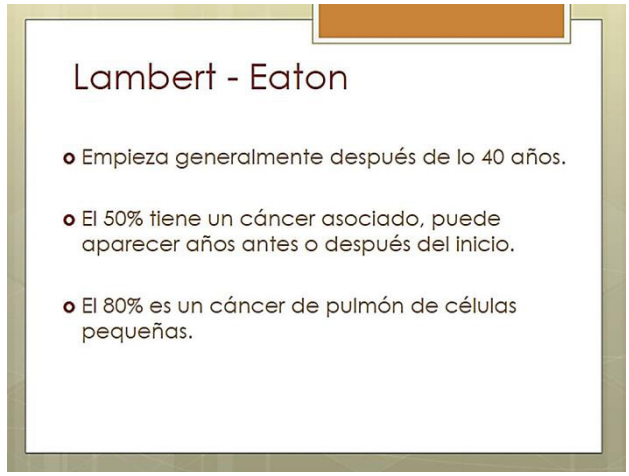


Fig. 13.21 Síndrome de Lambert- Eaton (SlideShare).

Diagnóstico.
- Clínica.
- Estudios neurofisiológicos.
- Títulos de anticuerpos séricos.

Clínica.
- Debilidad de músculos proximales de miembros inferiores.
- Mejora con el ejercicio y luego recae.
- Los ROT están atenuados y mejoran con el ejercicio.
- Sequedad de boca.
- Hipotensión postural.
- Impotencia.

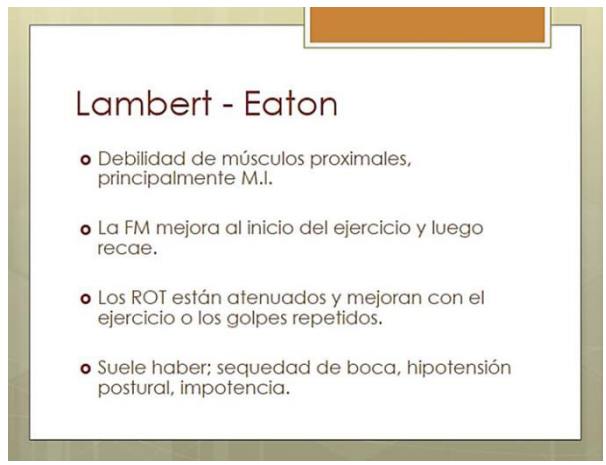


Fig. 13.22 Síndrome de Lambert- Eaton: clínica (SlideShare).

Tratamiento.
- Detección de la neoplasia.
- Piridostigmina.
- Inmunoglobulinas.
- PF.
- 3-4 diaminopiridina.
- Clorhidrato de guanidina.
- Corticoides.
- Azatioprina.

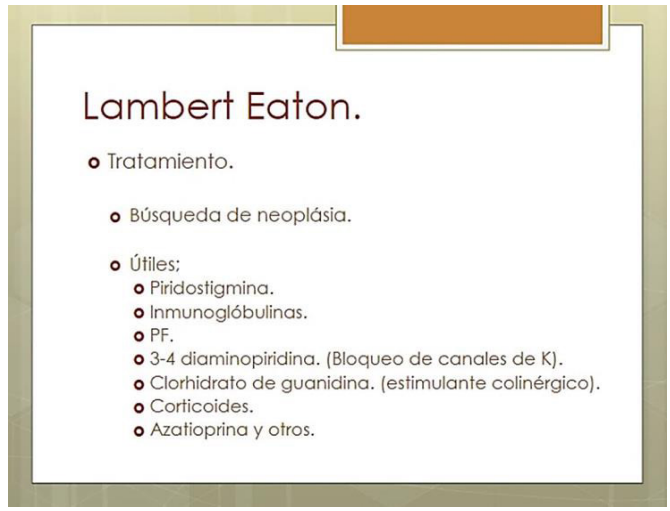


Fig. 13.23 Síndrome de Lambert- **Eaton: tratamiento** (SlideShare).

El diagnóstico precoz del *s*índrome *miasténico de Lambert-Eaton* se basa hallazgos clínicos, estudios neurofisiológicos y títulos de anticuerpos séricos. Esto permite el inicio temprano del tratamiento sintomático y el cribado oncológico. No se pudo replicar la relación entre la puntuación DELTA-P y el riesgo de carcinoma de pulmón de células pequeñas. El tratamiento sintomático con piridostigmina representa una alternativa terapéutica eficaz (Hernández y col., 2021).

12.3 Botulismo (fig. 13.24).

- Toxina del *Clostridium botulinum:* el bacilo libera una neurotoxina (A, B, E, F).

- Se bloquea la liberación de acetilcolina en la terminal presimpática de los nervios motores y de los ganglios simpáticos y parasimpáticos.

- Ingesta de alimentos contaminados.

- Se ve en adictos a heroína.

Fig. 13.24 Botulismo: patogenia (SlideShare).

Período de incubación (fig. 13.25).
- Botulismo alimentario: 12 a 36 hs.
- Botulismo por heridas: 4-14 días.

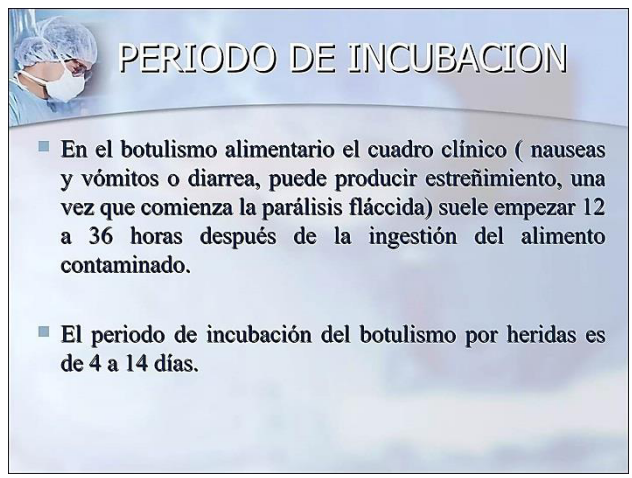


Fig. 13.25 Botulismo: período de incubación (SlideShare).

Clínica (fig. 13.26).
- Síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal.
- Síntomas neurológicos: visión borrosa, disfagia, disartria, diplopía, debilidad extremidades.
- Pupilas arreactivas.
- Síntomas autonómicos: sequedad de boca, retención urinaria.
- Hallazgos físicos: ptosis, hiporreflexia, nistagmo.

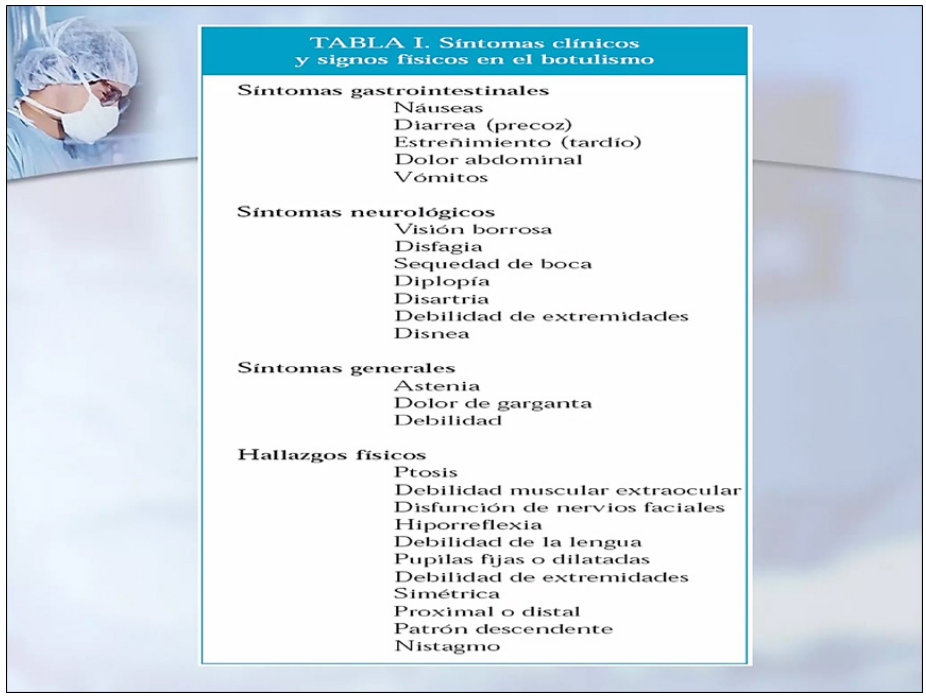


Fig. 13.26 Botulismo: clínica (SlideShare).

Diagnóstico (fig. 13.27).

- Detección de la toxina.
- EMG: los potenciales de acción motora están disminuidos en amplitud. Esto se aprecia si se realizan estimulaciones repetitivas a baja amplitud.

Fig. 13.27 Botulismo: diagnóstico (SlideShare).

Tratamiento (fig. 13.28).

- Medidas de soporte.
- Antibióticos.
- Toxina antibotulínica: obtenida de equinos con anticuerpos antitoxina A, B, y E.

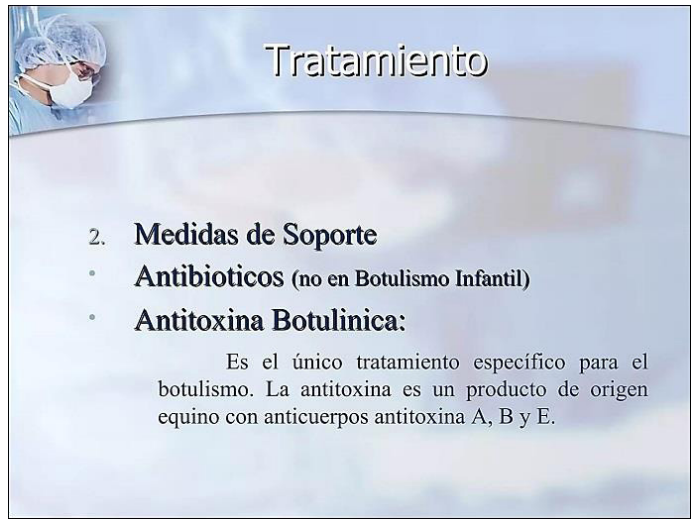


Fig. 13.28 Botulismo: tratamiento (SlideShare).

Las *neurotoxinas botulínicas (BoNT)* producidas por especies de *Clostridia* son las toxinas naturales identificadas más potentes. Clásicamente, el síndrome neurológico tóxico se caracteriza por una parálisis fláccida descendente simétrica aguda (afebril). El síndrome clínico típico más conocido del botulismo se refiere a la forma transmitida por los alimentos. Presenta una parálisis neuromuscular inducida por toxinas. El diagnóstico del botulismo es esencialmente clínico, así como la decisión de aplicar el tratamiento antídoto específico. El diagnóstico de laboratorio del botulismo transmitido por alimentos se basa en la detección de BoNT en muestras clínicas/muestras de alimentos y el aislamiento de BoNT en heces. La intoxicación por botulismo transmitido por alimentos suele estar infradiagnosticada; los síntomas iniciales pueden confundirse con afecciones clínicas más comunes. El tratamiento incluye procedimientos de descontaminación, administración de antídotos y apoyo de la función respiratoria (Lonati y col., 2020).

El botulismo humano es una enfermedad grave caracterizada por parálisis fláccida e inhibición de ciertas secreciones glandulares, en particular secreciones salivales, causada por la inhibición de la liberación de neurotransmisores. El botulismo adquirido naturalmente se presenta en tres formas principales: botulismo transmitido por los alimentos por la ingestión de neurotoxina botulínica preformada (BoNT) en los alimentos, botulismo por colonización intestinal (botulismo infantil y botulismo por toxemia intestinal en bebés mayores de un año y adultos) y botulismo por heridas. Se requiere una rápida confirmación de laboratorio del botulismo para el manejo adecuado de los pacientes. La detección de BoNT en el suero del paciente es la forma más directa de abordar el diagnóstico de botulismo. Se han desarrollado métodos *in vitro* basados en la actividad de la endopeptidasa BoNT con detección por espectrometría de masas o inmunoensayo (Rasetti-Escargueil y col., 2020).

Referencias

MG

- Aguirre F, Villa AM. Miastenia gravis. Registro de 190 casos en un solo centro. Medicina (B. Aires) 80(1):10-16, 2020.

- Benedetti L et al. Eficacia y seguridad del rituximab para la miastenia gravis: una revisión sistemática y un metanálisis. J Neurol 262(5):1115-9, 2015.

- Cabrera-Maqueda JM et al. Timectomía en miastenia gravis timomatosa y no timomatosa: análisis de una cohorte de 46 pacientes. Rev Neurol 70(6):213-219, 2020.

- Castro-Suárez S et al. Actualización en Miastenia gravis. Rev Neuropsiquiatr 80 (4), 2017.

- Dhillon S. Eculizumab: una revisión en la miastenia gravis generalizada. Drugs 78(3):367-76, 2018.

- Díaz-Manera J et al. Efecto del tratamiento duradero de rituximab en la miastenia MuSK. Neurología 78(3):189-93, 2012.

- García Estévez DA, Pardo Fernández J. Miastenia gravis. Actualización sobre diagnóstico y terapia. Clínica Médica (Barc) 161 (3): 119-127, 2023.

- Hernández MA et al. Síndrome miasténico de Lambert-Eaton. Rev Neurol 73 (3): 96-100, 2021.

- Howard JF et al. Seguridad y eficacia de eculizumab en la miastenia gravis generalizada refractaria positiva para anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (REGAIN): estudio multicéntrico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Lancet Neurol 16(12):976-86, 2017.

- Hu MY et al. Objetivos actuales y futuros de la inmunoterapia en neurología autoinmune. Handb Clin Neurol 132:511-36, 2016.

- Keung B et al. Beneficio a largo plazo de rituximab en pacientes con miastenia gravis con autoanticuerpos MuSK. J Neurol Neurocirugía Psiquiatría 84(12):1407-9, 2013.

- Lee JI, Jander S. Miastenia gravis: avances recientes en inmunopatología y terapia. Experto Rev Neurother 17(3):287-99, 2017.

- Martínez-Monte E et al. Rituximab para el tratamiento de la miastenia gravis generalizada: experiencia en la práctica clínica. Rev Neurol 73 (12): 416-420, 2021.

Botulismo

- Lonati et al. Botulismo transmitido por alimentos: diagnóstico clínico y tratamiento médico. Toxinas (Basilea) 12(8):509, 2020.

- Rasetti-Escargueil C et al. Toxemia en el botulismo humano adquirido naturalmente. Toxinas (Basilea) 12(11):716, 2020.

CAPÍTULO 14

EPILEPSIA

14.1 Clasificación (figs. 14.1 a 14.3).

a. Crisis epiléptica.

Fenómeno paroxístico originado por una actividad anormal, excesiva y sincrónica de un grupo de neuronas del SNC y que puede cursar clínicamente de distintas formas.

- *Distonía unilateral de la mano.*

- *Alteraciones auditivas y olfativas.*

- *Signos motores:* foco en el lóbulo frontal.

- Signos sensitivos: foco en el lóbulo parietal.

- *Signos visuales:* foco en el lóbulo occipital.

- *Parálisis de Todd:* debilidad autolimitada en minutos u horas tras una crisis epiléptica, en el área afectada. Por ejemplo, una crisis que afecta a la zona media de la corteza motora del lóbulo frontal, puede originar clonías crurales contralaterales y luego una plejía autolimitada.

- *Período poscrítico:* posterior a una crisis. El paciente puede estar somnoliento, confuso o desorientado.

- *Aura:* fenómeno subjetivo que precede a una crisis.

b. Epilepsia.

Enfermedad crónica del SNC de etiología diversa que se manifiesta por dos o más crisis paroxísticas espontáneas con sintomatología motora, psíquica, sensorial, sensitiva y/o vegetativa debida a la descarga excesiva hipersincrónica de las células de la corteza cerebral.

c. Síndrome epiléptico**.**

Conjunto de síntomas y signos que habitualmente se presentan juntos, sugiriendo un mecanismo subyacente común.

d. Status epiléptico.

Crisis prolongada, o 2 o más crisis repetidas entre las cuales no se recupera el nivel de conciencia. En el caso de las crisis tónico-clónicas, se consideran prolongadas cuando duran más de 5 minutos. En el caso de las crisis focales con desconexión del medio, cuando duran más de 10 minutos. Si la duración de la crisis supera los 30-60 minutos puede existir muerte neuronal.

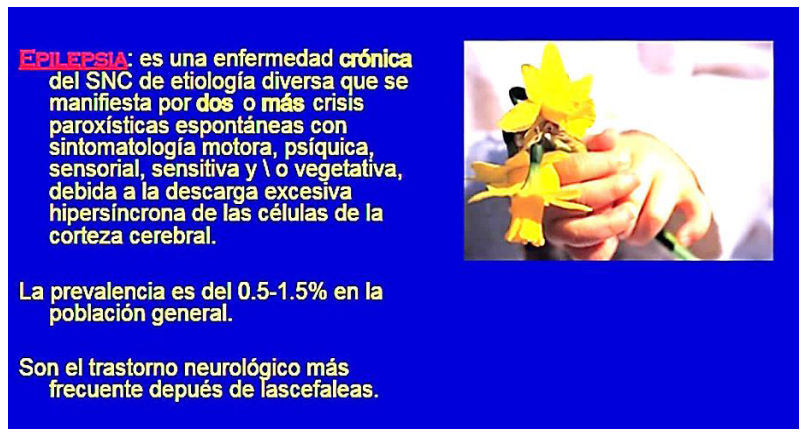


Fig. 14.1 Epilepsia (slideplayer).

Fig. 14.2 Síndrome epiléptico (slideplayer).

Fig. 14.3 Status epiléptico (slideplayer).

14.2 Etiología (fig. 14.4).

a. Epilepsia sintomática (causa conocida).

- Asociada a enfermedad crónica o progresiva: tumores cerebrales, errores congénitos del metabolismo, encefalopatías progresivas.

- Por agresión al SNC pasada:

a. Prenatal: infecciones congénitas, teratogénicas, malformaciones de línea media, trastornos de migración celular.

b. Perinatal: encefalopatía hipóxico-isquémica, infecciones, trastornos metabólicos.

c. Postnatal: trastornos metabólicos, traumatismos, tóxicos, enfermedades vasculares, infecciones.

b. Epilepsia de causa desconocida:

- Epilepsia idiopática.

- Epilepsia criptogenética.

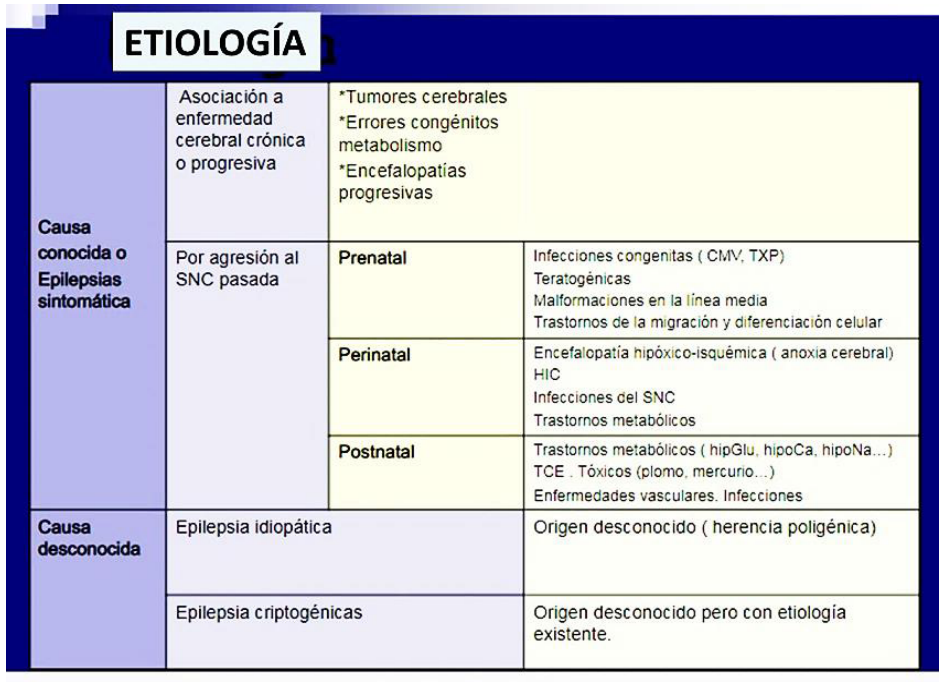


Fig. 14.4 Etiología (slideplayer).

Etiología según edad (fig. 14.5).

A. Neonatos (< 1 mes): Encefalopatía hipóxico-isquémica:

- Hipoxia, isquemia.

- Crisis febriles.

- TCE.

- Idiopáticas.

- Consumo de tóxicos.

B. Lactantes y niños (1 mes a 12 años):

- Convulsiones febriles.

- Trastornos genéticos.

- Trastornos del desarrollo.

- Traumatismos.

C. Adolescentes (12 a 18 años):

- Traumatismos.

- Trastornos genéticos.

D. Adultos jóvenes (18-35 años):

- Traumatismos.

- Infecciones.

- Tumores.

- Abstinencia de alcohol.

- Consumo de drogas.

E. Adultos (35-65 años):

- Patología vascular (malformaciones vasculares, ictus).

- Traumatismos.

- Tumores.

F. Ancianos (> 65 años):

- Patología vascular (40%).

- Desconocido.

Fig. 14.5 Etiología según edad (slideplayer).

14.3 Fisiopatología (figs. 14.6 a 14.10).

- Mayor excitación neuronal:

- Acción de excitadores (glutamato, aspartato) y canales iónicos (entrada de Na y corrientes de Ca++).

- Menor excitación neuronal:

- Alteraciones en los neurotrasmisores (GABA) y canales iónicos (entrada de Cl- y salida de K+).

- Factores extraneuronales:

- Cambios de excitabilidad neuronal debido a concentraciones iónicas extracelulares y captación de neurotransmisores por las células gliales.

Hay conexiones aberrantes que inducen hiperexcitabilidad y dañan las neuronas con una regeneración axonal aberrante y alteración de dichas conexiones. Este desequilibrio produce un potencial eléctrico anormal que genera una crisis epiléptica

- Descenso de GABA.

- Ascenso de ASPÁRTICO Y GLUTÁMICO.

-Se produce alteración de la conducción transmembrana de los iones Na+ y Ca++ .

Fig. 14.6 Fisiopatología (slideplayer).

Fig. 14.7 Fisiopatología (slideplayer).

Fundamento fisiopatológico.

- Las neuronas del paciente epiléptico presentan alteraciones.

- Provocan una despolarización excesiva y prolongada de las membranas.

- Esto ocasiona un defecto en el proceso de recuperación que sigue a la excitación.

- Se producen cambios en las ondas eléctricas.

- Las neuronas del foco anormal se encuentran en estado de hiperexcitabilidad y lanzan descargas paroxísticas.

- Esta descarga se propaga a lo largo de las vías nerviosas.

- Se puede presentar un reclutamiento local de suficiente cuantía.

- CONVULSIÓN.

- La descarga anormal se difunde a través de la sustancia cerebral sana.

- En la génesis de los ataques convulsivos tiene influencia decisiva un conjunto de factores metabólicos ambientales (hiperexcitabilidad neuronal):

- Aumento del Na+ intracelular y del K+ intracelular.

- Depleción de Ca++.

- Hipoxia.

- Hipoglucemia.

Fig. 14.8 Fundamento fisiopatológico (slideplayer).

Fig. 14.9 Fundamento fisiopatológico (slideplayer).

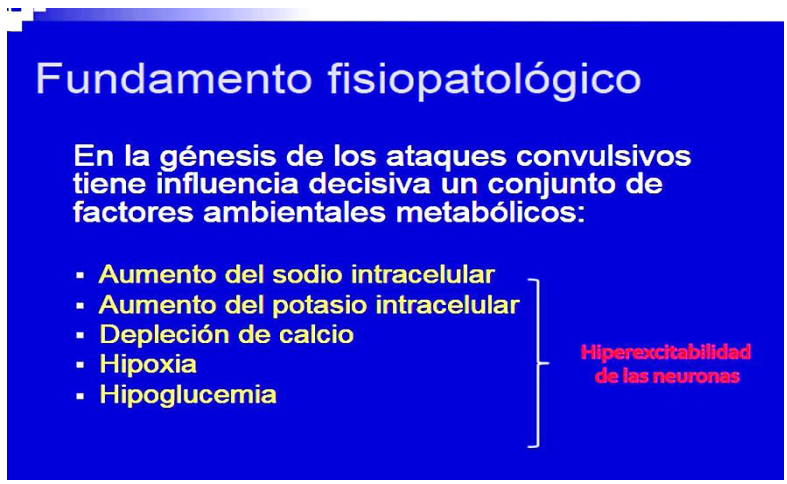


Fig. 14.10 Fundamento fisiopatológico (slideplayer).

14.4 Tipos de crisis según semiología y etiología (fig. 14.11).

- Según semiología:

a. Crisis parciales.

b. Crisis generalizadas:

- Ausencias.

- Tónicas.

- Atónicas.

- Mioclónicas.

- Espasmos infantiles.

- Según etiología:

- Idiopática.

- Criptogenética.

- Sintomática.

Fig. 14.11 Tipos de crisis (slideplayer).

14.5 Clasificación de las convulsiones (fig. 14.12).

A. Convulsiones focales (45-65%):

- Simples.

- Complejas.

- Focales secundariamente generalizadas.

B. Convulsiones generalizadas (30-40%):

- Ausencias.

- Tónico-clónicas.

- Atónicas.

- Mioclónicas.

- Tónicas.

C. Convulsiones inclasificables (8-30%).

- Convulsiones neonatales.

- Espasmos infantiles.

Fig. 14.12 Clasificación (slideplayer).

A. Crisis focales o parciales (fig. 14.13):

- Corteza motora.

- Corteza sensitiva.

- Corteza visual.

- Corteza temporal.

Fig. 14.13 Crisis focales o parciales (slideplayer).

B. Crisis generalizadas (fig. 14.14):

- **Parciales simples:** sin alteración de la conciencia. Cursan con síntomas motores, sensitivos, sensoriales, autonómicos, psíquicos. Aura. EEG: puntas o puntas-ondas con fondo normal.

- **Parciales complejas:** con alteración de la conciencia. Amnesia. EEG: foco profundo. Uso de electrodos especiales.

- **Parciales secundariamente generalizadas:** se inician como parciales simples y luego se generalizan como una crisis tónico-clónica.

Fig. 14.14 Crisis según compromiso de la conciencia (slideplayer).

- Crisis generalizadas (fig. 14.15):

Las descargas neuronales afectan a toda la corteza cerebral. Hay pérdida de conciencia. Manifestaciones motoras bilaterales y simétricas. Suelen ser idiopáticas o metabólicas.

A. Típicas:

Comienzan a los 4-8 años y un 60-80% remite en la adolescencia. Se desencadenan por hiperventilación o hipoglucemia. Picnolepsia: ausencias. EEG: descarga rítmica, bilateral, simétrica y sincrónica de punta-onda de 3 Hz. Normal entre crisis.

B. Atípicas:

Comienzo y fin bruscos. Se asocia a anomalías cerebrales. Signos motores. Resistentes a medicamentos. EEG: patrón lento y generalizado de punta-onda de 2.5/seg.

Fig. 14.15 Crisis generalizadas (slideplayer).

Algunos tipos de crisis epilépticas.

a. Ausencias:

- *Tipo de crisis:* generalizadas.

- *Clínica:* episodios breves de pérdida brusca del nivel de consciencia, sin alteración del control postural. Duran segundos y pueden repetirse muchas veces al día. Suelen acompañarse de discretos signos motores bilaterales (parpadeo, masticación) y se recupera la consciencia de forma brusca, sin confusión posterior, ni memoria del episodio.

- *EEG:* descargas generalizadas y simétricas punta-onda coincidiendo con las crisis.

- *Desencadenante:* hiperventilación.

b. Crisis tónico-clónicas (fig. 14.16):

- *Tipo de crisis:* generalizadas. Son las más frecuentes entre los trastornos metabólicos. Tienen fase inicial tónica con aumento del tono postural y comienzo brusco, seguido de fase clónica con relajación intermitente. Pérdida de conocimiento, apnea, taquicardia, hipertensión, midriasis y cianosis. Relajación de esfínteres, mordedura de lengua. En 10-20 segundos generalmente comienza la fase clónica, de duración variable. Período poscrítico: existe con ausencia de respuesta a estímulos externos, flacidez muscular e hipersalivación que pueden comprometer la vía aérea, seguido de una fase de lenta recuperación del nivel de consciencia (minutos-horas) acompañada de confusión. El paciente refiere cansancio, cefalea y mialgias durante varias horas tras la crisis.

EEG: fase tónica: ondas rápidas 10 Hz. Fase clónica: ondas lentas en pausas y agudas en contracciones. Hay polipuntas de alto voltaje en la fase tónica, punta-onda a baja frecuencia en la fase clónica y un enlentecimiento global en el poscrítico.

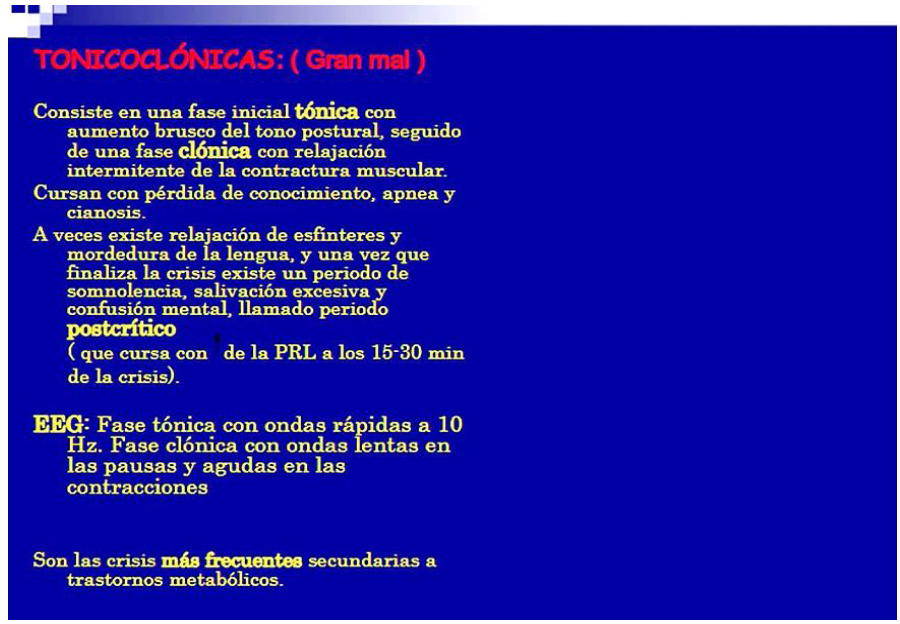


Fig. 14.16 Crisis tónicoclónicas (slideplayer).

- **Crisis mioclónicas (fig. 14.17):** presentan contracciones musculares breves, irregulares, generalizadas o localizadas en músculos del tronco, extremidades, cuello o músculos respiratorios sin período postcrítico. Las mioclonías pueden estar originadas en distintos niveles: cortical, subcortical, medular. Cuando el origen es cortical, se consideran fenómenos epilépticos. *EEG:* descargas de puntas-onda bilaterales y sincrónicas.

Síndromes con mioclonías: mioclonías benignas de la primera infancia; epilepsia mioclónica juvenil; epilepsia mioclónica progresiva; síndrome de West; síndrome de Lennox-Gastaut.

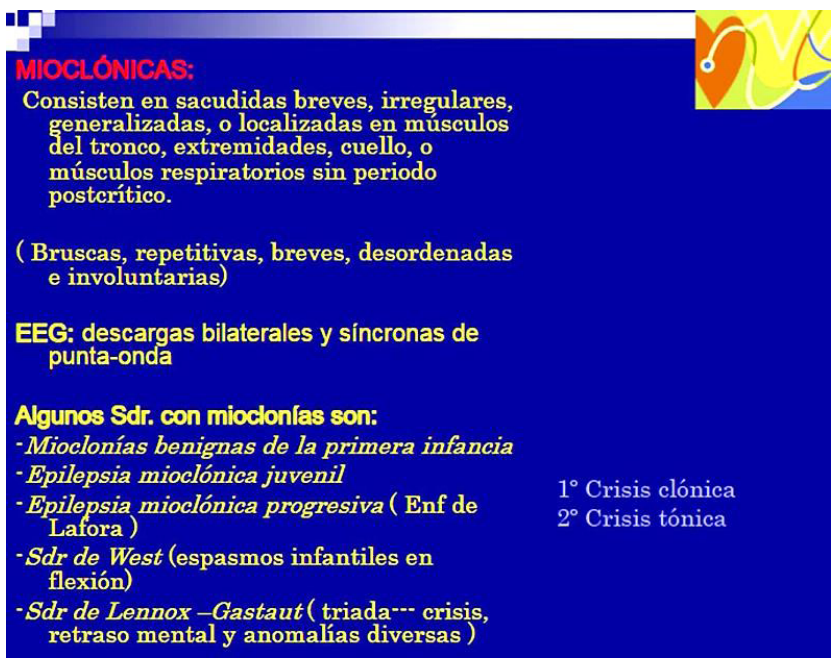


Fig. 14.17 Crisis mioclónicas (slideplayer).

- **Crisis clónicas:** crisis tónica-clónica sin fase tónica **(fig. 14.18).**

- **Crisis tónicas:** crisis tónica-clónica sin fase clónica.

- **Atónicas:** con pérdida del tono muscular (caída de cabeza, de una extremidad o al suelo). Suelen presentarse en el contexto de síndromes epilépticos.

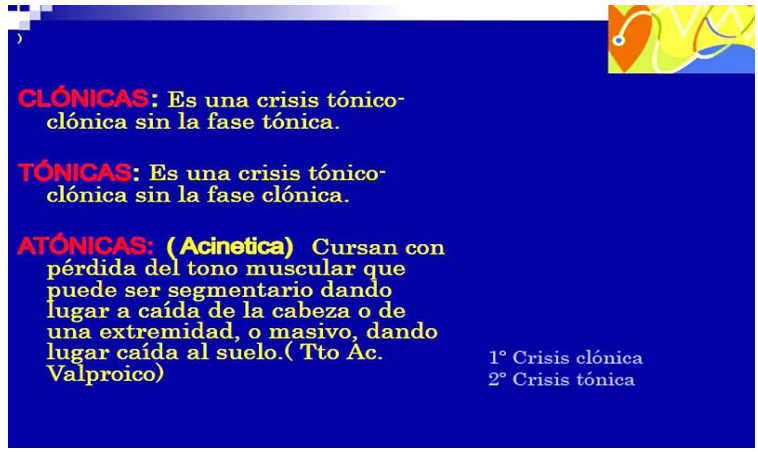


Fig. 14.18 Crisis clónicas, tónicas, atónicas (slideplayer).

14.6 Diagnóstico (fig. 14.19).

- Historia clínica.

- Examen físico.

- Pruebas complementarias: hemograma, coagulación, glucemia.

- EEG.

- TAC-RM craneal.

- Punción lumbar.

- PET-PET.

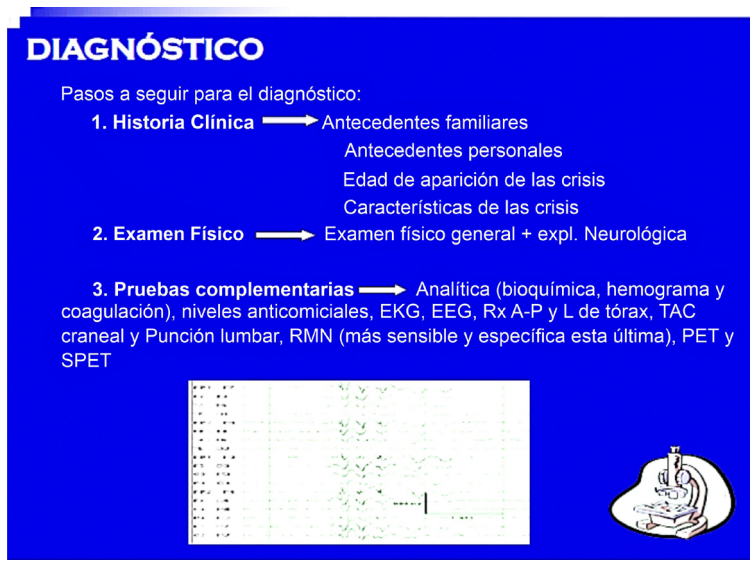


Fig. 14.19 Diagnóstico (slideplayer).

14.7 Tratamiento (figs. 14.20 a 14.x)

Elegir el fármaco más adecuado. Lograr eficacia y tolerancia.

Fig. 14.20 Tratamiento (slideplayer).

Antiepilépticos (fig. 14.21).

Epilepsia generalizada idiopática: ácido valproico, lamotrigina.

Epilepsias parciales: carbamazepina.

Epilepsia mioclónica: ácido valproico, clonazepan.

Ausencias: etosuximida, ácido valproico.

Fig. 14.21 Antiepilépticos (slideplayer).

Cirugía (fig. 14.22).

- Epilepsias focales refractarias.
- Epilepsia temporal medial: hipocampoamidalectomía.
- Caídas por crisis atónicas: callostomía.

Fig. 14.22 Epilepsia y cirugía (slideplayer).

Las convulsiones afectan la vida del 10% de la población mundial y provocan epilepsia en entre el 1 y el 2% de las personas en todo el mundo. El conocimiento actual sobre la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia está en constante evolución. Sin definiciones y clasificaciones adecuadas, muchas personas serán diagnosticadas y tratadas incorrectamente. Las definiciones imprecisas, la falta de utilización de terminología aceptada o el uso inadecuado de la terminología obstaculizan nuestra capacidad para estudiar y avanzar en el campo de la epilepsia (Falco, 2020).

La *epilepsia* engloba un grupo de enfermedades cerebrales heterogéneas que afectan a más de 50 millones de personas en todo el mundo. La epilepsia puede tener etiologías estructurales, infecciosas, metabólicas e inmunitarias discernibles. Sin embargo, en la mayoría de las personas con epilepsia no se puede identificar ninguna causa obvia. Basándonos inicialmente en estudios familiares y más tarde en avances en tecnologías de secuenciación de genes y enfoques computacionales ahora se sabe que la genética desempeña un papel mucho mayor en la epilepsia de lo que se pensaba. Se han detectado cambios moleculares en los grupos de epilepsia más importantes, incluidos aquellos que durante mucho tiempo se ha considerado que tienen una causa no genética (Peruca y col., 2020).

Durante la última década han surgido numerosas opciones de *pruebas genéticas* para personas con epilepsia sin pautas claras con respecto a las estrategias de prueba óptimas. Se hizo una revisión sistemática de la evidencia (SER) y se realizó un metanálisis del rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas comúnmente utilizadas para pacientes con epilepsia. Se incluyeron estudios que utilizaron secuenciación del genoma (GS), secuenciación del exoma (ES), panel multigénico (MGP) y/o hibridación genómica/micromatriz cromosómica comparativa de todo el genoma (CGH/CMA) en cohortes ($n \geq 10$) determinadas para epilepsia. Este SER integral, centrado específicamente en la literatura sobre pacientes con epilepsia, proporciona una evaluación comparativa del rendimiento de las pruebas clínicamente disponibles, que ayudará a dar forma a la toma de decisiones y las políticas de los médicos con respecto a la cobertura de seguro para pruebas genéticas. Destacamos la necesidad de una evaluación prospectiva de la utilidad clínica y personal de las pruebas genéticas para pacientes con epilepsia y de estandarización en la presentación de informes sobre las características de los pacientes (Sheidley y col., 2022).

La *terapia génica* puede constituir una alternativa prometedora a las cirugías y herramientas farmacológicas convencionales para la epilepsia. En el caso de la epilepsia primaria, una única variante que produzca un efecto significativo es relativamente rara, mientras que otras formas se consideran complejas en herencias con múltiples mutaciones susceptibles e impactos ambientales. La terapia génica en modelos preclínicos de epilepsia ha intentado realizar efectos antiepileptogénicos, anticonvulsivos o modificadores de la enfermedad durante la epileptogénesis o después de establecer la enfermedad. Crear vectores genéticos adaptados a diferentes situaciones es la clave para expandir la terapia génica, y elegir el objetivo terapéutico adecuado sigue siendo otro problema fundamental. Se han probado en modelos animales una variedad de estrategias de tratamiento, desde la sobreexpresión de neuropéptidos inhibidores hasta la modulación de la expresión de neurotransmisores o canales iónicos. Además, los nuevos enfoques emergentes de optogenética y quimiogenética, así como las herramientas de edición del genoma, impulsarán aún más la prosperidad de la terapia génica (Zhang y Wang, 2021).

Se estima que la resistencia a los medicamentos afecta aproximadamente a un tercio de las personas con epilepsia, pero su prevalencia difiere en relación con el síndrome de epilepsia, la causa de la epilepsia y otros factores como la edad de inicio de las convulsiones y la presencia de

déficits neurológicos asociados. Aunque la epilepsia resistente a los medicamentos no es sinónimo de falta de respuesta a cualquier tratamiento farmacológico, la probabilidad de lograr la ausencia de convulsiones con un medicamento recién probado disminuye a medida que aumenta el número de tratamientos previamente fallidos. Después de que dos medicamentos anticonvulsivos utilizados adecuadamente no hayan logrado controlar las convulsiones, los individuos deben ser remitidos, siempre que sea posible, a un centro integral de epilepsia para una reevaluación diagnóstica y un tratamiento específico. La viabilidad de la cirugía de la epilepsia y otros tratamientos, incluidos los dirigidos a la causa de la epilepsia, se debe considerar poco después del diagnóstico. Hay pruebas sustanciales que indican que un retraso en la identificación de un tratamiento eficaz puede afectar negativamente al resultado final y conllevar un mayor riesgo de discapacidad cognitiva, otras comorbilidades y mortalidad prematura (Peruca y col., 2023).

La epilepsia difícil de tratar relacionada con afecciones varias: complejo de esclerosis tuberosa (CET), el síndrome de Lennox Gastaut (LGS) y el síndrome de Dravet (SD), han sido el objetivo de desarrollos recientes. La terapia modificadora de la enfermedad para la epilepsia relacionada con el CET con vigabatrina al inicio de los primeros cambios epileptiformes EEG, en lugar de después de la primera convulsión clínica, ha demostrado resultados muy positivos en las convulsiones y el desarrollo. La fenfluramina, aprobada para el SD y, más recientemente, el LGS, cuenta con datos sólidos que respaldan la eficacia, la seguridad/tolerabilidad, así como la mortalidad, la calidad de vida y la función cognitiva. La terapia de rescate se ha ampliado para incluir benzodiacepinas mejor toleradas en forma de midazolam nasal y valium. El cenobamato, el primer inactivador de su clase del canal de sodio persistente dependiente de voltaje y aprobado para la epilepsia de inicio parcial en adultos, tiene una eficacia y tolerabilidad excepcionales. El repertorio de terapias disponibles y en desarrollo para la epilepsia se está expandiendo rápidamente y ahora incluye vigabatrina modificadora de la enfermedad en CET y agentes con extraordinaria eficacia, fenfluramina y cenobamato (Pong y col., 2023).

La *estimulación cerebral profunda* ha demostrado eficacia para reducir la frecuencia de las convulsiones en pacientes con epilepsia resistente a los medicamentos que de otro modo no serían candidatos para otros procedimientos quirúrgicos. Recientemente, se ha introducido un dispositivo clínico que puede monitorear la actividad neuronal en forma de potenciales de campo locales alrededor del sitio del implante del cable del estimulador cerebral profundo (Yang y col., 2024).

14.8 Síndromes epilépticos específicos:

- Epilepsia de ausencias de la infancia.
- Epilepsia de ausencias juvenil.
- Epilepsia parcial benigna con paroxismos rolándicos.
- Síndrome de West.
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Epilepsia mioclónica juvenil.
- Epilepsia mesial temporal.

Clínica.

Síntomas:

- **Motores:** clonías, crisis tónicas, automatismos: chupeteo o deglución.

- **Sensitivos.**

- **Autonómicos:** sudoración, piloerección.

- **Visuales:** destellos simples o alucinaciones complejas.

- **Auditivos:** sonidos simples o elaborados.

- **Olfativos:** olores intensos y poco habituales o desagradables (cacosmia).

- **Emocionales:** miedo.

- **Cognitivos:** alteración del lenguaje, despersonalización, déjà vu.

Existen signos localizadores que ayudan a identificar dónde se encuentra el foco de la crisis epiléptica.

Signos que indican que el foco se encuentra en el lóbulo temporal.

El aura epigástrica ascendente es una sensación consistente en molestia epigástrica que asciende hasta la región cervical. Esto indica que el foco epiléptico se encuentra en el lóbulo temporal, mesial.

Diagnóstico.

- *Clínica:* epilepsia es la predisposición duradera a padecer crisis epilépticas. Para su diagnóstico se necesita que se cumpla una de las siguientes condiciones:

- La aparición de al menos 2 crisis separadas por más de 24 horas.

- La presencia de una crisis junto con la probabilidad de que recurra. Un EEG y/o RM patológicos pueden indicar su probabilidad.

- Diagnóstico de un síndrome epiléptico específico.

- *EEG:* no es una prueba que permita diagnosticar o excluir epilepsia por sí misma.

- *Neuroimagen:* TC y RM.

Diagnóstico diferencial:

- *Pseudocrisis:* son episodios de origen psicógeno con clínica similar a las crisis epilépticas. La prueba de elección para el diagnóstico diferencial será el vídeo-EEG.

- **Síncopes:**

- Factores desencadenantes inmediatos.

- Pérdida brusca de conocimiento.

- Duración de inconsciencia: minutos a segundos.

- Duración de movimientos tónico-clónicos 30-60 segundos.

- Espuma por boca y cianosis.

- Bajo nivel de consciencia posterior.

- Mordedura de lengua.

- Incontinencia.

Pasos a seguir en una primera crisis:

- Evaluar la semiología de la crisis.

- Analítica: para descartar causas de crisis como hiper/hipoglicemia, hiponatremia.

- ECG.

- Neuroimagen: TC-RM craneal.

- EEG.

Tratamiento de la crisis

- Control térmico.

- Diazepam rectal si > 3 min.

- *Crisis postraumáticas:* se desarrollan tras un TCE. Éste está influido por la gravedad del mismo. Existen tres tipos de crisis.

a. Crisis inmediatas: ocurren en las primeras 24 hs. No tienen riesgo de epilepsia por lo que no precisan tratamiento preventivo.

b. Crisis precoces: ocurren entre el día 1-7. Son más frecuentes en niños, tienen riesgo de desarrollar epilepsia postraumática. El tratamiento preventivo se realizará durante unas semanas.

c. Crisis tardías: ocurren más allá de la primera semana. Tienen un riesgo de recurrencia del 70%, por lo que en muchas ocasiones se consideran ya una epilepsia postraumática. Por ello precisan tratamiento antiepiléptico crónico.

- Epilepsias parciales benignas de la infancia.

Se caracterizan por un comienzo después de los 18 meses, con crisis poco frecuentes y sin deterioro neurológico asociado. Más de la mitad de los pacientes tienen paroxismos centrotemporales, también denominada epilepsia rolándica. Debuta entre los 7-10 años, remitiendo en el 98% de los casos. El 80% de las crisis aparecen durante el sueño y suelen presentar focalidad facial. No suelen requerir tratamiento dada su resolución espontánea.

- Epilepsias de la infancia con mala respuesta al tratamiento.

- **S**índrome de West**:**

Aparece en el primer año de vida, entre cuarto y séptimo y predomina en varones (1,5:1). La tríada que define el síndrome consta de:

- *Espasmos infantiles:* contracciones musculares breves (1-3 segundos), en salvas, más frecuentemente generalizadas, y de predominio en musculatura flexora, que aparecen al despertar, no persistiendo durante el sueño.

- *Detención del desarrollo psicomotor.*

- *Hipsarritmia intercrítica:* es una actividad basal desorganizada, con ondas lentas de alto voltaje, intercalándose ondas agudas. Durante las crisis aparecen distintos tipos de ondas, seguidos de una atenuación del voltaje. La ACTH es de elección en el tratamiento del síndrome de West.

- Síndrome de **Lennox-Gastaut:**

Tiene una edad de inicio variable entre 1 y 7 años, con pico máximo entre los 2-4 años. Se caracteriza por la tríada de múltiples tipos de convulsiones, afectación psicomotriz y alteraciones en el EEG. A pesar de la politerapia, se consigue un mal control de las crisis.

La misma lesión cerebral a distintas edades se manifiesta de distinta forma (en < 1 año con síndrome de West y en > 1 año con síndrome de Lennox-Gastaut), debido a los cambios madurativos que sufre el SNC.

- Epilepsia de ausencias de la infancia.

Es la epilepsia generalizada idiopática más frecuente de la infancia. La edad de inicio es de 4-10 años. En más de un tercio de los casos tienen antecedentes familiares de epilepsia. El tipo de crisis que presentan son las ausencias. No tienen alteración neurológica, por lo que no está indicada la neuroimagen. El EEG es característico con un patrón punta-onda a 3 Hz. El tratamiento de elección es ácido valproico y de segunda elección la etosuximida. El pronóstico es muy favorable con un control completo de las crisis en la mayoría de los casos. La duración del tratamiento suele ser 2 años.

- Epilepsia de ausencias juvenil.

A diferencia con la epilepsia de ausencias de la infancia, la edad de inicio suele ser entre 7-17 años, tienen antecedentes familiares de epilepsia en menor proporción y el EEG característico es un patrón punta-onda a 3,5-4 Hz. El tratamiento de elección es ácido valproico y de segunda elección la etosuximida. El pronóstico es muy favorable con un control completo de las crisis en la mayoría de los casos. Debido a la alta recurrencia de las crisis al retirar el tratamiento, la duración del mismo es de por vida.

- Epilepsia mioclónica juvenil.

La epilepsia mioclónica juvenil es el prototipo de epilepsia generalizada idiopática. Supone el 10% de todas las epilepsias, y es la epilepsia mioclónica más frecuente. La edad de inicio es entre los 8 -25 años. La mayoría de los pacientes presentan distintos tipos de crisis, además de las mioclónicas: un 90% padece crisis tónico-clónicas y, el 30%, ausencias típicas. Las crisis se presentan como sacudidas musculares breves, habitualmente en miembros superiores, al despertar,

y favorecidas por la privación previa de sueño y el consumo de alcohol. Se mantiene el nivel de consciencia, excepto en las crisis graves. El EEG muestra actividad paroxística en puntas o polipuntas con ondas lentas en la mayoría de los casos, y siempre es patológico durante el sueño. Un tercio de los pacientes presenta actividad paroxística fotosensible, aunque no es frecuente que tengan un correlato clínico. El tratamiento, como en las crisis generalizadas, es ácido valproico o levetirazetam en el caso de mujeres debido al efecto teratógeno del ácido valproico.

- Esclerosis mesial temporal.

La **esclerosis mesial temporal** afecta por igual a ambos sexos y constituye el síndrome epiléptico más frecuente (20%). Se caracteriza por pérdida de neuronas y gliosis en la parte medial del lóbulo temporal, afectando a hipocampo y giro dentado. En la mayoría de los casos existe antecedente de agresión cerebral en los primeros 5 años de vida (meningoencefalitis, TCE, crisis febriles, complicaciones perinatales). Suele debutar entre los 5 y 15 años, inicialmente de tipo parcial simple y con buena respuesta al tratamiento. Posteriormente se convierten en parciales complejas y secundariamente generalizadas, cada vez con peor respuesta al tratamiento médico, hasta hacerse refractarias en torno a los 10 años de su diagnóstico. Presentan semiología característica del lóbulo temporal medial. Otras auras posibles son sensación de miedo, auras psíquicas, olfatorias o gustativas. Luego sigue un intervalo de enlentecimientos y/o desconexión parcial del medio, con respuesta inconsistente a estímulos externos, alternando periodos de perfecta respuesta a órdenes y preguntas verbales con otros en los que no lo consiguen y que se suelen acompañar de automatismos oroalimentarios o manuales. Puede haber trastornos autonómicos (trastornos del ritmo cardíaco). Es típico el trastorno de la memoria anterógrada. Las pruebas complementarias muestran afectación a nivel de la parte medial del lóbulo temporal. En la RM se ve atrofia e hipointensidad del hipocampo en T1, junto con dilatación del asta ventricular e hiperintensidad hipocampal en T2 y FLAIR. Sólo entre 10-30% son controlables mediante tratamiento médico, siendo esta entidad el paradigma de epilepsia farmacorresistente, con buena respuesta a la cirugía. En estos casos, la amigdalo-hipocampectomía es la técnica de elección. Afecta a la parte mesial, medial, del lóbulo temporal. Puede tener antecedentes de meningitis o crisis febriles en la infancia.

Tratamiento.

- **Tratamiento preventivo:** se comenzará con un solo fármaco manteniéndolo a dosis mínimas necesarias para evitar la aparición de nuevas crisis. Con la monoterapia se obtiene un buen control en el 70% de los casos. En el caso de un control insatisfactorio (30%), será necesario añadir más fármacos. En la mitad de los casos se obtendrá un buen control con la politerapia y en la otra mitad no. El 5% de los pacientes epilépticos podrían beneficiarse del tratamiento quirúrgico.

- **Tratamiento farmacológico:** ac. valproico, levetirazetam, gabapentina, benzodiacepinas no alteran la corriente de sodio. La lacosamida y las benzodiacepinas no afectan a la corriente de calcio.

- **Retirada del tratamiento:** en el 60-70% de los pacientes epilépticos los síntomas remiten después de un período variable de control de crisis. Los signos que indican un buen pronóstico de desaparición de crisis son: los 2 últimos años sin crisis, un único tipo de crisis, exploración y desarrollo psicomotriz normal y EEG normal. La mayor parte de las recidivas sucede en los 3 primeros meses tras la retirada del tratamiento.

- **Tratamiento del status epilepticus:** si no ha cedido la crisis y lleva más de 30 min:

- Inducir coma farmacológico (midazolam, propofol...).

- Soporte vital.

- Monitorización del paciente.

- Diazepam/lorazepam i.v.

- **Tratamiento quirúrgico:** se plantea en el caso de epilepsias tratables quirúrgicamente y farmacorresistentes. Las técnicas quirúrgicas posibles son:

a. Técnicas resectivas o de desconexión: *amigdalohipocampectomía,* generalmente junto con *lobectomía temporal anterior* en la epilepsia del lóbulo temporal medial.

b. Técnicas no resectivas: *radiocirugía gamma, estimulación del nervio vago, estimulación cerebral profunda.*

Referencias

- Falco J. Epilepsia: definición, clasificación, fisiopatología y epidemiología. Semin Neurol 40(6):617-623, 2020.

- Peruca E et al. Resistencia a los medicamentos en la epilepsia. Lancet Neurol 22(8):723-734, 2023.

- Peruca P et al. La genética de la epilepsia. Annu Rev Genomics Hum Genet 21:205-230, 2020.

- Pong A et al. Avances recientes en farmacoterapia para la epilepsia. Opin Actual Neurol 36(2):77-85, 2023.

- Sheidley B et al. Pruebas genéticas para las epilepsias: una revisión sistemática. Epilepsia 63(2):375-387, 2022.

- Yang J et al. Estimulación cerebral profunda mediante sensores en la epilepsia. Neurocirugía Clin N Am 35(1):119-123, 2024.

- Yang J et al. Estimulación cerebral profunda mediante sensores en la epilepsia. Neurocirugía Clin N Am 35(1):119-123, 2024.

- Zhang L, Wang Y. Terapia génica en epilepsia. Farm Biom 143:112075, 2021.

CAPÍTULO 15

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

15.1 Clasificación de las neuropatías periféricas (figs. 15.1-15.2).

Las neuropatías periféricas son un grupo diverso de trastornos que afectan a los nervios periféricos. Pueden ser adquiridas o hereditarias, de origen sistémico o estar restringidas a los nervios periféricos.

a. Neuronopatías:

- Neuropatía: sensorial (ganglionopatía).

- Neuropatía motora (enfermedad de la neurona motora).

b. Neuropatías periféricas:

- Mielonopatías.

- Axonopatías.

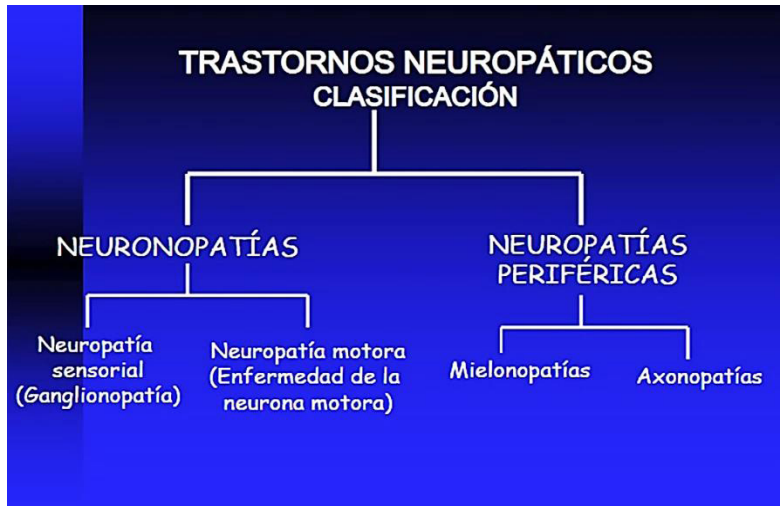


Fig. 15.1 Trastornos neuropáticos (slideplayer).

Clasificación según distribución topográfica (figs. 15.2-15.3):

1. Mononeuropatía: afección distal del **tronco de un solo nervio periférico.** Es la forma habitual de presentación de neuropatía asociada a vasculitis (PAN, granulomatosis asociada a eosinofilia) y a determinadas infecciones *(Mycobacterium leprae).*

2. Mononeuropatía múltiple: afección de varios nervios periféricos, uni o bilateral.

3. Neuronopatías motoras y sensitivas: lesión en el soma neuronal del asta anterior medular. Las *neuronopatías* implican la lesión del soma de la neurona motora o sensitiva (ganglio raquídeo). Un ejemplo de neuronopatía motora sería la afectación de la motoneurona inferior asociada a poliovirus. En el caso de la *neuronopatía sensitiva* se relaciona con una etiología paraneoplásica, síndrome de Sjögren, infección por VIH. Presenta marcada ataxia sensitiva.

4. Polineuropatías: lesiones en **varios troncos nerviosos.** Son generalizadas: bilaterales, distales y simétricas. Afectación de preferencia distal.

5. Plexopatías: afecta al **plexo braquial y lumbosacro.** Tienen origen diverso, y pueden ser traumáticas, compresivas/infiltrativas por tumores, postradioterapia e inmunitarias.

6. Radículopatías: afecta a las raíces nerviosas (simple o múltiple).

7. Polirradiculopatías: lesiones de las raíces. El término polirradiculopatía se refiere a la afectación de múltiples raíces nerviosas de forma consecutiva.

8. Neuropatías craneales: afecta a los nervios craneales (simple o múltiple).

Fig. 15.2 Clasificación según distribución topográfica (slideplayer).

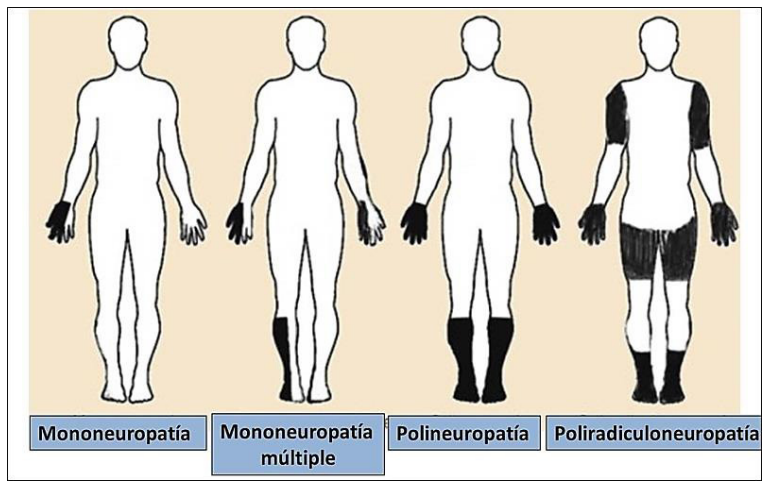


Fig. 15.3 Clasificación según distribución topográfica (slideshare).

Polineuropatías (figs. 15.4 a 15.7):

- **Hereditarias.**

- **Adquiridas.**

- **Clínica:** síntomas motores, sensitivos, autonómicos, sensitivo-motores.

- S**egún curso clínico:** aguda, subaguda, crónica.

- **Según lesión patológica:** neuronopatía, axonopatía, mielinopatía.

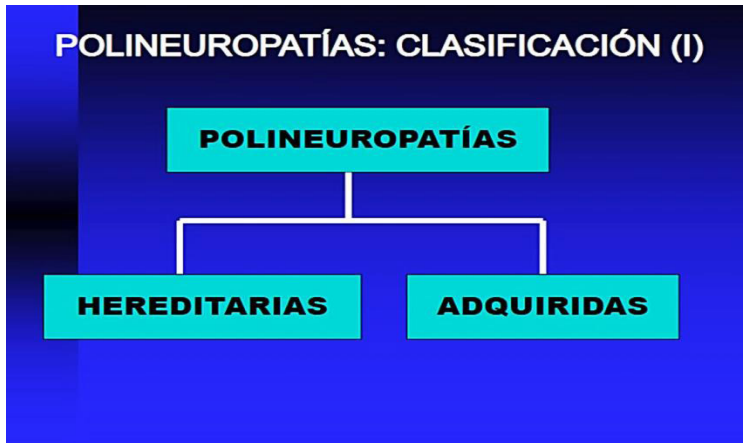


Fig. 15.4 Polineuropatías: clasificación (slideplayer).

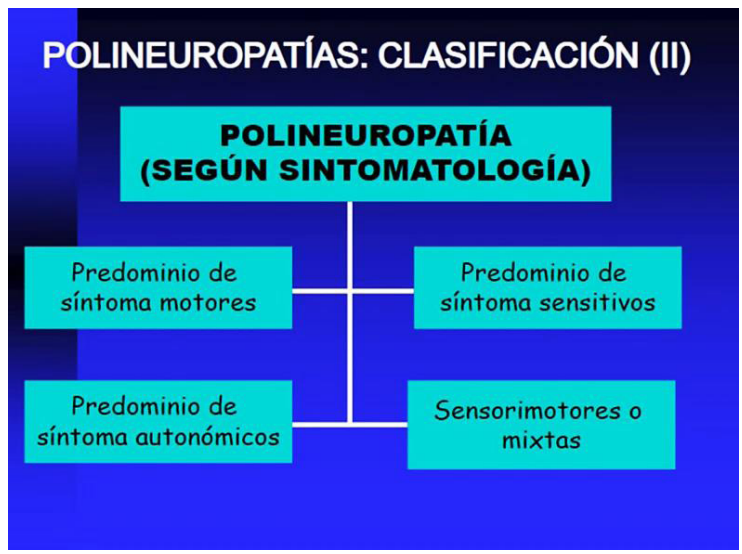


Fig. 15.5 Polineuropatías: clasificación (slideplayer).

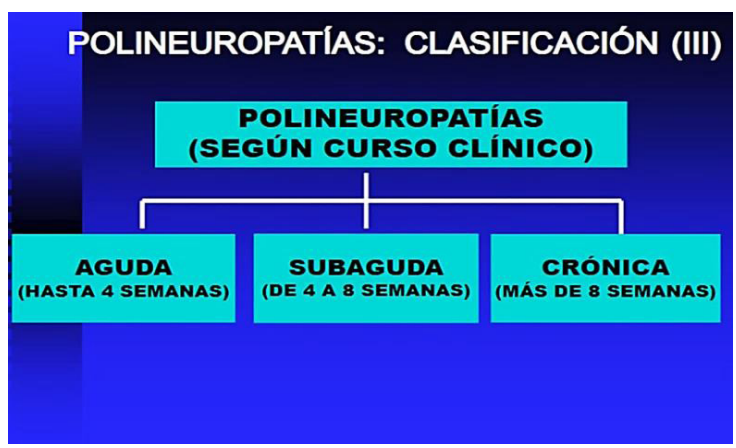


Fig. 15.6 Polineuropatías: clasificación según curso clínico (slideplayer).

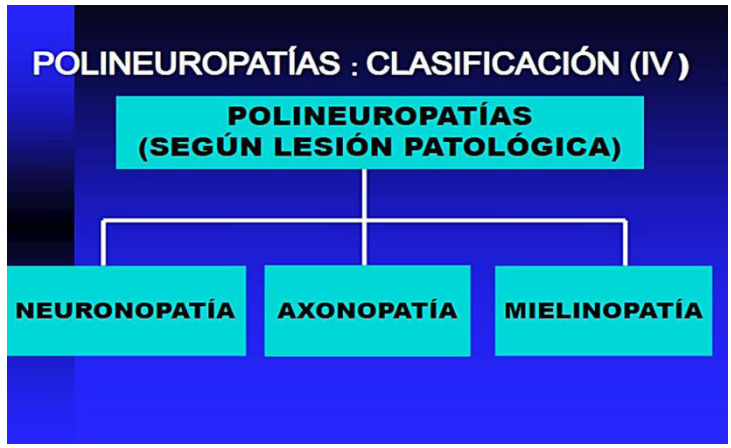


Fig. 15.7 Polineuropatías: clasificación según lesión patológica (slideplayer).

15.2 Etiología (figs. 15.8 a 15.21):

Alteraciones:

- Metabólicas.

- Inmunes.

- Infecciosas.

- Neoplásicas.

- Drogas y tóxicos.

- Compresivas.

- Hereditarias.

A. Polineuropatías agudas:

a. Motoras:

- *Desmielinizantes:* síndrome de Guillén-Barré, polineuritis por: mononucleosis infecciosa, mordedura de garrapata, hepatitis viral, paraneoplásica, diftérica.

- *Axonales:* Guillén-Barré axonal, polineuritis: porfírica, tóxica, urémica.

b. Sensitivas: ganglionopatía: síndrome de neuronopatía sensistiva aguda.

c. Autonómicas: ganglionopatía: neuropatía pandisautonómica aguda.

B. Polineuropatías subagudas:

- *Sensori-motoras:* axonal- desmielinizantes.

- *Por deficiencia:* alcohol, beri-beri, pelagra.

- *Tóxicos:* metales pesados, solventes.

- *Fármacos.*

- *Polineuropatía urémica.*

C. Polineuropatías crónicas adquiridas:

- *Paraneoplásica.*
- *Beri-beri.*
- *Diabetes mellitus.*
- *Paraproteinemia.*
- *Conectivopatías.*
- *Amiloidosis.*
- *Lepra.*

Fig. 15.8 Grupos etiológicos (slideplayer).

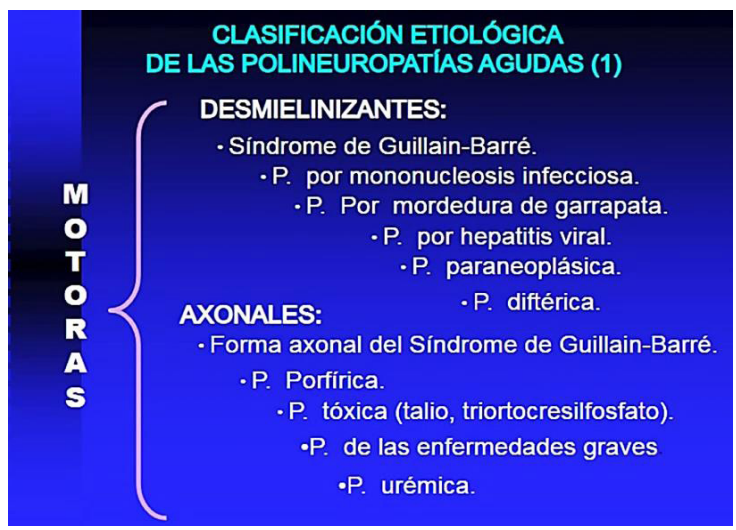


Fig. 15.9 Polineuropatías agudas motoras (slideplayer).

Fig. 15.10 Polineuropatías agudas sensitivas y autonómicas (slideplayer).

Fig. 15.11 Polineuropatías subagudas (slideplayer).

Fig. 15.12 Polineuropatías subagudas (slideplayer).

Fig. 15.13 Polineuropatías crónicas adquiridas (slideplayer).

Fig. 15.14 Polineuropatías crónicas adquiridas: clasificación etiológica (slideplayer).

Fig. 15.15 Polineuropatías hereditarias: clasificación etiológica (slideplayer).

Fig. 15.16 Polineuropatías crónicas hereditarias: clasificación etiológica (slideplayer).

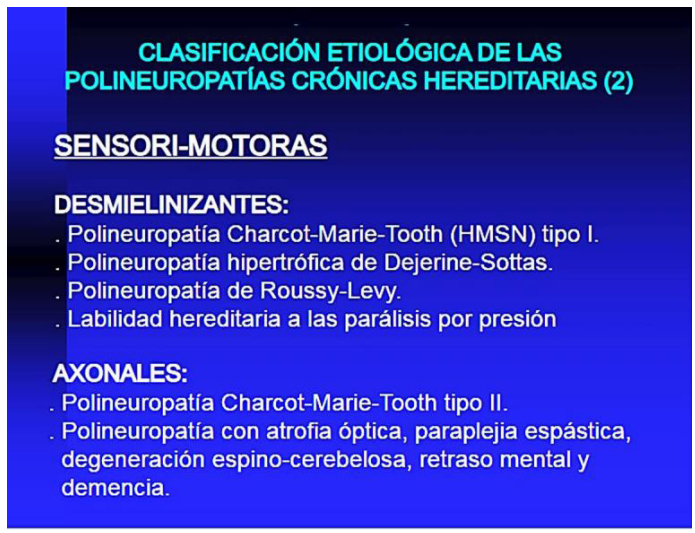


Fig. 15.17 Polineuropatías crónicas hereditarias: clasificación etiológica (slideplayer).

Fig. 15.18 Neuropatías sensoriales (slideplayer).

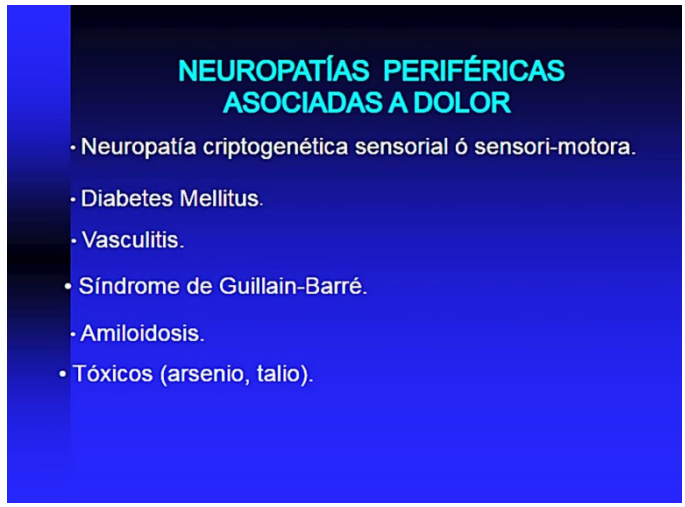


Fig. 15.19 Neuropatías periféricas asociadas a dolor (slideplayer).

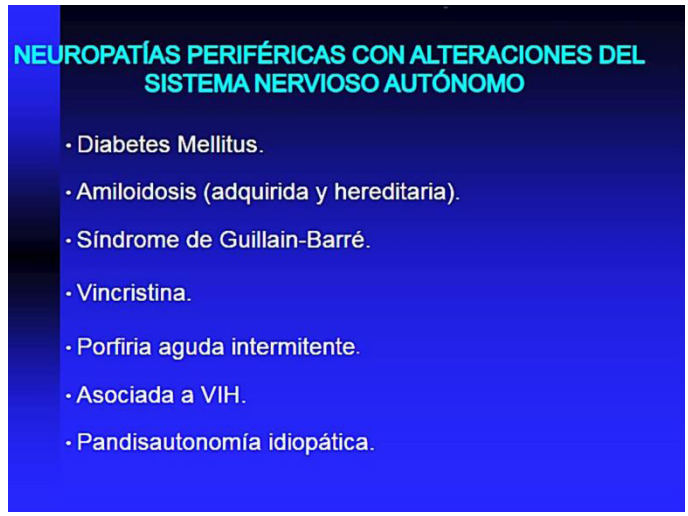


Fig. 15.20 Neuropatías periféricas con alteraciones autonómicas (slideplayer).

15.3 Clínica (figs. 15.21 a 15.23).

Se presentan neuropatías motoras, sensitivas, autonómicas, o de forma más frecuente, una combinación de síntomas de las tres.

- **Trastornos sensitivos:** pérdida de sensibilidad, ardor, quemazón, adormecimiento, pinchazos, dolor, parestesias, hiperalgesia, frialdad, espasmos dolorosos, ataxia, disestesias.

- **Trastornos motores:** debilidad muscular, parálisis, hipotonía, temblor, arreflexia, atrofia muscular, calambres, fasciculaciones.

- **Trastornos autonómicos:** hipotensión, sudor, retención urinaria, estreñimiento, diarrea, impotencia, trastornos: circulatorios periféricos, respiratorios, cardíacos.

Fig. 15.21 Manifestaciones clínicas motoras (slideplayer).

Fig. 15.22 Manifestaciones clínicas sensitivas (slideplayer).

Fig. 15.23 Manifestaciones clínicas autonómicas (slideplayer).

15.4 Diagnóstico (figs. 15.24 a 15.27).

- *Valoración de:* virosis, enfermedades sistémicas (diabetes mellitus, uremia, porfiria, déficits vitamínicos de B1, B6, fólico, ácido pantoténico, B12, hepatopatía crónica, amiloidosis, hipotiroidismo, neumopatía crónica, acromegalia, malabsorción, carcinoma, linfoma, policitemia vera, mieloma, gammapatía monoclonal), consumo de fármacos (amiodarona, cisplatino, dapsona, hidralacina, isoniacida, metronidazol, difenilhidantoína, piridoxina en altas dosis, talidomida, vincristina, nitrofurantoína), exposición a tóxicos (disolventes, pesticidas o metales pesados), ingesta de alcohol.

- *Palpación/percusión de los troncos nerviosos:* el *signo de Tinnel* es la sensación eléctrica con la percusión del nervio. Es característico de las neuropatías compresivas, y es más fácilmente evocable en localizaciones donde el nervio es más superficial, como en la cabeza del peroné y muñeca en el túnel carpiano.

- *Neurofisiología:* electroneurograma (ENG). Los trastornos axonales se caracterizan por una pérdida de la amplitud del potencial de acción, mientras que las desmielinizantes presentan aumento de latencias, disminución de las velocidades de conducción, pudiendo aparecer fenómenos de bloqueo de la conducción y de dispersión del potencial nervioso. .

- *Biopsia de nervio sural:* mononeuritis múltiple; vasculitis; trastorno inmunitario crónico; neuropatías hereditarias; poliradiculopatía crónica inflamatoria; amiloidosis adquirida, infiltración tumoral; sarcoidosis, vasculitis; lepra; neuropatías hereditarias.

- *LCR.*

- *Exámenes bioquímicos.*

- *Exámenes inmunológicos:* neuropatía con gammapatía monoclonal.

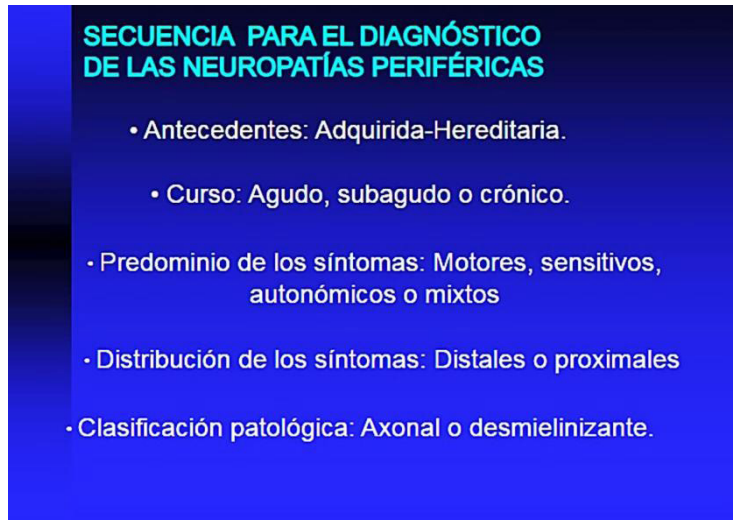


Fig. 15.24 Diagnóstico (slideplayer).

Fig. 15.25 Diagnóstico (slideplayer).

Fig. 15.26 Diagnóstico: biopsia de nervio (slideplayer).

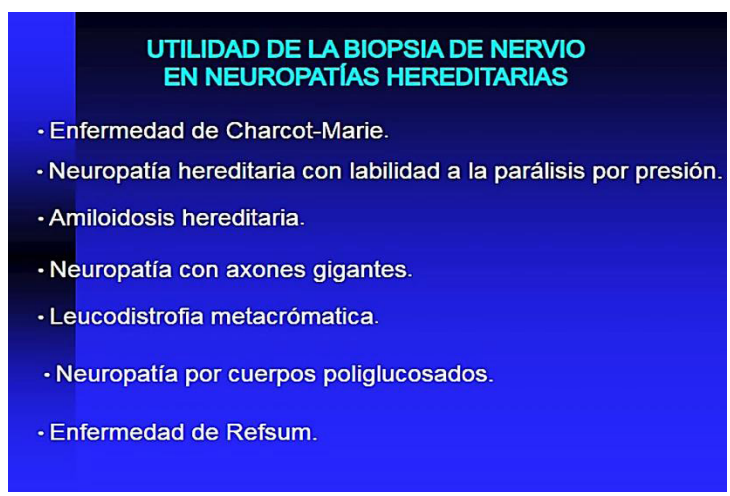


Fig. 15.27 Diagnóstico: biopsia de nervio (slideplayer).

15.5 Tratamiento (figs. 1.28-15.29).

Fig. 15.28 Tratamiento (slideshare).

Fig. 15.29 Tratamiento (slideshare).

Se analizaron los hallazgos clínicos y neurofisiológicos en 20 pacientes con neuropatía hereditaria genéticamente confirmados (deleción del cromosoma 17p11.2, autosómica dominante). Presentó tendencia a la parálisis por presión (HNPP) con episodios recurrentes de mononeuropatía en nervios susceptibles a la compresión. Además de las características típicas de la HNPP, se encontraron formas atípicas que incluyen síntomas sensoriales posicionales recurrentes (3 pacientes), polineuropatía sensitivomotora crónica (1 paciente) y mononeuropatía no progresiva en 1. El inicio fue precoz en 2 pacientes: uno a los 7 años, con lesión del nervio peroneo común, y otro al nacer, con afectación del plexo braquial. El estudio de conducción nerviosa mostró: disminución de la velocidad de conducción nerviosa sensitiva en los nervios sural (84%) y mediano y peroneo superficial (94%); disminución de la velocidad de conducción en el nervio cubital a través del codo (97%) y aumento de la latencia motora distal de los nervios mediano y peroneo profundo (74%). Los resultados confirman la variabilidad clínica de la HNPP, siendo los hallazgos más frecuentes en el estudio de conducción nerviosa la disminución generalizada de la velocidad de conducción nerviosa sensitiva, además de la afectación motora, principal-

mente en localizaciones susceptibles a la compresión nerviosa. El estudio de conducción nerviosa puede detectar casos típicos, atípicos y asintomáticos de HNPP (Pabón Meneses y col., 2022).

15.6 Síndrome de Guillain-Barré (SGB) (figs. 15.30 a 15.32).

Polirradiculopatía aguda inflamatoria desmielinizante, con frecuencia grave y de evolución fulminante. Es de naturaleza autoinmune y provoca daño axonal y desmielinización que afecta a las raíces y nervios periféricos, con remisión espontánea variable.

En un 60-70% de los casos hay antecedente de infección respiratoria o gastrointestinal unas 4 semanas antes del inicio de la clínica (bacterias: Campylobacter, Mycoplasma, citomegalovirus o virus de Epstein-Barr). El *Campylobacter jejuni* posee asociación más fuerte con la variante de neuropatía axonal motora aguda (AMAN), aunque no es exclusiva, pues hay polirradiculoneuropatías agudas desmielinizantes (AIDP) que se relacionan con antigenicidad cruzada frente a Campylobacter. Aumenta el riesgo de SGB el antecedente de procedimientos quirúrgicos, linfomas y LES. Se considera una enfermedad autoinmunitaria mediada por linfocitos y anticuerpos que varían según el agente infeccioso desencadenante: anti-GM1 o GD1 en caso de *C. jejuni*, GM2: CMV, GM1: H. influenzae.

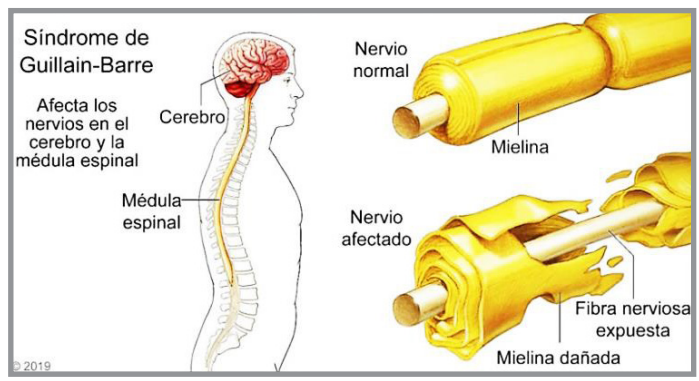


Fig. 15.30 Síndrome de **Guillain-Barré** (web).

Fig. 15.31 SGB (SlidePlayer).

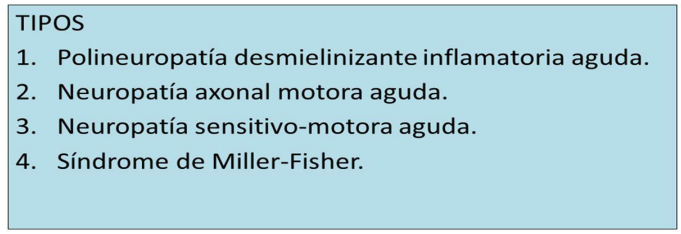


Fig. 15.32 Tipos de SGB.

El SGB es la neuropatía paralítica aguda más común y más grave. La manifestación grave y generalizada del SGB con insuficiencia respiratoria afecta al 20-30% de los casos. La comprensión de los desencadenantes infecciosos y los mecanismos inmunológicos ha avanzado en los últimos 10 años y están guiando los ensayos clínicos que investigan nuevos tratamientos (Willison y col., 2016).

Etiología (fig. 15.33).

Es de naturaleza **autoinmune** y presenta una *polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda*. El antígeno es desconocido y una hipótesis sugiere su localización en los glucolípidos de superficie de los nervios. Presenta actividad de LT y LB en el LCR y en el suero. Hay activación del complemento: C5b-9, C3a y C5a. Las formas del SGB resultan de una respuesta inmune aberrante dirigida contra el tejido nervioso por epitopes semejantes *(mimetismo molecular.* También se detectan anticuerpos antigangliósidos.

Fig. 15.33 Antecedentes del SGB (SlidePlayer).

Fisiopatología (figs. 15.34-15.35).

- Placas de Peyer: célula presentadora de antígeno → CD4 → LB.
- Ganglios regionales/circulación: LB → plamocito.
- Barrera hematoencefálica.

Nervios periféricos/raíces/ganglios: anticuerpos → célula de Schwann → anticuerpos antigangliósidos.

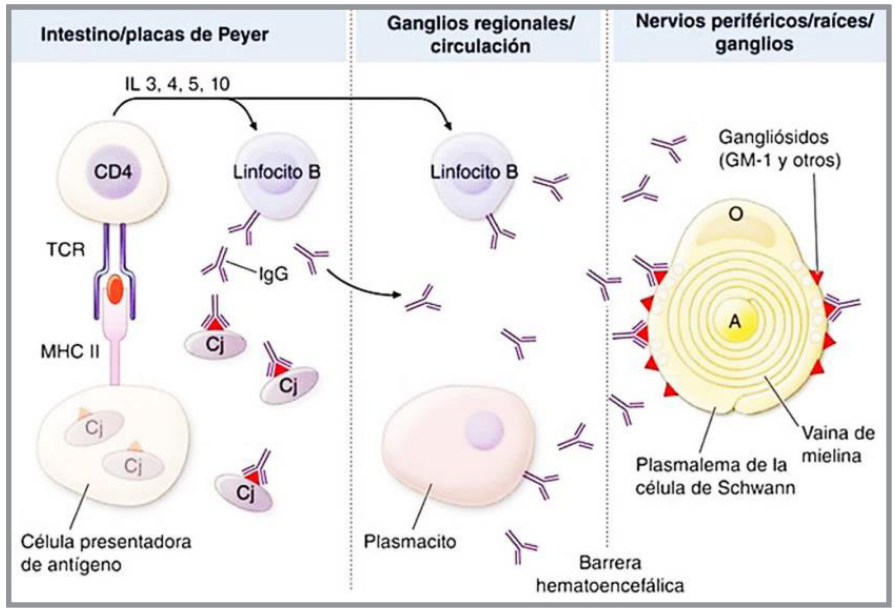


Fig. 15.34 Fisiopatología del SGB (SlidePlayer).

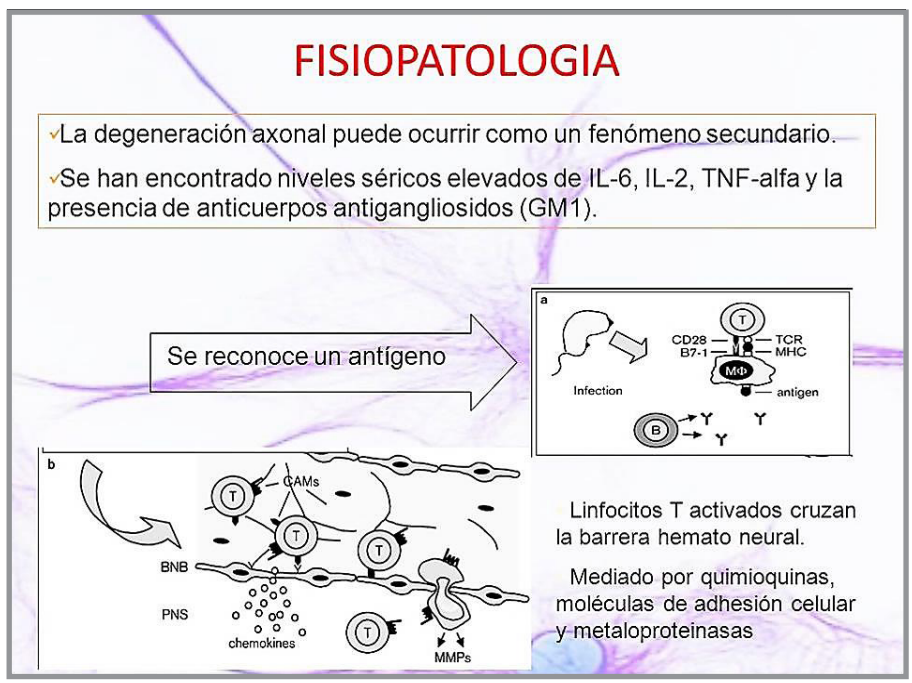


Fig. 15.35 Fisiopatología del SGB (SlidePlayer).

Epidemiología.

El SGB es de distribución mundial y sin variaciones estacionales. La mayoría de las series la reportan con una incidencia en dos picos, el primero en la adolescencia tardía y adultos jóvenes, y el segundo en la vejez. La incidencia anual calculada es de 1.2 hasta 2.7 casos por 100.000 habitantes. En mayores de 70 años la incidencia anual se reporta hasta 8.6 por cada 100.000 casos. La polineuropatía desmielinizante aguda idiopática (AIDP) es la forma de SGB más frecuente (alrededor del 90% de los casos). Las formas axonales representan entre el 3 y el 5% de los casos.

Clínica (figs. 15.36 a 15.38).

Cursa con cuadro inicial de *parestesias distales*, típicamente plantares en miembros inferiores seguido en pocos días de una *tetraparesia flácida y arrefléxica.* No suele haber afectación esfinteriana. En la mayoría de los casos, la *debilidad motora* se inicia en los miembros inferiores y asciende progresivamente, para afectar a la totalidad corporal. La progresión de la paresia es muy variable, y en casos graves se puede llegar a la *plejía* completa con incapacidad para respirar, por debilidad de la musculatura diafragmática o de los intercostales, hablar o deglutir, por debilidad de la musculatura faríngea. La afectación es bastante simétrica. Puede ocasionar *paresia facial bilateral* en el 50% de los casos. Otros pares craneales que pueden afectarse son los que inervan la lengua y la musculatura deglutoria, pero no afecta a los oculomotores. Es frecuente la presencia de dolor en la zona lumbar o en las extremidades inferiores al inicio de la clínica, en relación con la radiculopatía aguda. Los síntomas autonómicos incluyen *arritmias y labilidad de la presión arterial.* Esta clínica puede comprometer la supervivencia del paciente. Es característica la rápida progresión de la debilidad, que alcanza su máximo en 4 semanas en el 90% de los casos. La recuperación suele comenzar en 2-4 semanas después de cesar la progresión, y puede durar meses. Aunque la mayoría de los pacientes tiene una excelente recuperación funcional, hay un 5% de mortalidad y en el 50% queda alguna secuela.

- Parálisis simétrica e intensa en zona distal.

- Parestesias distales, tetraparesia.

- Arreflexia o hiporreflexia.

- Debilidad motora.

- Pares craneanos (VII, IX) (no oculomotores).

- Papiledema.

- Taquicardia, arritmias.

- Hipertensión arterial.

Progresión en 4 semanas:

-Paresia de progresión ascendente simétrica.
- Arreflexia.
- Parestesias distales.
- Manifestaciones disautonómicas (hipotensión ortostática, taquicardia, sudoración).
- Parálisis facial bilateral.
- Afectación de pares craneanos (deglución, músculos respiratorios)

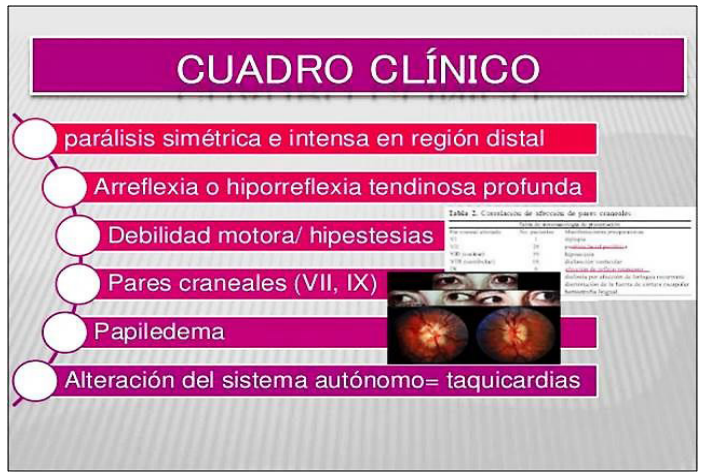


Fig. 15.36 Cuadro clínico del SGB (SlideShare).

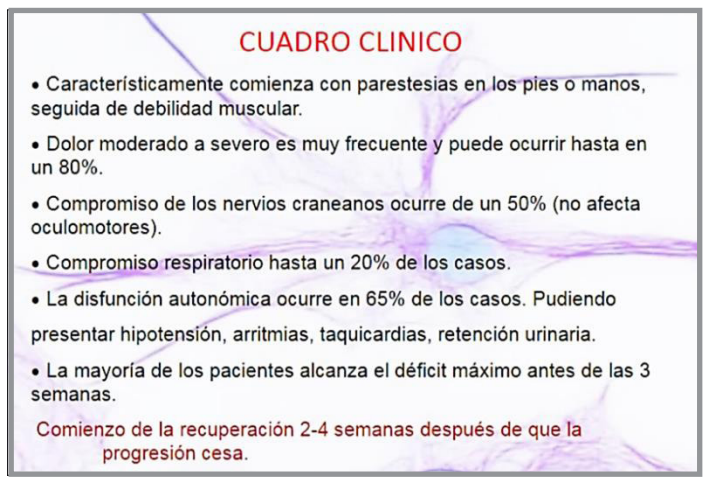


Fig. 15.37 Cuadro clínico del SGB (SlidePlayer).

Fig. 15.38 Cuadro clínico del SGB (SlidePlayer).

Diagnóstico (figs. 15.39 a 15.41).

- *Clínica:* debilidad progresiva en uno o más miembros debido a neuropatía; arreflexia; curso de la enfermedad menor de 4 semanas.

- *Estudios neurofisiológicos:* en las fases iniciales las velocidades de conducción motoras distales en ENG suelen ser normales y es de mayor valor la abolición de la onda F. Es un estudio que valora la conducción motora proximal, siendo el primer signo diagnóstico. En el 80% de los pacientes existe ralentización en la velocidad de conducción y aumento de las latencias distales (desmielinización).

- *Anatomía patológica:* muestra áreas de desmielinización segmentaria con infiltrado de linfocitos T y macrófagos, limitada al SNP.

- *LCR:* típica la disociación albuminocitológica (proteínas altas sin células). Tras la primera semana y manteniéndose así durante varios meses, incluso después de la recuperación clínica. Si el LCR presenta pleocitosis en torno a 10-15, hay que pensar en SGB como manifestación de primoinfección por VIH.

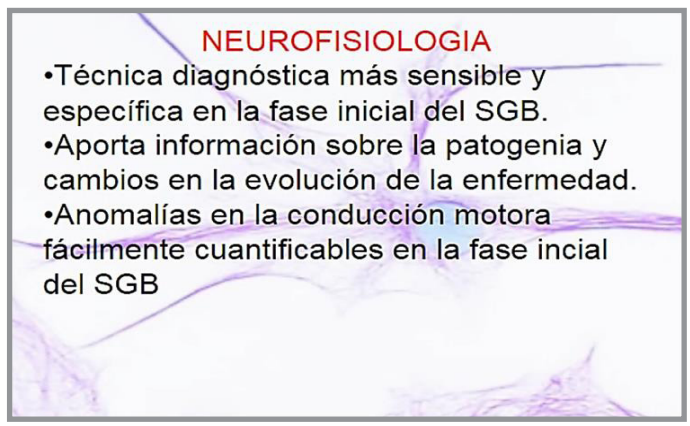


Fig. 15.39 Neurofisiología del SGB (SlidePlayer).

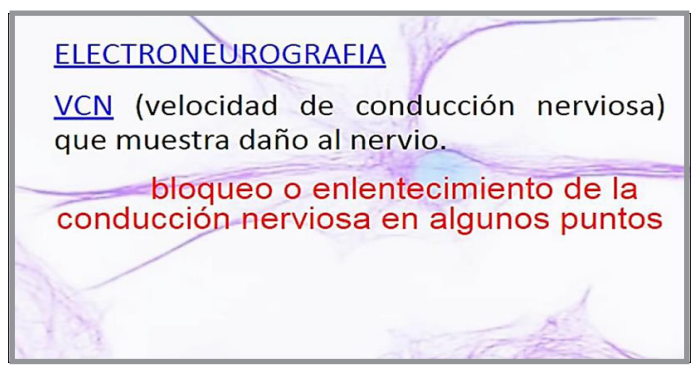


Fig. 15.40 Electroneurografía (ENG) del SGB (SlidePlayer).

Fig. 15.41 Electromiografía (EMG) del SGB (SlidePlayer).

Tratamiento (figs. 15.42-15.45).

Sintomático:

- Ventilación.
- Tratamiento del dolor.
- Prevención de complicaciones.
- Fisioterapia.
- Soporte nutricional.
- *Inmunomodulador:*
- Plasmaféresis.
- Inmunoglobulinas IV.

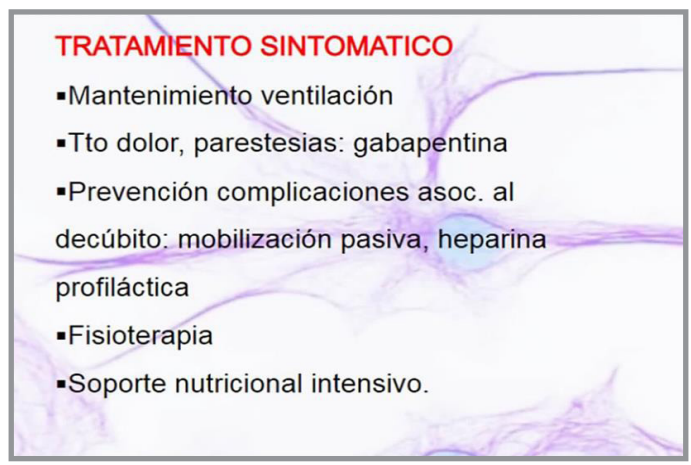


Fig. 15.42 Tratamiento sintomático del SGB (SlidePlayer).

Fig. 15.43 Tratamiento inmunomodulador del SGB (SlidePlayer).

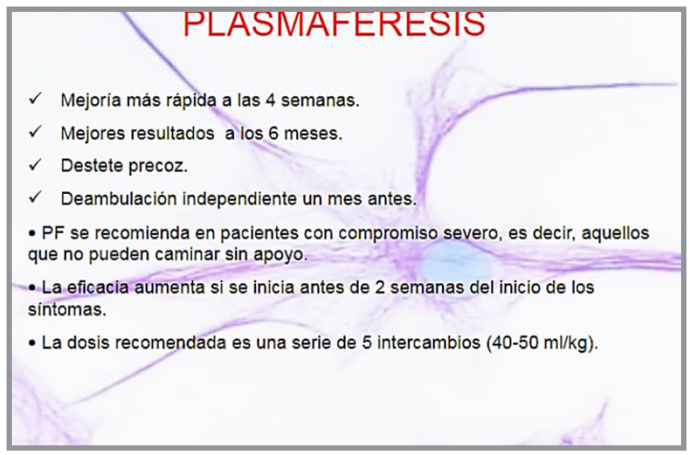


Fig. 15.44 Plasmaféresis en el SGB (SlidePlayer).

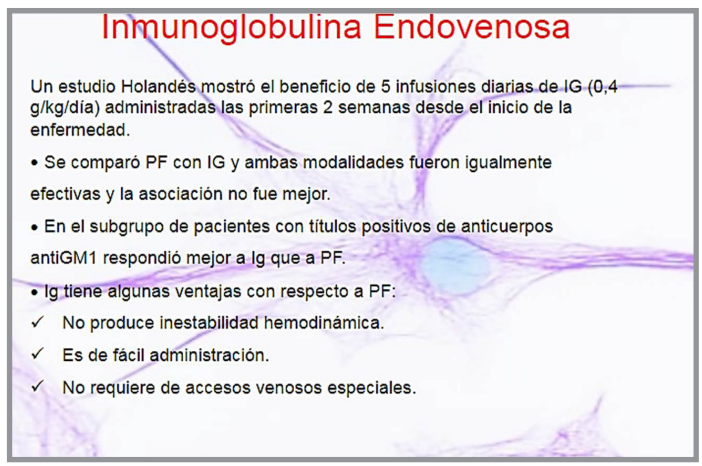


Fig. 15.45 Inmunoglobulina en el SGB (SlidePlayer).

Una proporción sustancial de pacientes con SGB no responde a las terapias inmunomoduladoras actuales (plasmaféresis e Igs IV), lo que destaca la necesidad de nuevas terapias. Han surgido modelos de pronóstico que pueden predecir con precisión la recuperación funcional

y la necesidad de ventilación artificial. Los estudios clínicos y experimentales han identificado efectores inmunes innatos (complemento, células de linaje de macrófagos y receptores Fcγ activadores) como importantes mediadores de la lesión nerviosa inflamatoria. Los nuevos agentes terapéuticos dirigidos a diferentes componentes de la cascada del complemento se encuentran en etapas avanzadas de desarrollo clínico (Sheikh, 2020).

La Ig (IV) y la plasmaféresis son los pilares del tratamiento del SGB desde hace décadas. Pero a pesar de estos tratamientos, el 25% inicialmente progresa en la debilidad muscular, el 25% requiere ventilación artificial, el 20% todavía no puede caminar de forma independiente después de 6 meses y el 2-5% muere, lo que enfatiza la necesidad de un mejor tratamiento. El diagnóstico clínico puede puede respaldarse con un examen del LCR y estudios de conducción nerviosa. La ecografía nerviosa y la RM son técnicas potencialmente útiles para diagnosticar neuropatías inflamatorias. La evidencia de estudios experimentales y ensayos clínicos recientes de fase 2 sugiere que la inhibición del complemento combinada con Ig (IV) podría mejorar el resultado en el GB (Doets y col., 2018).

Varios microorganismos se han asociado con el SGB, sobre todo *Campylobacter jejuni,* virus Zika y en 2020, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2. En el SGB relacionado con *C. jejuni,* hay buena evidencia para apoyar un autoanticuerpo que se desencadena por el mimetismo molecular entre los componentes estructurales de los nervios periféricos y el microorganismo. Hacer un diagnóstico del llamado SGB clásico es sencillo; sin embargo, los criterios de diagnóstico existentes tienen limitaciones y pueden dar lugar a que se pasen por alto algunas variantes del síndrome. A la mayoría de los pacientes con SGB les va bien con la inmunoterapia, pero una proporción sustancial queda con discapacidad y puede ocurrir la muerte. Actualmente se están realizando ensayos clínicos para investigar algunos de los posibles candidatos terapéuticos, incluidos los inhibidores del complemento (Shahrizaila y col., 2021).

El SGB es la causa más común de parálisis flácida aguda en todo el mundo. Se han relacionado con la enfermedad microorganismos como *Campylobacter jejuni, Citomegalovirus,* virus de Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae* y virus Zika. Las variantes clínicas más frecuentes son la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y la neuropatía axonal motora aguda. El intercambio de plasma y las Ig IV son la terapia estándar para la enfermedad. Los pacientes con SGB necesitan un enfoque multidisciplinario, la limitación para caminar sin ayuda y la puntuación de discapacidad son indicadores de tratamiento, así como la presencia de disfunción autonómica y dolor. Se debe considerar el ingreso a las unidades CI para aquellos pacientes que presenten insuficiencia respiratoria, compromiso bulbar y progresión de la enfermedad (Restrepo-Jiménez y col., 2018).

Se evaluaron los efectos de los agentes farmacológicos distintos del recambio plasmático, la inmunoglobulina intravenosa y los corticosteroides para el SGB. Se hicieron ensayos controlados aleatorios (ECA) o cuasialeatorios de SGB agudo (dentro de las 4 semanas desde el inicio) de todos los tipos y grados de gravedad, y en individuos de todas las edades. Se descartaron los ensayos que investigaron sólo los corticosteroides, la inmunoglobulina intravenosa o el recambio plasmático. Se incluyeron otros tratamientos farmacológicos o combinaciones de tratamientos. Todos los ensayos asignaron al azar a participantes de edad media o mediana de 36 a 57 años en los grupos de intervención y de 34 a 60 años en los grupos de control) con SGB grave, definido por la incapacidad de caminar sin ayuda. Un ensayo también aleatorizó a pacientes con SGB leve que todavía podían caminar sin ayuda. La medida de resultado primaria para esta revisión fue la mejoría en el grado de discapacidad 4 semanas después de la asignación al azar. Cuatro

de seis ensayos tuvieron un alto riesgo de sesgo en al menos un aspecto. Todas las pruebas para la mejora media del resultado en el grado de discapacidad se evaluaron como de certeza muy baja, lo que significa que no se pudieron establecer conclusiones a partir de los datos. Un ECA con 19 participantes comparó *interferón beta-1a (IFNb-1a) y placebo.* No está claro si el IFNb-1a mejora la discapacidad después de cuatro semanas (evidencia de certeza muy baja). Un ensayo con 10 participantes comparó el *factor neurotrófico derivado del cerebro (BNDF) y placebo.* No está claro si el BDNF mejora la discapacidad después de 4 semanas; (evidencia de certeza muy baja). Un ensayo con 37 participantes comparó la *filtración del líquido cefalorraquídeo (LCR) y el recambio plasmático.* No está claro si la filtración del LCR mejora la discapacidad después de 4 semanas (evidencia de certeza muy baja). Un ensayo que comparó el *poliglucósido tripterigio de la medicina herbaria china con corticosteroides* con 43 participantes no informó el cociente de riesgos (RR) para una mejoría en uno o más grados de discapacidad después de 4 semanas, pero sí informó una mejoría después de 8 semanas. No está claro si el poliglucósido tripterigio mejora la discapacidad después de 8 semanas (evidencia de certeza muy baja). Realizó un metanálisis de 2 ensayos que compararon *eculizumab y placebo* con 41 participantes. No está claro si *eculizumab* mejora la discapacidad después de 4 semanas (evidencia de certeza muy baja). Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes en cada uno de los ensayos y la evidencia se calificó como baja o muy baja. No está claro si los eventos adversos graves fueron más frecuentes con *IFNb-1a versus placebo; BNDF versus placebo; o LCR filtración versus recambio plasmático.* El ensayo de *tripterigio poliglucósido no informó eventos adversos graves.* Es posible que no haya diferencias claras en el número de eventos adversos graves después de eculizumab en comparación con placebo. No se encontraron diferencias clínicamente importantes en ninguna de las medidas de resultado seleccionadas para esta revisión en ninguno de los 6 ensayos. Sin embargo, los tamaños de las muestras fueron pequeños y, por lo tanto, no se pueden excluir beneficios o daños clínicamente importantes (Doets y col., 2020).

Formas clínicas.

El SGB se caracteriza por una debilidad muscular rápidamente progresiva y por lo general ascendente simétrica, acompañada de reflejos osteotendinosos disminuidos o ausentes. El proceso inflamatorio puede afectar la mielina o el axón.

Hay 4 formas clínicas de SGB:

1. Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda.

2. Neuropatía axonal motora aguda.

3. Neuropatía axonal motora y sensorial aguda.

4. Síndrome de Miller-Fisher: se caracteriza por oftalmoplejía, ataxia y arreflexia, con poca debilidad muscular.

El diagnóstico se basa en la disociación albúmina-citológica que se observa al final de la primera semana tras el inicio de los síntomas y puede persistir hasta la tercera semana, así como en las alteraciones neurofisiológicas específicas de cada forma clínica. El tratamiento del SGB dependerá del grado de gravedad, si el paciente presenta grado IV o menos según la escala Paradiso será tratado con Ig IV, si presenta grado V se recomienda el uso de plasmaféresis y/o inmunoadbosorción. En casos axonales graves se recomienda el uso de bolos de corticoides en fases iniciales. Existe un cuadro clínico que superpone SGB y polineuropatía desmielinizante crónica

relacionado con anticuerpos contra neurofisina y contactina, en este caso la terapia adecuada es rituximab (Expósito y col., 2022).

Bajo el término general de síndrome de GB hay varias variantes reconocibles con características clínicas y patológicas distintas. La manifestación grave y generalizada del síndrome de GB con insuficiencia respiratoria afecta al 20-30% de los casos. El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa o recambio plasmático es el enfoque de manejo óptimo, junto con la atención de apoyo. La comprensión de los desencadenantes infecciosos y los mecanismos inmunológicos han avanzado sustancialmente en los últimos 10 años y está guiando los ensayos clínicos que investigan nuevos tratamientos. Los investigadores de grandes estudios colaborativos a nivel mundial sobre el espectro del síndrome de GB están recopilando datos para bases de datos clínicas y biológicas para informar el desarrollo de predictores de resultados y nuevos biomarcadores (Willison y col., 2016).

15.7 Neuropatía diabética. (fig. 15.46).

Es una alteración causada por la diabetes mellitus (DM) que afecta a los nervios. Es característica la presencia de dolor.

Epidemiología (fig. 15.46).

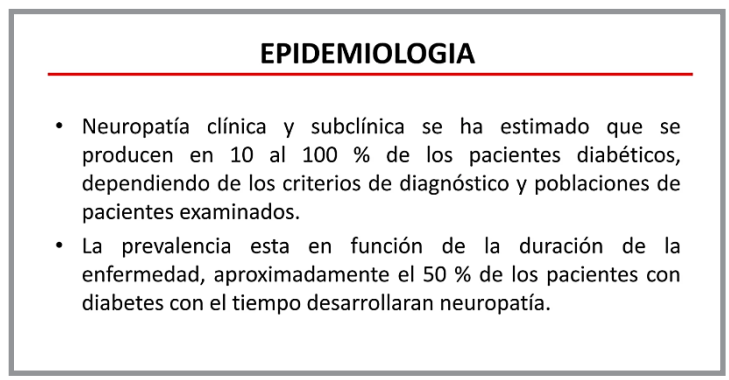


Fig. 15.46 Epidemiología (SlidePlayer).

Etiología.

- Autoinmune.

- Ambiental: alcohol, tabaco.

- Genética.

Factores de riesgo (fig. 15.46).

- Edad avanzada, diabetes durante 25 años, DM tipo 2, hipertensión, obesidad, sedentarismo , enfermedad vascular periférica, colesterol elevado.

Fig. 15.47 Factores de riesgo (Slidesahare).

Fisiopatología (figs. 15.48-15.49).

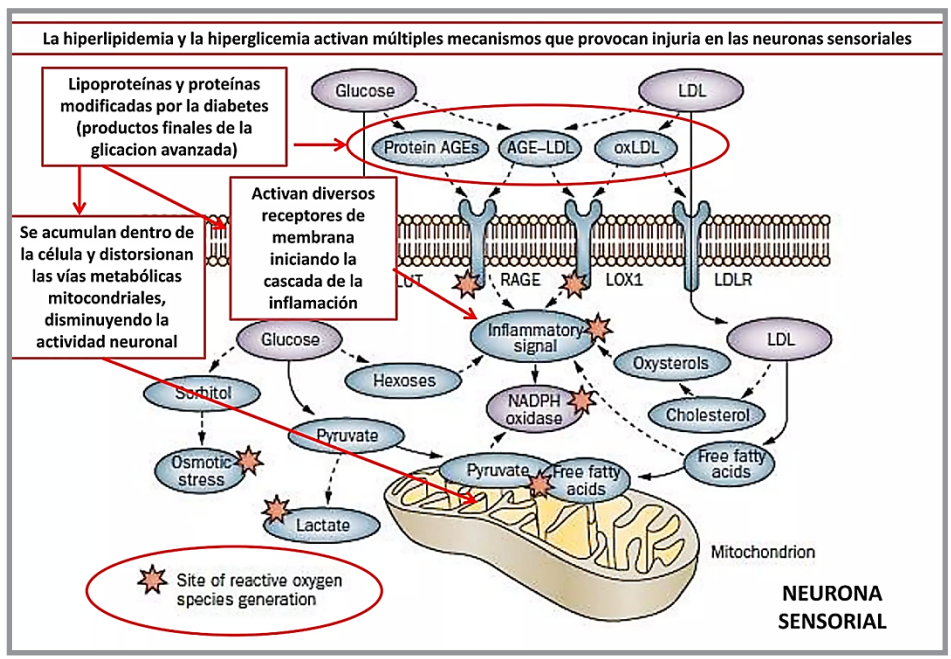


Fig. 15.48 Fisiopatología (Vincent et al.).

La hiperglucemia e hiperlipidemia activan múltiples mecanismos que provocan injuria en las neuronas. Los productos finales de la glicación distorsionan las vías metabólicas mitocondriales y disminuyen la actividad neuronal. Activan receptores e inician una cascada de inflamación. El daño celular ocurre en neuronas, glías, células endoteliales y activa macrófagos que desencadenan daño celular.

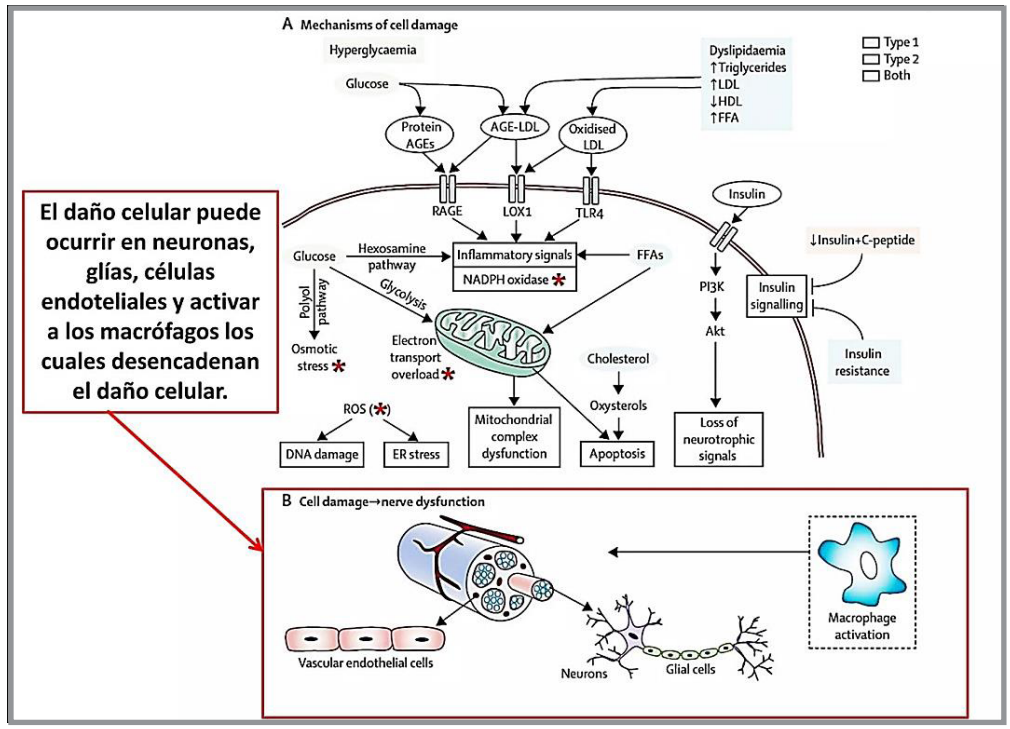


Fig. 15.49 Fisiopatología (Callaghan et al.).

Clasificación (fig. 15.50).

A. Neuropatías focales: mononeuritis, síndrome de atrapamiento (afecta nervio mediano).

B. Neuropatías difusas.

- Motoras proximales (amiotróficas).

C. Polineuropatías generalizadas simétricas:

Presentan una combinación de degeneración axonal (preferentemente distal) y desmielinización segmentaria. Las neuropatías simétricas son más frecuentes en pacientes diabéticos con mal control metabólico.

- Sensorial aguda.

- Polineuropatía distal sensoriomotora crónica.

- Polineuropatía sensitiva distal: es la forma más frecuente de polineuropatía diabética, que tiene cerca del 50% de los pacientes con DM. Existen formas agudas y crónicas. La forma crónica es de predominio sensitivo y autonómico.

- Polineuropatía neurovegetativa.

B. Polineuropatías asimétricas.

Son menos comunes, ocurren en ancianos y pueden aparecer antes en el curso de la enfermedad que las polineuropatías simétricas. Su patogenia es con frecuencia vascular.

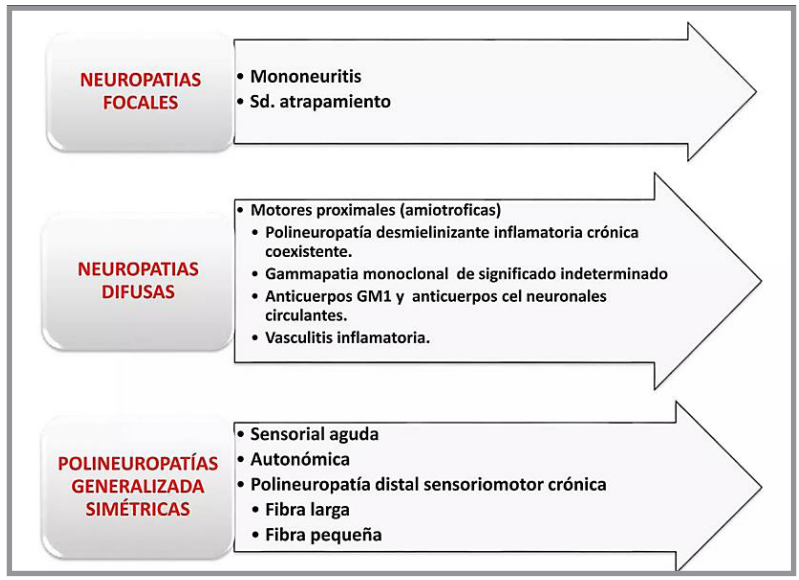


Fig. 15.50 Clasificación (Callaghan et al.).

La neuropatía distal simétrica es la presentación más frecuente de la neuropatía diabética (ND) **(fig. 15.51).**

- Simétrica.

- Focal.

- Multifocal.

- Dolorosa.

- Paralítica.

- Atáxica.

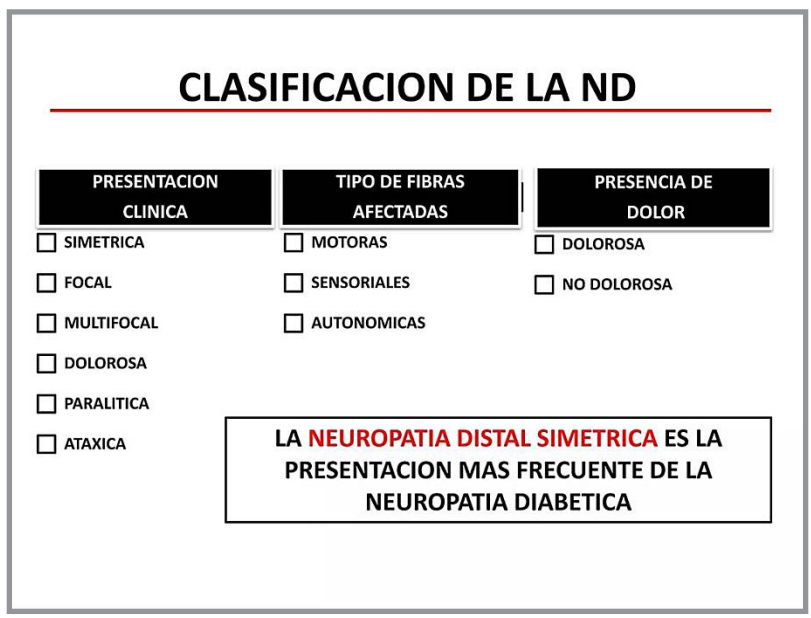


Fig. 15.51 Clasificación (Callaghan et al.).

- Mononeuritis (fig. 15.52):

- Etiología vascular.

- Inicio súbito.

- Un solo nervio.

- Nervios: craneales, cubital, mediano, peroneo, femoral.

- No progresa, se resuelve de modo espontáneo.

- Tratamiento: sintomático.

Atrapamiento (fig. 15.52):

- Un solo nervio expuesto a trauma.

- Inicio gradual.

- Nervios: mediano, cubital, peroneal medial, plantar lateral, femoral, femoral cutáneo.

- Progresivo.

- Tratamiento: descanso, corticoides, cirugía.

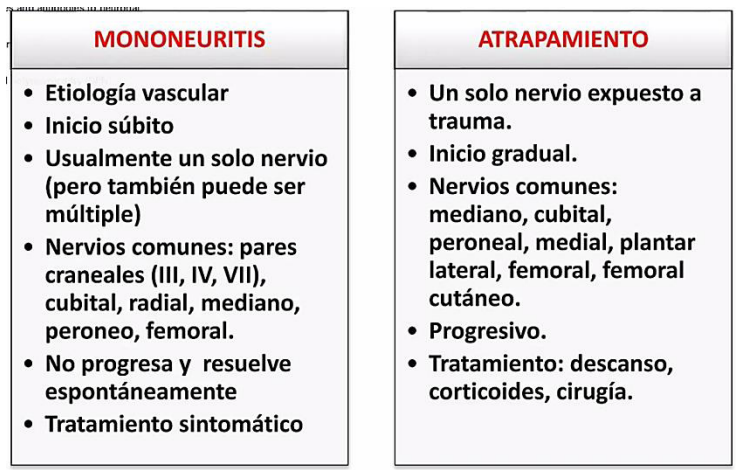


Fig. 15.52 Mononeuritis y atrapamiento (Vinik et al).

Clínica (figs. 15.53).

- Adormecimiento/hormigueo en extremidades.

- Dolor en extremidades.

- Desgaste de los músculos de pies o manos.

- Náuseas, vómitos.

- Mareos.

- Problemas de micción.

- Impotencia-sequedad vaginal.

- Debilidad en brazos-piernas.

- Pie caído.

- Debilidad en músculos faciales: ptosis, parálisis facial, dificultad para deglutir.

- Calambres.

- Saciedad incontrolable.

- Estreñimiento.

- Intolerancia al calor.

- Posibilidad de desarrollar túnel carpiano.

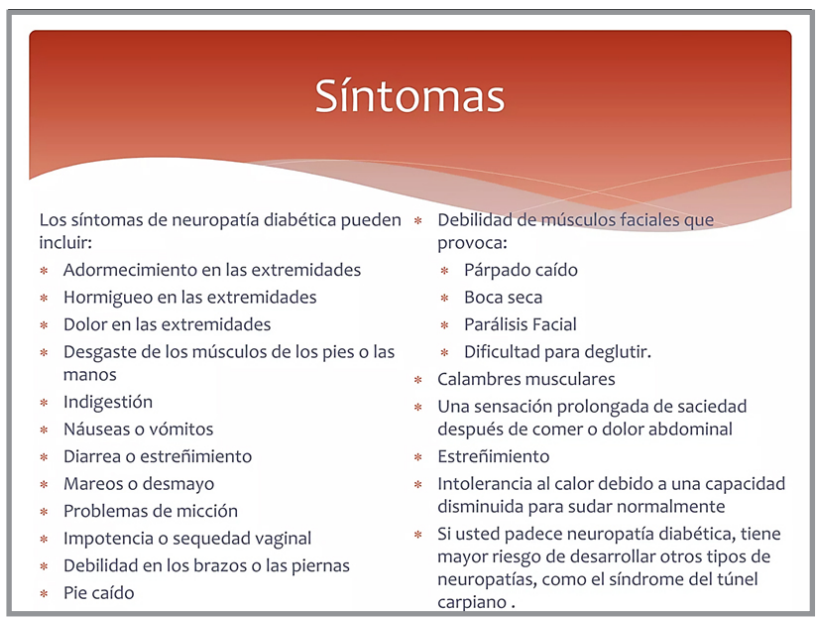


Fig. 15.53 Síntomas (slideshare).

Neuropatía diabética motora (fig. 15.54).

- No es frecuente.

- Debilidad muscular.

- Nervios: craneales (visión doble, cefaleas, hemiparesia facial) y de piernas (dificultar para ponerse de pie y caminar).

Fig. 15.54 Neuropatía diabética motora (slideshare).

Neuropatía diabética sensitiva (fig. 15.55).

Es la más frecuente de las ND. Presenta: dolor, pinchazos, hormigueo, calambres en piernas (ambas y simétricos). Causa de amputaciones. No se percibe frío, calor e incluso dolor. Se forman heridas y úlceras con infecciones.

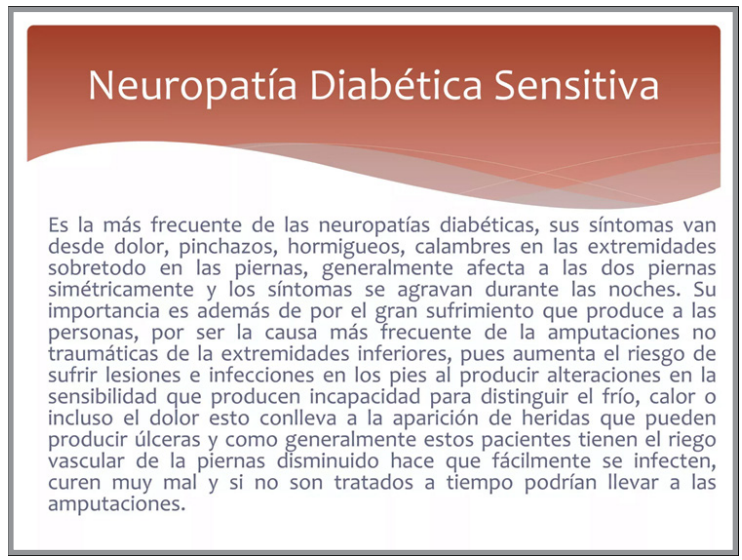


Fig. 15.55 Neuropatía diabética sensitiva (slideshare).

Neuropatía diabética autonómica (fig. 15.56).

- Cardiovascular: palidez, mareo, cansancio, desmayos.

- Gastrointestinal: estreñimiento, incontinencia fecal, diarrea, náuseas y vómitos.

- Génito-urinario: incontinencia urinaria, disfunción eréctil, eyaculación retrógrada, falta de lubricación, infecciones urinarias.

- Piel: alteraciones de sudor, sofocos.

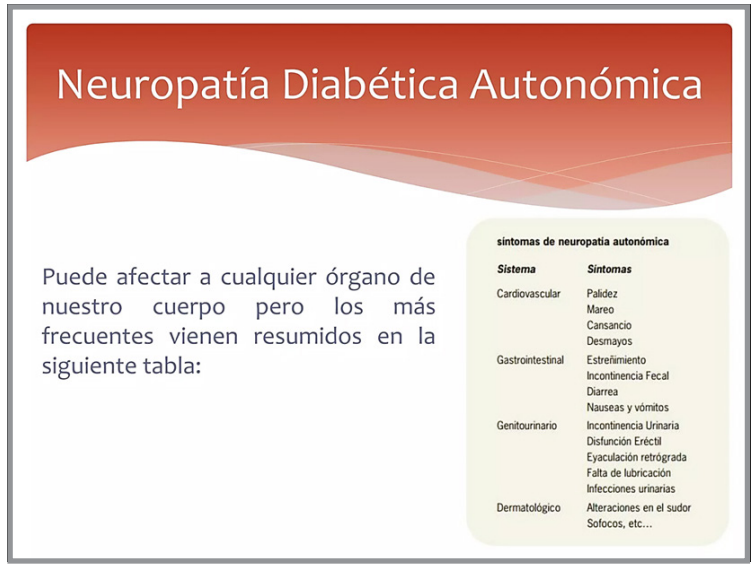


Fig. 15.56 Neuropatía diabética autonómica (slideshare).

Diagnóstico (fig. 15.57).

- Electromiografía.

- Biotensiometría.

Fig. 15.57 Diagnóstico: electromiografía (slideshare).

Tratamiento.

El tratamiento es poco satisfactorio.

- *Control metabólico.*

- *Tratamiento sintomático del dolor:* analgésicos habituales (poco efectivos), anti-comiciales para el dolor neuropático (pregabalina, gabapentina, carbamazepina).

- *ND sensitiva:* coadyuvantes (amitriptilina [tricíclico] o antidepresivos duales como duloxetina), antidepresivos, antiepilépticos, opiáceos, parches con anestésicos locales de aplicación tópica (lidocaína).

- *Neuropatías por atrapamiento: síndrome del túnel carpiano:* descompresión quirúrgica.

Fig. 15.58 Tratamiento (slideshare).

Fig. 15.59 Tratamiento ND sensitiva (slideshare).

Las neuropatías diabéticas son el tipo más común de neuropatías observadas en la práctica clínica. Estas neuropatías pueden variar desde asintomáticas hasta síntomas manifiestos causados por disfunción nerviosa motora, sensorial y autónoma. Estas neuropatías pueden afectar el SNP, los receptores del dolor, los sistemas cardiovascular, urogenital y gastrointestinal. Es fundamental conocer los diferentes tipos de neuropatías diabéticas, sus presentaciones, herramientas de diagnóstico y estrategias de manejo (Patel y col., 2021).

La neuropatía periférica diabética (NPD) se divide en neuropatía de fibras grandes y pequeñas (SFN). El daño a las fibras grandes se puede detectar mediante estudios de conducción nerviosa y a menudo resulta en una reducción significativa de la sensibilidad y pérdida de la sensación protectora, mientras que el daño a las fibras pequeñas es difícil de detectar de manera confiable y puede ser asintomático o estar asociado con insensibilidad a estímulos nocivos, o a menudo se manifiesta como dolor neuropático intratable. Se describen los avances recientes tanto en la detección, clasificación y tratamiento de la NPD como en el dolor neuropático que la acompaña. Se analizaron más de 300 estudios sobre métodos para detectar y clasificar la DPN y más de 80 ensayos controlados aleatorios para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. En los últimos años, se han puesto a disposición varios métodos con un enorme potencial para detectar y clasificar esta afección, incluidas las biopsias de piel y la microscopía confocal corneal, que en el futuro podrían representar criterios de valoración fiables. No se han aceptado medicamentos nuevos para tratar el dolor neuropático en personas con diabetes. Los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina y los anticonvulsivos siguen siendo el tratamiento de primera línea, mientras que se están desarrollando agentes dirigidos a la fisiopatología propuesta de la NPD (Roikjer y col., 2021).

15.8 Neuropatías en la infección por VIH.

La neuropatía periférica es muy frecuente en la infección por VIH. Puede aparecer en todas las fases de la infección, muchas veces en forma subclínica. Los patrones de afectación son diversos. Entre un 20-60% de los infectados por VIH presentan una **polineuropatía simétrica distal de predominio sensitivo** que afecta fibra fina o grande.

Referencias

- Doets AY et al. Avances en el manejo del síndrome de Guillain-Barré. Opinión actual Neurol 31(5):541-550, 2018.
- Doets AY et al. Tratamiento farmacológico distinto de corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis para el síndrome de Guillain-Barré. Revisión del sistema de base de datos Cochrane 1(1):CD008630, 2020.
- Expósito J et al. Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías autoinmunes: terapia actual. Medicina (B Aires) 82 Supl. 3:82-88, 2022.
- Pabón Meneses RM et al. Hallazgos clínicos y neurofisiológicos en pacientes con neuropatía hereditaria con tendencia a parálisis por presión y deleción del cromosoma 17p11.2. Neurology (Ed. Inglesa) 37(4):243-249, 2022.
- Patel K et al. Neuropatías diabéticas. Nervio muscular 63(1):22-30, 2021.

- Restrepo Jiménez P et al. La inmunoterapia de síndrome de Guillain-Barré. Opinión del experto Biol Ther 18(6):619-631, 2018.
- Roikjer J et al. Neuropatía periférica diabética: diagnóstico y tratamiento. Seguridad de medicamentos actuales 16(1):2-16, 2021.
- Shahrizaila N et al. Síndrome de Guillain-Barré. Lancet 397(10280):1214-1228, 2021.
- Sheikh MA et al. Complicaciones neurológicas no infecciosas del trasplante de células hematopoyéticas: una revisión sistemática. Hematol Oncol Terap Stem Cells 14(2):87-94, 2021.
- Willison H et al. Síndrome de Guillain-Barré. Lancet 388(10045):717-27, 2016.

CAPÍTULO 16

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS AUTOINMUNES

16.1 Miastenia gravis (MG) (Ver capítulo 13).

16.2 Esclerosis múltiple (EM).

En la EM es atacada la **vaina de mielina del SNC (fig. 16.1).** La EM se define como una enfermedad progresiva que cursa con la aparición de lesiones inflamatorias focales (placas) en la sustancia blanca cerebral, en las que lo más llamativo es la desmielinización, con preservación relativa de los axones en la fase precoz, aunque puede estar muy afectada en las fases finales.

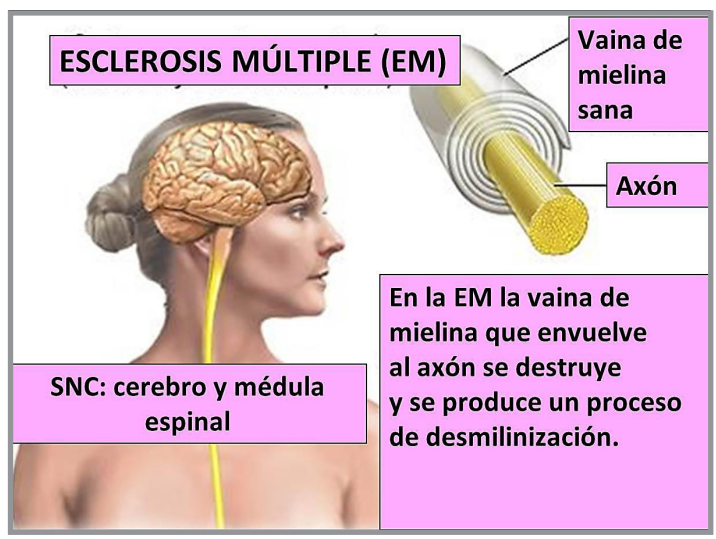


Fig. 16.1 Esclerosis múltiple (EM) (ADAM).

Se afecta el SNC y respeta el SNP: hay *desmielinización del cerebro y la médula espinal* **(fig. 16.2).**

Fig. 16.2 Generalidades de la EM (SlideShare).

- Tipos de EM (fig. 16.3).

a. EM remitente recurrente (EMRR).

b. EM secundaria progresiva (EMSP).

c. EM primaria progresiva (EMPP):

d. EM progresiva recurrente (EMPR).

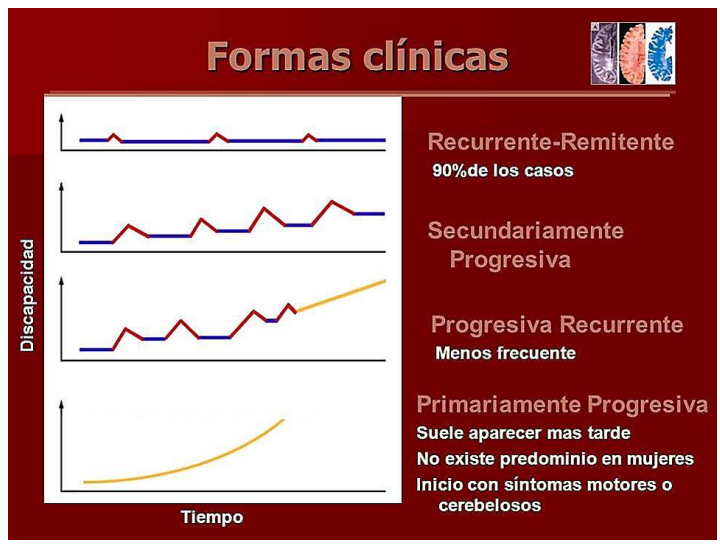


Fig. 16.3 Tipos de EM (SlideShare).

Epidemiología (fig. 16.4).

Hay predominio femenino 2:1. Máxima incidencia: 20-50 años. El número de personas con EM en el mundo se ha elevado. Se estima que incrementó a 3 millones: Prevalencia: 40-50 casos por 100.000 habitantes.

Se estableció una teoría según la cual se producen en poblaciones con antecedentes escandinavos (Inglaterra, Groenlandia, Islandia, Irlanda, EE.UU., Francia e incluso España, invasiones vikingas al norte de Galicia, estrecho de Gibraltar y Cataluña). Los estudios genéticos de ligamiento y asociación han localizado al determinante genético en el brazo corto 6 del CMH. Se asocia con el alelo DR2 y el haplotipo DRB119. Concluyendo, se piensa que en aquellos sujetos genéticamente predispuestos sobre los que incide cierto factor ambiental desconocido, se ponen en marcha una cascada de reacciones inmunes de tipo humoral que desencadenan el brote de EM (Carretero Ares y col., 2001).

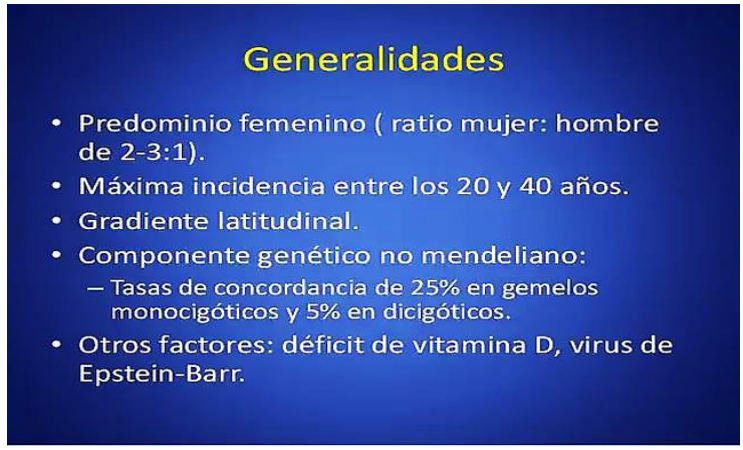


Fig. 16.4 Epidemiología de la EM (SlideShare).

Etiología.

La hipótesis más aceptada postula que la EM es el resultado de una determinada *predisposición genética* y de un *factor ambiental no conocido.* El locus HLA-II dentro del cromosoma 6p21.3 aumenta la suceptibilidad a padecer EM **(fig. 16.5)**.

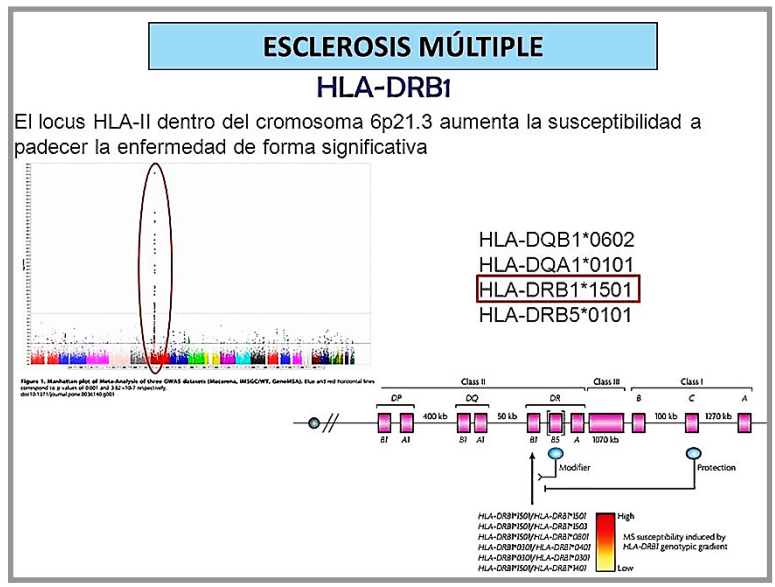


Fig. 16.5 HLA-DRB1 (SlideShare).

Los **LT autorreactivos,** tras un período de latencia (10 a 20 años), serían activados por un factor sistémico o local. Esto originaría una reacción autoinmune que desencadenaría la reacción de inflamación y desmielinización. No está clara la naturaleza de este factor aunque se considera que estarían implicadas *enfermedades virales y autoinmunes.* Los LT-CD4+ activados se adhieren a la superficie de las células endoteliales de los vasos del SNC y migran atravesando la barrera hemato-encefálica. Esto continúa con una amplificación de la respuesta inmune tras el reconocimiento de antígenos específicos en las células presentadoras de antígenos (CPA) que se acompaña de otros factores como autoanticuerpos o citoquinas. Los anticuerpos contra los antígenos que se encuentran en la sustancia blanca y *oligodendrocitos* pueden causar la desmielinización por inmunidad celular, bien por la activación del complemento inductor de citólisis o bien indirectamente por inmunidad humoral, induciendo la activación de macrófagos y células de la microglía (complejo trimolecular formado por: receptores de LT, antígenos y receptores de la molécula HLA clase II, con producción de citoquinas (TNF) y el INTɣ que generarían reacciones de nitrooxigenación produciendo aminoácidos, componentes del complemento o enzimas proteolíticas y lipolíticas. Otros factores también implicados en la toxicidad de los *oligodendrocitos* serían productos solubles como la perforina, la interacción del antígeno Fas con su ligando, la interacción de CD8+ con el CMH, la infección viral persistente (ej.: herpes virus tipo 6).Este modelo basado en la inmunidad celular es el que se acepta, aunque pueden existir otros mecanismos patogénicos:

- Patrón I-Ia: condicionaría una desmielinización mediada por anticuerpos.

- Patrón II o *dying-back:* apoptosis de los oligodendrocitos.

- Patrón III: es la pérdida progresiva de oligodendrocitos unida a desmielinización.

- Patrón IV: con destrucción de los precursores de los oligodendrocitos.

- Patrón V: destrucción de la mielina con preservación de los oligodendrocitos (Carretero Ares y col., 2001).

La etiología es el resultado de una interacción entre **factores genéticos y ambientales.** La **respuesta inmune desregulada** produce inflamación y degeneración neuronal/axonal. La neuroinflamación se desencadena cuando los leucocitos periféricos migran al SNC y liberan citoquinas (IL-1 y 6) y factor de necrosis tumoral (TNF). El sistema inmune innato juega un papel importante en la aparición y progresión de la enfermedad al identificar patrones moleculares asociados a patógenos que modulan las funciones efectoras y reguladoras de las células donde se expresan, para dirigir la respuesta inmune específica. Los **LT-CD4+ activados** se adhieren a la superficie de las células endoteliales de los vasos del SNC y migran atravesando la barrera hematoencefálica, lo que permite la migración de leucocitos al SNC y la cascada inflamatoria (Cuevas-García y col., 2018).

Los *LT autorreactivos* están presentes en la sangre tanto de pacientes con EM como de individuos sanos, existen otros mecanismos reguladores para evitar que causen trastornos inmunitarios. La supresión activa por parte de las células T reguladoras (Treg) juega un papel clave en el control de los LT autorreactivos con antígenos y la inducción de tolerancia periférica (Costantino y col., 2008).

Los *astrocitos* juegan un papel crucial en la patogénesis de la EM porque expresan receptores tipo toll (TLR) y complejos principales de histocompatibilidad (MHC) de clase I y II. Además,

los astrocitos participan en la regulación de la barrera hematoencefálica y en la modulación de la actividad de los LT y en la producción de citoquinas (Guerrero-García, 2020).

Fisiopatología.

Se desconoce la secuencia de acontecimientos que provocan el daño de la sustancia blanca, aunque se especula que son varios los factores que la provocan. En las primeras fases se produce una *disminución de la densidad y apertura de los canales de Na+ internodales,* lo que conduce a que en la inflamación provocada por el edema resultante se liberen productos inmunes de la célula: citoquinas, productos de adhesión y óxido nitroso (NO) que enlentecen la conducción del impulso nervioso a través de los axones, lo que da lugar a la desmielinización. La recuperación de las funciones cerebrales se hace al principio por la resolución del edema, los cambios del pH y la disminución de la inflamación, mientras que a largo plazo por la recuperación de los canales de Na+. Las nuevas placas de mielina que se producen no son iguales a las originales en cuanto a su estructura, con internodos más cortos y mielina más fina, lo que origina las secuelas de la enfermedad (Carretero Ares y col., 2001).

Clínica.

- **Síntomas iniciales:** sensitivos, debilidad, agudeza visual, ataxia, diplopía, vértigo **(fig. 16.5).**

- **Síntomas en el curso de la EM:** debilidad, sensitivos, ataxia, miccionales, fatiga, calambres, diplopía, agudeza visual, disartria, vértigo, cefalea **(fig. 16.6).**

Fig. 16.6 Síntomas iniciales de la EM (SlideShare).

Fig. 16.7 Síntomas en el curso de la EM (SlideShare).

No existe un patrón clínico de presentación. La característica clínica que mejor la define es la variabilidad, al depender de la localización de las lesiones desmielinizantes. Así, es frecuente la aparición de parestesias, debilidad, diplopía, alteraciones de la visión, nistagmos, disartria, ataxia, alteraciones de la sensibilidad profunda, disfunción vesical, alteraciones emocionales y deterioro cognitivo.

Síntomas y signos de inicio en la enfermedad.

- *Alteración de la sensibilidad* (40-45%). Consiste en parestesias de uno o más miembros debidos a la alteración del haz espinotalámico. En la exploración existen diversas combinaciones, como la hipoestesia táctil, térmica o dolorosa o disminución de la sensibilidad profunda, como la aparición de Romberg +.

- *Alteración motora* (40%). Aparece por la pérdida de fuerza en 1 o más miembros, especialmente los inferiores, produciendo una marcha en la que apenas se elevan las piernas, como de arrastre.

- *Otras:* Paresias o parálisis francas, hiperreflexias osteotendinosas, Babinsky bilateral.

- *Disfunción del tronco cerebral:* disartria, disfagia, parálisis facial nuclear o vértigo. Es bastante típica la aparición de un nistagmo horizontal, vertical o rotatorio que puede ser un signo casi patognomónico de EM en jóvenes.

- *Alteraciones visuales* son por afectación del nervio o el quiasma; es frecuente la existencia de un escotoma central con una disminución de la agudeza visual. El fondo de ojo puede ser normal (neuritis retrobulbar), o presentar edema de papila o el signo de Marcus-Gunn.

- *Disartria, incoordinación motora (inestabilidad de la marcha), temblor intencional, dismetría, ataxia de los miembros,* como la manifestada por la aparición de una maniobra de Romberg positiva, alteración de los esfínteres o deterioro mental.

Síntomas y signos en el curso de la enfermedad.

- *Alteraciones motoras* (90-95%).

- *Alteraciones sensitivas* (77%).

- *Alteraciones cerebelosas* (75%).

- *Alteraciones del tronco cerebral*: control de esfínteres, mentales y visuales.

- *Otras: fatiga* exacerbada por el aumento de temperatura; *atrofia muscular; dolor*, *convulsiones; disestesias* que pueden remedar sensaciones eléctricas (signo de *L´hermitte*): una sensación de calambre eléctrico que desciende por la espalda a los miembros inferiores al flexionar el cuello; *trastornos cognitivos* (40-70%), con mayor afectación de la memoria reciente, de la función verbal, el razonamiento conceptual, con alteraciones del lenguaje y alteraciones de la percepción visual; *trastornos afectivos*, como la depresión, cualquier tipo de *epilepsia*; síntomas *paroxísticos* (p.ej. la neuralgia del trigémino); *narcolepsia*; movimientos anormales *coreo-atetósicos; alteraciones de los esfínteres*, con pérdida de pequeños volúmenes de orina (70%) (Carretero Ares y col., 2001).

Diagnóstico.

Clínica, histopatología, RM, estudio del LCR, potenciales evocados (PEV) **(figs. 16.8 a 16.10).**

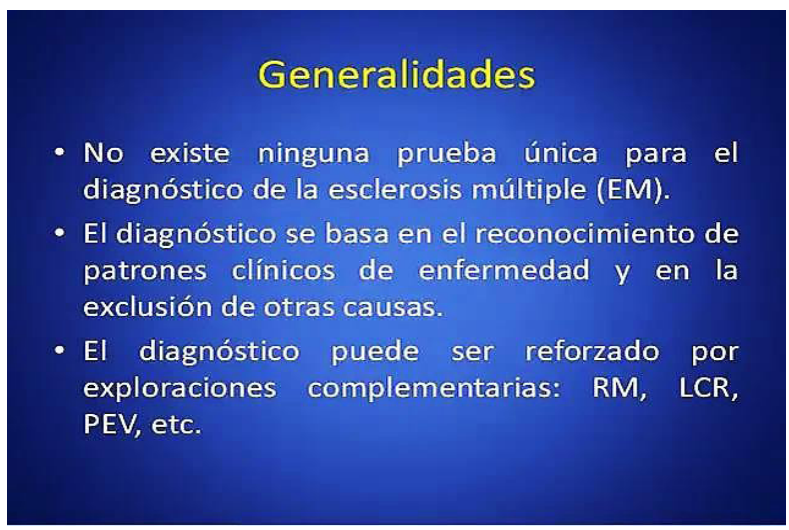


Fig. 16.8 Diagnóstico de la EM (SlideShare).

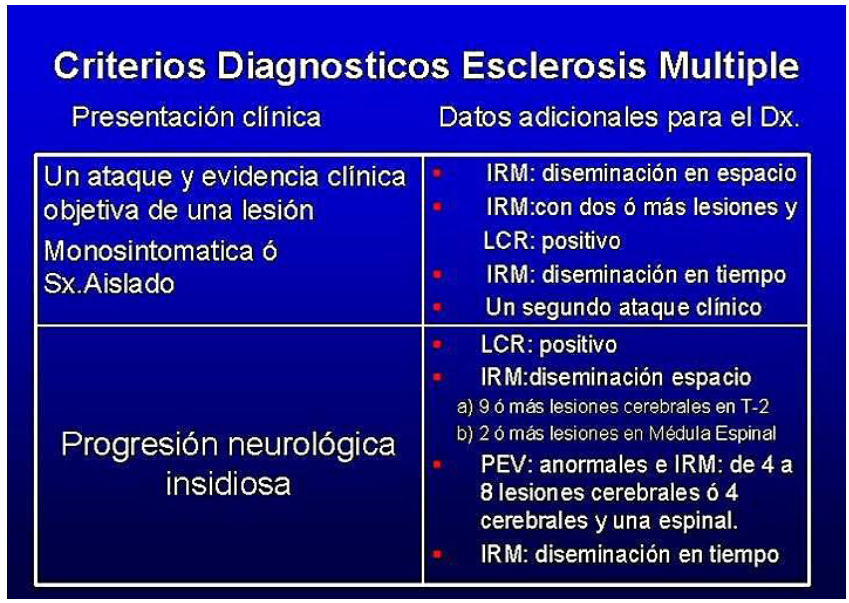


Fig. 16.9 Criterios diagnósticos de la EM (SlideToDoc).

- Histopatología.

Las lesiones suelen ser múltiples y están distribuidas por todo el SNC, con distribución perivenular, periventricular y subpial. Las placas de desmielinización son de dos tipos dependiendo de la actividad de la enfermedad: agudas y crónicas. En las primeras hay inflamación. En las segundas, hay desmielinización con degeneración axonal y gliosis. Las placas desmielinizadas se caracterizan por una pérdida de mielina, con axones relativamente preservados y cicatrices en los astrocitos. Se ubican en: nervios ópticos, sustancia blanca periventricular del cerebro, cerebelo y médula espinal. Son redondeadas u ovales, aunque a menudo presentan formas alargadas (dedos de Dawson). Se componen de linfocitos y macrófagos. La identificación de los productos de degradación de la mielina en macrófagos es el método de mayor fiabilidad para identificar lesiones activas (Carretero Ares y col., 2001).

- **RM craneal:** detecta lesiones hasta en un 95% y la cérvico-medular hasta en un 75% de los casos. Es la prueba más sensible. Sirve para determinar la extensión de las lesiones y diferenciar la naturaleza aguda (lesiones hipointensas en T1, un tipo de proyección con gadolinio) o crónica (lesiones hiperintensas en T2).

Por las características de la sustancia blanca, se trata de la prueba más fiable para el diagnóstico. Es una técnica que informa acerca de la histopatología, puesto que el paso del contraste a través de la barrera hematoncefálica significa que está permeable y que se está produciendo inflamación **(fig. 16.10).**

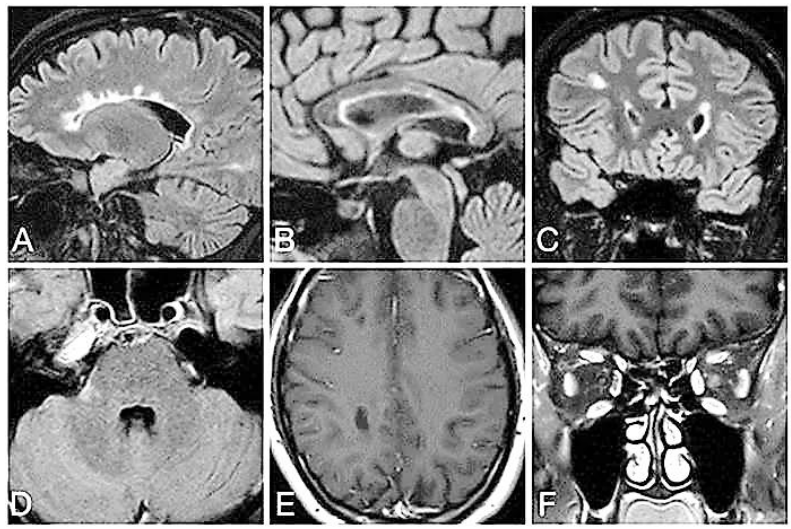


Fig. 16.10 RM de la EM (Scielo).

Compromiso típico por EM (RM). FLAIR sagital (a-b), coronal (c) y axial (d) donde se demuestran lesiones hipertensas periventriculares (a), de la interfase calloso septal (b), yuxtacortical (c) y pontina excéntrica (d). T1 con contraste axial (e) donde se evidencia realce en anillo abierto típico de lesión desmielinizante. T1 con saturación grasa post contraste coronal (f) donde se observa realce inflamatorio del nervio óptico izquierdo.

- **Laboratorio: estudio del LCR:** macroscópicamente es normal en la EM. Sin embargo, al análisis microscópico se puede objetivar una elevación relativa de las inmunoglobulinas, sobre todo de la IgG (se considera normal cifras de 3-5 mg/100 ml). El índice **IgG** en condiciones normales es inferior a 0,66. Además, pueden aparecer **bandas oligoclonales (BOC),** detectadas por gel de policramida, que se pueden observar hasta en un 95% de los pacientes, aunque pueden existir falsos positivos asociados a infecciones virales, síndrome de Guillain-Barré u otras. Los hallazgos más característicos son, por orden de frecuencia: la aparición de índice IgG elevado y la presencia de BOC en un 90% de los casos, la elevación de la IgG (80%), un discreto aumento de IgG (70%) y una elevación moderada de las células y proteínas tubulares (40%).

- **Potenciales evocados (PEV):** son registros de potenciales eléctricos que se generan en el SNC tras la estimulación de un órgano sensitivo/sensorial periférico. Los más utilizados son los visuales (PEV), con una sensibilidad de hasta un 95%, los somato-sensoriales (PESS) con una sensibilidad del 75% y por último los menos sensibles son los auditivos del tronco (PET).

- **Escalas para valorar el grado de severidad de la EM.**

1. Escala de Disfunción Neurológica (EDSS): permite el seguimiento y el control de la enfermedad, así como la posibilidad de valorar en qué momento pasa a la forma progresiva. Sirve para calcular *el índice de progresión* de la enfermedad, que se obtiene dividiendo la puntuación obtenida en la escala EDSS entre la duración en años del paciente, obteniéndose un índice cuya media está en torno a 0,40-0,50 puntos/año. Se basa en una puntuación cuantitativa de 0 (normal) a 10 (fallecido) con intervalos de 0,50 de los llamados nueve sistemas funcionales.

2. Escala de Incapacidad (ISS): sirve para valorar la habilidad del paciente en la realización de actividades y funciones neurológicas midiendo 16 ítems: subir escaleras, marcha, transferencia,

función del esfínter anal, función del esfínter vesical, capacidad para bañarse solo, capacidad para vestirse, realizar aseo personal, alimentarse, visión, lenguaje, audición, estado anímico, memoria, fatiga, función sexual. Se puntúa desde 0 (normal) a 4 (pérdida de la función). Presenta el inconveniente de ser una escala que se puntúa de forma muy subjetiva (Carretero Ares y col., 2001).

Tratamiento (fig. 16.11).

- **Brotes:** glucocorticoides en altas dosis.

- **Tratamiento modificador de la enfermedad:** interferón β, acetato de glatirámero, mitoxantrona, natalizumab.

Fig. 16.11 Tratamiento de la EM (SlideShare).

El tratamiento de la EM debe ser multidisciplinario. Equipo: neurólogo, oftalmólogo, trabajador social, médico de familia, organizaciones de afectados y familiares de EM, que apoyan actividades formativas y especialmente de contacto. También debe existir acceso psicólogos y psiquiatras, ya que la depresión es bastante frecuente y la tasa de suicidios es relativamente alta, así como personal de rehabilitación/fisioterapia.

Tratamiento con base inmunológica.

1. Tratamiento de la fase aguda. Se basa en la administración de 1 g de **6-metilprednisolona** IV durante un período de 5 días seguido posteriormente de una pauta descendente oral que puede oscilar entre 15-30 días de **prednisolona,** a razón de 1 mg/kg/día. Se calcula que un 40% de estos pacientes no responde adecuadamente a la corticoterapia, por lo que en casos de resistencia se pueden aplicar IgG IV y plasmaféresis

2. Tratamiento para prevenir la progresión de la enfermedad. Existe una amplia variedad de medicamentos que provocan una *inhibición inespecífica del sistema inmune:*

- **Inmunosupresores:** azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, FK506, el metotrexato, mitoxantoína, deoxispergualina, anticuerpos monoclonales, sulfasalazina o incluso la irradiación linfoide.

- **Inmunomoduladores:** linomida, inmunoglobulinas iV o plasmaféresis en casos de resistencias.

3. Esquema de actuación en los pacientes con EM.

- Estrategias terapéuticas dirigidas *contra el complejo trimolecular* con el fin de provocar una desensibilización.

- Estrategias basadas en el antígeno-copolímero I, por medio de la proteína básica de mielina.

- Estrategias basadas en el receptor del lT; empleo de anticuerpos contra el receptor del LT. - Estrategias basadas en el CMH II.

- Administración de clones de células T autólogas mediante irradiación, que induce la retirada de LT activados.

4. Modificación del sistema de citoquinas.

- **Interferón (1-a/1-b):** constituye el tratamiento más utilizado con el fin de reducir la progresión de la enfermedad. Su mecanismo de acción no está claro, aunque se postula que reduciría la proliferación de LT y la producción de TNF, incrementando la producción de IL 10 y reduciendo el paso de hematíes a través de la barrera hematoencefálica con lo cual tendría una función *antiproliferativa e inmunomoduladora.*

- Otros tratamientos: imurel, interleuquinas 4 y 10, TGFb, y el acetato de glatiramo.

- Descenso de citoquinas postinflamatorias:

- Anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral a y linfotoxina b.

- Receptor soluble de la linfotoxina a.

- Inhibición de la migración a través de la barrera: por un bloqueo de las moléculas de adhesión mediante los anticuerpos ICAM-1, VCAM-1, VLA-4 o por un bloqueo de las citoquinas.

- Inactivación de mediadores de la inflamación: por medio de la inhibición de metaloproteasas.

- Por medio de la promoción de la remielinización: factor de crecimiento I *insulin-like*, o bien trasplantando oligodendrocitos que formarían nueva mielina (Carretero Ares y col., 2001).

5. Rehabilitación: se hicieron ensayos controlados cuyo propósito fue la rehabilitación mediante el uso de tecnología asistencial, entrenamiento de habilidades, rehabilitación vestibular, modificación de conducta, educación terapéutica o intervenciones específicas de terapia ocupacional (Madroñero y Cuesta-García, 2021).

Se comunicaron recomendaciones en consenso considerando los tratamientos de la EM que fueron aplicados los últimos 20 años y enfocadas al diagnóstico, pronóstico de la enfermedad, tratamiento a medida, identificación de fallas de tratamiento y proceso de fármaco-vigilancia (Cristiano y col., 2020).

Se recomendaron dosis altas de **metilprednisolona** IV para tratar las recaídas en pacientes

con EM, pero pueden ser inconvenientes y costosas. Se evaluó si la administración oral de dosis altas de metilprednisolona no era inferior a la administración IV. Se realizó un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado y de no inferioridad en 13 centros de esclerosis múltiple en Francia. Se inscribieron pacientes de 18 a 55 años con EM remitente-recurrente que informaron una recaída en los 15 días anteriores que causó un aumento de al menos un punto en una o más puntuaciones en la Escala del Sistema Funcional de Kurtzke. Se examinaron 200 pacientes. Se asignaron aleatoriamente a 100 pacientes a metilprednisolona oral y a 99 pacientes a metilprednisolona IV con un tiempo medio desde el inicio de la recaída hasta el tratamiento de 7,0 días y 7,4 días respectivamente. En la población por protocolo, 81% de pacientes en el grupo oral y 80% de pacientes en el grupo IV alcanzaron el criterio de valoración principal. Las tasas de eventos adversos fueron similares, pero el insomnio se informó con mayor frecuencia en el grupo oral (77%) que en el grupo IV (64 %). La administración oral de **metilprednisolona** en dosis altas durante 3 días no fue inferior a la administración IV para mejorar las puntuaciones de discapacidad 1 mes después del tratamiento y tuvo un perfil de seguridad similar. Este hallazgo podría tener implicaciones para el acceso al tratamiento, la comodidad del paciente y el costo (Le Page y col., 2015).

Existe evidencia sobre las posibles aplicaciones terapéuticas de la *estimulación magnética transcraneal (EMT)* en la EM. Los pulsos electromagnéticos excitadores aplicados al hemisferio cerebral afectado nos permiten optimizar la actividad cerebral funcional, incluida la transmisión de impulsos nerviosos a través de la vía corticoespinal desmielinizada. Varios estudios han demostrado mejoras estadísticamente significativas en la espasticidad, la fatiga, la disfunción del tracto urinario inferior, la destreza manual, la marcha y los déficits cognitivos relacionados con la memoria en pacientes con EM. Sin embargo, no se ha definido el nivel exacto de evidencia ya que los resultados no se han replicado en un número suficiente de estudios controlados. Se necesitan más ensayos clínicos bien diseñados, aleatorizados y controlados que involucren a un mayor número de pacientes para alcanzar un mayor nivel de evidencia con el fin de recomendar el uso apropiado de EMT en pacientes con EM (León Ruiz y col., 2022).

La respuesta al **fingolimod** en pacientes con EM se asocia con una regulación transcriptómica diferencial. El **fingolimod** es un análogo inmunomodulador de la esfingosina-1-fosfato (S1P) aprobado para el tratamiento de la EM remitente recurrente (EMRR). Se utilizó la secuenciación de ARN para estudiar los cambios transcriptómicos inducidos por fingolimod en células mononucleares de sangre periférica de pacientes tratados con EM y su asociación con la respuesta clínica. Se obtuvieron muestras de 10 pacientes con EMRR (5 respondieron y 5 no respondieron) al inicio y a los 12 meses de tratamiento. **Fingolimod** ejerció un gran impacto a nivel transcripcional, identificando 7155 genes expresados diferencialmente (DEG) en comparación con el valor inicial que afectó la regulación de numerosas vías de señalización. Estos DEG estaban relacionados con el sistema inmune, incluidos genes asociados con el metabolismo de S1P, citoquinas, tráfico de linfocitos, factores de transcripción maestros de las funciones de los linfocitos y la vía NF-kB. Los pacientes que respondieron y los que no respondieron exhibieron una regulación transcriptómica diferencial durante el tratamiento, y los que respondieron presentaron un mayor número de DEG (6405) en comparación con los que no respondieron (2653). Las vías de señalización S1P, NF-kB y TCR se modularon diferencialmente en pacientes respondedores y no respondedores. Estas diferencias transcriptómicas ofrecen el potencial de ser explotadas como biomarcadores de una respuesta clínica (Sánchez Sanz y col., 2024).

Se estudiaron patrones de tratamiento y persistencia de las terapias modificadoras de la EM y sus factores asociados. Se realizó un estudio observacional retrospectivo incluyendo 701 pacien-

tes con EM confirmada. La edad media fue de 44,3 años y el 67,9% eran mujeres. La duración media de la enfermedad fue de 11,3 años y el 84,5% tenía EM recurrente al inicio. El tratamiento se inició en 659 (94%) de los pacientes después de una media de 3 años después de la aparición de los síntomas de EM. Entre ellos, el 39,5% mantuvo su DMT inicial, el 29,9% experimentó un solo cambio de DMT, mientras que el 18,7% pasó por dos y el 11,9% tuvo tres o más cambios de DMT hasta el seguimiento final. Las principales razones para cambiar el TME fueron la actividad de la EM (recaídas, 56,7%; actividad de la RM, 18,6%), seguida de eventos adversos no graves (15,3%) y discapacidad (11,1%). La edad más temprana al inicio de la EM, la atención en nuestro centro y el estado de la aseguradora fueron los principales determinantes del cambio de tratamiento. El análisis de la red mostró que los **interferones y fingolimod** fueron los DMT más influyentes. La mayoría de los pacientes cambian de medicamento, debido a la actividad de la enfermedad y en asociación con la edad y el estatus asegurador (Cárdenas Robledo y col., 2024).

Se evaluó el impacto clínico de **rituximab** en pacientes con EM remitente-recurrente (EMRR) recién diagnosticada y durante un período de 24 meses. Se analizaron variables clínicas pre y postratamiento. Se hizo una comparación entre pacientes sin tratamiento previo y sin tratamiento previo. Se incluyeron 28 con EMRR. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 30,7 años y 22 pacientes no habían recibido tratamiento previo (78,5 %). Después de 24 meses, hubo una reducción media de 1,8 puntos en la escala EDSS y una disminución en el número de lesiones activas en la RM. Se pudo establecer una diferencia significativa en ambas variables. Sin embargo, el modelo de regresión logística no mostró relación entre las variables para alcanzar los criterios NEDA-3. No se observaron eventos adversos graves. En conclusión, el tratamiento con **rituximab r**esultó en una mejoría clínica y radiológica significativa en pacientes EMRR, con tratamiento (Castro Macías y col., 2023).

Se evaluó la **teriflunomida** oral en el tratamiento de formas recurrentes de EM. Se trata de una terapia inmunomoduladora oral que se administra una vez al día. En esta revisión, se explora la evidencia más reciente relacionada con el mecanismo de acción propuesto de teriflunomida en la EM, incluidos nuevos conocimientos proporcionados por el estudio Teri-DYNAMIC recientemente completado. Se destacan los datos clínicos y de RM clave de las extensiones a largo plazo completadas de los estudios de fase II y III (TEMSO, TOWER y TOPIC), y el perfil de seguridad a largo plazo. Aunque los ensayos clínicos aleatorios representan el nivel más alto de evidencia para respaldar el uso de intervenciones terapéuticas, también es importante comprender el desempeño de un tratamiento particular en el entorno del mundo real. En este sentido, los resultados del estudio mundial de fase IV Teri-PRO, recientemente finalizado, son de particular interés y proporcionan más información sobre los beneficios del tratamiento con **teriflunomida.** En conjunto, los datos presentados en esta revisión demuestran un perfil beneficio-riesgo favorable para la **teriflunomida,** lo que respalda su uso a largo plazo para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de EM (Miller, 2017).

16.3 ELA (Ver capítulo 11).

Referencias

EM

- Cárdenas Robledo S et al. Patrones de tratamiento y persistencia de las terapias modificadoras de la enfermedad para la esclerosis múltiple y sus factores asociados. BMC Neurol 24(1):108, 2024.
- Carretero Ares JL et al. Neurología y Medicina Interna. Actualización: esclerosis múltiple. MEDIFAM 11:516-529, 2001.
- Castro Macías JI et al. Rituximab en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Experiencia de un hospital de tercer nivel de atención en México. Gac Med Mex 159(3):180-184, 2023.
- Chaundry BZ ET AL. Moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Neuroterapéutica 14(4):859-73, 2017.
- Costantino CM et al. Multiple sclerosis and regulatory T cells. J Clin Immunol 28:697-706, 2008.
- Cristiano E et al. Recomendaciones de consenso sobre el manejo de pacientes con esclerosis múltiple en Argentina. J Neurol Sci 409: 116609, 2020.
- Cuevas-García CF et al. Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple. Gac Med Mex 154 (5): 588-597, 2018.
- Guerrero-García JJ. El papel de los astrocitos en la patogenia de la esclerosis múltiple**.** Neurologia 35 (6): 400-408, 2020.
- León Ruiz M et al. Evidencia actual sobre las posibles aplicaciones terapéuticas de la estimulación magnética transcraneal en la esclerosis múltiple: una revisión sistemática de la literatura. Neurology (Ed. Inglesa) 37(3):199-215, 2022.
- Le Page E et al. Metilprednisolona en dosis altas orales versus intravenosas para el tratamiento de recaídas en pacientes con esclerosis múltiple: un ensayo aleatorizado, controlado, doble ciego y de no inferioridad. Lancet 386(9997):974-81, 2015.
- Madroñero-Miguel B, Cuesta-García C. Efectos de la rehabilitación sobre la fatiga, la discapacidad y la calidad de vida en personas con esclerosis múltiple: una revisión sistemática. Rehabilitacion (Madr) 55(1):38-48, 2021.
- Miller A. Teriflunomida oral en el tratamiento de formas recurrentes de esclerosis múltiple: evidencia clínica y experiencia a largo plazo. Trastorno neurológico avanzado 10(12):381-396, 2017.
- Sánchez Sanz A et al. La respuesta al **fingolimod** en pacientes con esclerosis múltiple se asocia con una regulación transcriptómica diferencial. Int J Mol Scien 25(3):1372, 2024.
- Tramacere I et al. Inmunomoduladores e inmunosupresores para la esclerosis múltiple remitente-recurrente: un metaanálisis en red. Revisión del sistema de base de datos Cochrane: CD011381.

CAPÍTULO 17

DISTROFIAS MUSCULARES

17.1 Distrofias musculares: concepto.

Grupo de trastornos hereditarios que producen debilidad muscular y pérdida de tejido muscular. Hay progresivo deterioro de las fibras musculares debido a la falta de una proteína: la *distrofina* (proteína codificada en Xp21, necesaria para la contracción muscular). Afectan a varones, siendo las mujeres portadoras-transmisoras, pudiendo manifestarse en ocasiones como portadoras oligosintomáticas, que requieren seguimiento por problemas cardiovasculares.

FORMA DE DISTROFIA	HERENCIA
DUCHENNE	LIGADO A CROMOSOMA (X)
BECKER	
EMERY-DREIFUSS	
DE CINTURAS DESDE 2A HASTA 2J	AUTOSOMICA RECESIVA
CONGENITA	
DISTAL	
FACIOESCAPULOHUMERAL	AUTOSOMICA DOMINANTE
DE CINTURA DESDE 1A HASTA 1E	
EMERY-DREIFUSS	
OCULOFARINGEA	
MIOTONICO TIPO 1	
MIOTONICO TIPO 2	
DISTAL	

Fig. 17.1 Clasificación de las distrofias musculares (slideplayer).

A. Ligadas al cromosoma X:

- Duchenne.

- Becker.

- Emery-Dreyfuss.

B. Autosómicas recesivas:

- De cinturas desde 2A hasta 2J.

- Congénita.

- Distal.

C. Autosómicas dominantes.

- Fascio-escapulo-humeral.

- De cinturas desde 1A hasta 1E.

- Emery-Dreyfuss.

- Oculo-faríngea.

- Miotónica tipo 1.

- Miotónica tipo 2.

- Distal.

Patogenia.

El *complejo distrofina-glucoproteínas* forma un puente estructural entre la lámina basal externa y la interna del citoesqueleto. Cuando no existe distrofina se produce un defecto en la membrana por el que el músculo resulta susceptible a rupturas en la contracción.

17.2 Distrofia muscular de Duchenne (DMD) o distrofia muscular de la niñez o distrofia muscular pseudohipertrófica.

Es un trastorno hereditario degenerativo que afecta al tejido muscular. En un inicio produce disminución de la fuerza muscular en los miembros inferiores y pelvis. Luego se extiende a todo el cuerpo.

Genética (fig. 17.2).

El gen de la distrofina se localiza en el cromosoma Xp21 y codifica para las 8 isoformas de distrofina. Tiene un tamaño de 2,4 MB y posee 79 exones y 9 promotores. La mayor parte de las mutaciones (65%) son deleciones intragénicas.

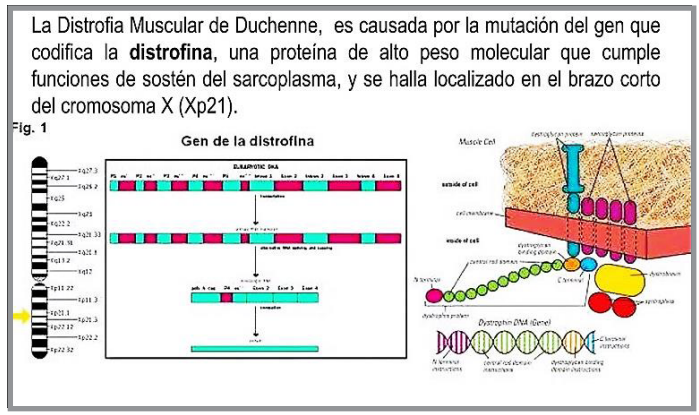


Fig. 17.2 Genética de DMD (slideshare).

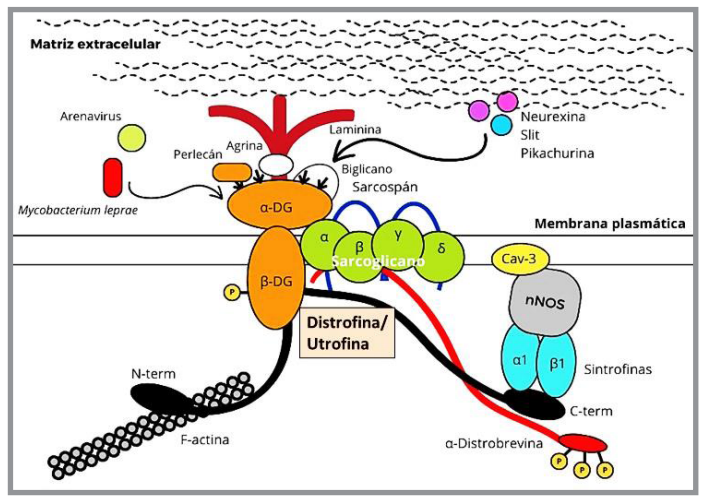


Fig. 17.3 Distrofina (slideshare).

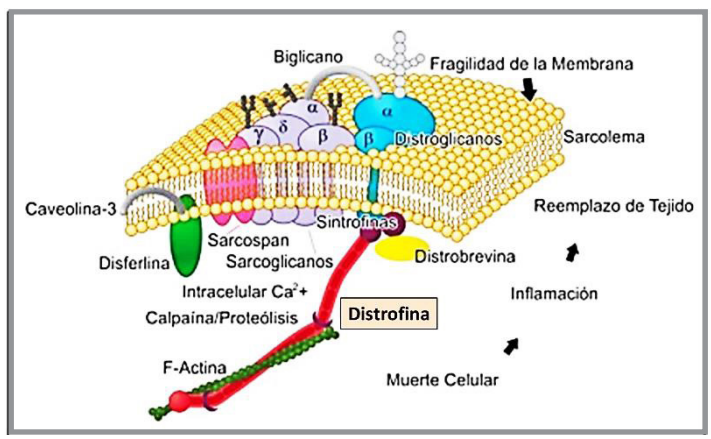


Fig. 17.4 Distrofina slideshare).

Clínica.

La clínica comienza a los 3-5 años, con trastornos en la marcha y debilidad progresiva de la musculatura proximal de los miembros y flexora del cuello, estando los miembros inferiores más gravemente afectados que los superiores. Es característica la pseudohipertrofia de pantorrillas, debida al reemplazamiento del músculo por grasa y tejido conjuntivo. Si el paciente intenta levantarse desde el suelo, desarrolla la maniobra de Gowers (trepa sobre sí mismo para levantarse). Se asocia escoliosis progresiva junto con retracciones articulares. Hacia los 12 años la mayoría de los pacientes utiliza silla de ruedas. Suelen fallecer en la segunda década por infecciones pulmonares intercurrentes. La causa cardíaca de muerte es poco común, a pesar de la existencia de miocardiopatía en casi todos los casos.

- Fatiga.

- Problemas de aprendizaje.

- Debilidad muscular: comienza en piernas y pelvis y se extiende.

- Dificultad en habilidades motoras.

- Caídas frecuentes.

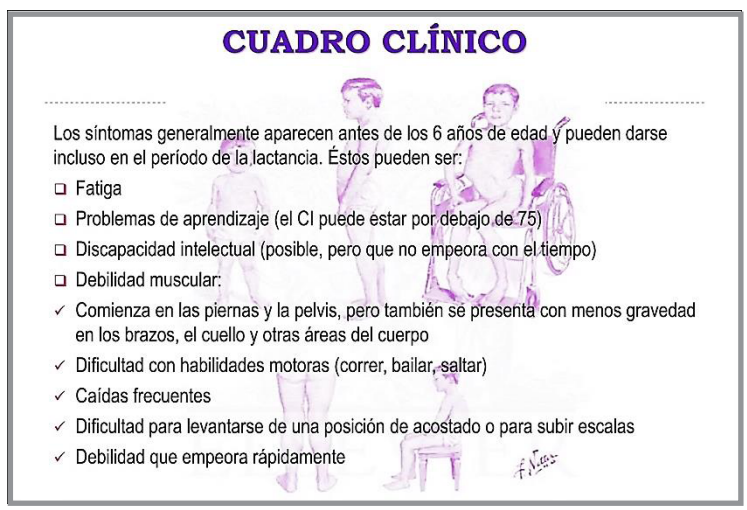


Fig. 17.5 Cuadro clínico (slideshare).

Diagnóstico (fig. 17.6).

- *Coeficiente intelectual:* bajo (30%).

- *CPK:* aumentada: 3.000 UI/l, incluso desde el nacimiento, y su valoración es fundamental en la detección de portadoras (50% de ellas tienen CPK alta).

- *Electromiograma (EMG):* patrones miopáticos con actividad espontánea y potenciales polifásicos breves de escasa amplitud.

- *Biopsia muscular:* establece el diagnóstico definitivo y muestra una total ausencia de distrofina. Anticuerpos antidistrofina.

-*Estudios moleculares:* PCR, Southerm y Western blot.

Fig. 17.6 Diagnóstico (slideplayer).

Tratamiento (fig. 17.7).

El tratamiento con prednisona puede modificar el curso de la enfermedad, y suele iniciarse cuando se presenta una sintomatología evidente, considerando los riesgos de un tratamiento corticoideo crónico.

Fig. 17.7 Tratamiento (slideplayer).

La distrofia muscular de Duchenne, DMD es una miopatía de tipo distrófico, autosómica recesiva ligada al cromosoma X, baja incidencia 1/3300, con penetrancia total y afectación multiorgánica (neuromuscular, respiratoria, digestiva y metabólica). Tiene una gran variabilidad clínica. Los síntomas comienzan en la edad pediátrica con limitación de la movilidad y complicaciones respiratorias tempranas que reducen la esperanza de vida de los afectados. No existe

ningún tratamiento que modifique su evolución, aunque los corticoides y las nuevas terapias génicas están aumentando la vida media de esta enfermedad (Leiva Cepas y col., 2021).

Los pacientes con DMD presentan disminución de la densidad mineral ósea (DMO) debido al tratamiento con glucocorticoides y debilidad muscular progresiva. La remodelación ósea permite mantener y controlar el volumen y la estructura ósea mediante factores locales y sistémicos. Entre ellos se incluye el activador del receptor del sistema factor nuclear kB (RANK)/ligando de RANK (RANKL)/osteoprotegerina (OPG), una vía determinante en el equilibrio entre la formación y la resorción ósea. Las alteraciones de este complejo, provocadas por factores como los glucocorticoides, pueden afectar el metabolismo óseo. La amplia acción de la vía RANK/RANKL/OPG sugiere una influencia en la fisiopatología del músculo distrófico (Atilano y col., 2022).

La DMD es la miopatía más común en niños, con una prevalencia mundial de aprox. 0,5 casos por cada 10.000 nacimientos masculinos. Se caracteriza por una debilidad muscular progresiva que se manifiesta en la primera infancia, con la posterior aparición de complicaciones musculoesqueléticas, respiratorias y cardíacas, provocando discapacidad, dependencia y muerte prematura. Actualmente, la DMD se maneja principalmente con tratamiento sintomático multidisciplinar, con resultados favorables en cuanto a la progresión de la enfermedad. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos biomédicas de artículos publicados en los últimos 10 años para obtener una visión general de los temas abordados por las guías actuales e identificar temas relevantes para los cuales aún no se ha establecido un consenso. El manejo de la DMD debe ser multidisciplinar y adaptarse al perfil del paciente y al estadío de progresión clínica. Además de la corticoterapia, se deben proporcionar tratamientos dirigidos a problemas gastrointestinales, respiratorios, cardíacos y ortopédicos, así como fisioterapia, con miras a mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los estudios genéticos juegan un papel clave en el manejo de la enfermedad, tanto en la detección de casos y potenciales portadores como en la caracterización de la mutación implicada y el desarrollo de nuevas terapias (Osorio y col., 2019).

17.3 Distrofia muscular de Becker (fig. 17.8).

Es una variante alélica de la DMD, de comienzo más tardío, evolución más benigna y frecuencia menor. La distribución de la afectación muscular es la misma que en la DMD, siendo también un hallazgo precoz y prominente la pseudohipertrofia muscular, particularmente gemelar. La edad de debut es a los 5-15 años, con deambulación mantenida más allá de los 16 años. La expectativa de vida se sitúa en la cuarta y quinta década, y es menos frecuente la asociación de discapacidad intelectual/coeficiente intelectual bajo.

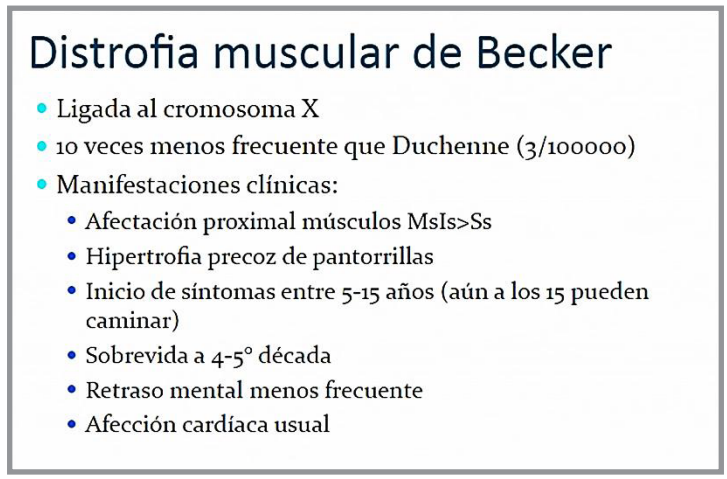


Fig. 17.8 Distrofia muscular de Becker (slideplayer).

Diagnóstico.

- *CPK:* descendida.

- *EMG:* alterado.

- *Biopsia:* se detecta distrofina en escasa cantidad y de menor tamaño. Hay que recordar que en la DMD la distrofina se encuentra ausente.

Tratamiento.

No se conoce adecuadamente el resultado del tratamiento con prednisona.

17.4 Distrofia miotónica de Steinert (DM1-DM2).

Es una enfermedad con herencia autosómica dominante, transmitida a través de un gen anómalo localizado en el *brazo largo del cromosoma 19,* que codifica la *miotonina proteinquinasa.* El defecto genético es la repetición de un *trinucleótido expandido (CTG)* en dicho cromosoma, por lo que se produce fenómeno de anticipación.

Clínica (fig. 17.9).

Tipo 1:

- Trastornos del ritmo cardíaco.

- Déficit intelectual.

- Hipersomnio.

- Cataratas subcapsulares.

- Atrofia gonadal.

- Resistencia a la insulina.

La inestabilidad de la mutación condiciona la presentación, con una forma clásica de inicio en edad adulta, otra congénita, otra de inicio infantil, y otra de inicio tardío oligosintomática. La forma clásica se presenta con debilidad en la musculatura facial, flexora del cuello y distal de los miembros y atrofia de musculatura facial, maseteros y músculo temporal. La afectación de lengua, faringe y paladar conduce a voz nasal y disfagia; además de una debilidad distal de extremidades. Es característico el fenómeno miotónico en las manos, párpados y lengua, con una dificultad para la relajación muscular que típicamente mejora con el ejercicio repetido y empeora con el frío. Se asocia a deterioro intelectual, hipersomnia, calvicie frontal, cataratas subcapsulares, atrofia gonadal, insuficiencia respiratoria por debilidad de la musculatura respiratoria, síndrome de apnea obstructiva del sueño, resistencia a la insulina, alteraciones gastrointestinales y cardiopatía con alteración del sistema de conducción (bloqueo AV).

Tipo 2.

Existe otra forma de distrofia miotónica conocida como distrofia miotónica tipo 2 (miopatía miotónica proximal o PROMM, según sus siglas en inglés). Se trata también de una enfermedad autosómica dominante por expansión de cuatripletes CCTG en el cromosoma 3 en el gen ZNF9 (conocido como CNBP). A diferencia de la distrofia miotónica de Steinert, en esta entidad están típicamente afectados los grupos musculares proximales, presentan menos frecuencia de bloqueos de la conducción, diabetes y cataratas, y habitualmente el retraso psicomotor es menos pronunciado, así como es inhabitual la presencia de síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

- Más grave.

- Debilidad facial y bulbar que puede llegar a insufiencia respiratoria neonatal y retardo mental.

- Afección muscular de predominio proximal.

- Comparte algunas características con el tipo 1.

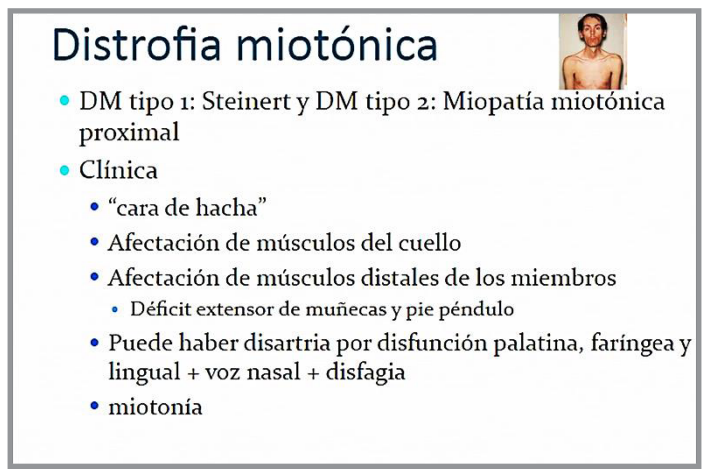


Fig. 17.9 Distrofia miotónica: tipos 1 y 2 (slideplayer).

Diagnóstico.

- *CPK:* puede ser normal o discretamente elevada.

- *EMG:* descargas miotónicas.

- *Biopsia:* hay atrofia muscular, preferentemente de fibras tipo I, pero a diferencia de otras distrofias musculares, no existe necrosis de éstas.

Tratamiento.

El tratamiento de elección de la miotonía, si se precisa, es la *mexiletina,* requiriendo control cardiovascular al inicio del tratamiento. Los trastornos de conducción pueden requerir colocación de marcapasos.

La DM1 se caracteriza por una alta variabilidad genética y clínica. La determinación de la variabilidad genética en la DM1 podría ayudar a determinar si existe una asociación entre la expansión de CTG (Citosina-Timina-Guanina) y las manifestaciones clínicas de esta patología. Estudiamos la variabilidad de la expansión de CTG (progenitor, modo y alelo más largo, e inestabilidad genética) en tres tejidos (sangre, músculo y tejido) de 8 pacientes con DM1. También estudiamos la asociación de los datos genéticos con las características clínicas de los pacientes. Aunque la inestabilidad genética se confirmó en todos los tejidos que estudiamos, nuestros resultados sugieren que la expansión de CTG es mayor en las células musculares y en la piel en comparación con los leucocitos de sangre periférica. Si bien tenemos en cuenta que se necesita más investigación en cohortes más grandes, hemos proporcionado evidencia preliminar que sugiere que el tamaño estimado del CTG progenitor en el músculo podría usarse potencialmente como un indicador de la edad de aparición de la enfermedad y el deterioro de la función muscular (Ballester López y col., 2020).

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1) es un trastorno multisistémico progresivo, no tratable. Para investigar la contribución de la epigenética a la complejidad de DM1, comparamos los perfiles de metilación del ADN de cuatro islas CpG anotadas (CpGis) en el locus *DMPK* y genes vecinos, en distintos tejidos de DM1 y células derivadas, que representan 6 subtipos de DM1, mediante secuenciación con bisulfito. En sangre, no encontramos diferencias en CpGi 74, 43 y 36 en el perfil de metilación del ADN. Por el contrario, se encontró un gradiente de metilación del ADN de CTCF1 con un 100% de metilación en casos congénitos, un 50% en casos infantiles y un 13% en casos juveniles. La metilación de CTCF1 se correlacionó con la gravedad de la enfermedad y el tamaño de expansión de CTG. En particular, el 50% de los casos metilados de CTCF1 mostraron metilación en las regiones CTCF2. Además, la metilación se asoció con la transmisión materna. Curiosamente, la evaluación de 7 familias mostró que las madres no metiladas transmitieron una expansión de la repetición CTG, mientras que las madres metiladas transmitieron una contracción. El análisis de células derivadas de pacientes mostró que los perfiles de metilación del ADN estaban altamente conservados, lo que valida su uso como modelos celulares DM1 fieles. Es importante destacar que la comparación de los niveles de metilación del ADN de distintos tejidos DM1 reveló una nueva firma epigenética específica del músculo con metilación de la región CTCF1 acompañada de desmetilación de CpGi 43, una región que contiene un promotor *DMPK* alternativo , que puede disminuir la actividad del promotor canónico. En conjunto, los resultados mostraron un perfil de metilación del ADN distinto en los tejidos de DM1 y descubrieron una firma epigenética dual y novedosa en muestras de músculo DM1, lo

que proporciona información novedosa sobre los cambios epigenéticos asociados con la DM1 (Koehorst y col., 2022).

17.5 Distrofia muscular congénita (DMC) (fig. 17.10).

- No hay una entidad única.

- Existen diversos grados de debilidad muscular, alteración del SNC y anomalías oculares.

- Se presenta desde nacimiento o en los primeros meses.

- Patrón miopático: afecta músculos faciales, pero respeta los extraoculares.

- Artrogriposis: contracturas.

- Afectación cerebral severa: distrofia muscular de Fukuyama, enfermedad músculo-ojo-cerebro y síndrome Walker-Warburg.

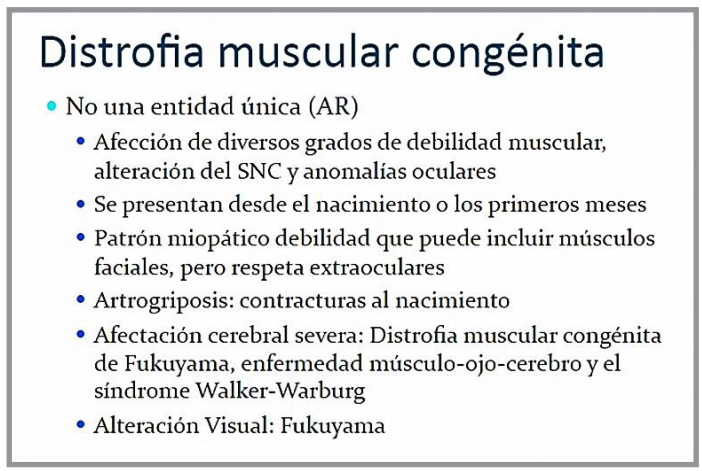


Fig. 17.10 Distrofia muscular congénita (slideplayer).

Se estudió la DMC, especialmente la DMC por deficiencia de **merosina.** Se trata de enfermedades hereditarias degenerativas del músculo esquelético con síntesis anormal de proteínas musculares estructurales o funcionales. Las principales características de la DMC son hipotonía grave, deformidades articulares y debilidad muscular al nacer. Un tipo especial de CMD causado por la ausencia de la cadena alfa 2 (**merosina**) de la laminina 2, una proteína tisular específica de la membrana basal del músculo que ancla la matriz extracelular a la distrofina, es el paradigma de una distrofia muscular producida por anomalías extracelulares. El locus CMD merosina negativo se asignó al cromosoma 6q2, donde se localiza el gen de la cadena alfa 2 de laminina (LAMA2). Se han descrito mutaciones en el gen LAMA2 que producen la enfermedad. El síndrome del niño flácido es su síntoma más temprano y la CMD merosina negativa representa la causa más frecuente de origen muscular. El 40% de los pacientes con CMD tienen una deficiencia total de **merosina.** Se puede realizar un diagnóstico prenatal mediante análisis inmunohistoquímico en el trofoblasto (Smeyers, 1999).

17.6 Distrofia muscular de Emery- Dreyfuss (EDMD).

- Mutaciones en los genes EMD y LMNA que se relacionan con proteínas que son componentes de la envoltura nuclear.

- Afecta a los músculos de la locomoción (músculo esquelético) y miocardio.

- Aparece en la niñez-adolescencia.

- Provoca deformidades articulares por contracturas.

- En adultos se presentan alteraciones cardíacas: arritmias que pueden desencadenar ACV y muerte súbita.

La distrofia muscular de Emery-Dreifuss (EDMD) se asocia con anomalías cardíacas y, en raras ocasiones, el trasplante de corazón puede ser el tratamiento de elección. En este caso, un paciente masculino con EDMD desarrolló insuficiencia cardíaca clase IV de la NYHA a los 33 años de edad y fue sometido a trasplante de corazón. La anestesia se adaptó para prevenir el desarrollo de hipertermia maligna y rabdomiólisis. La cirugía fue un éxito y la evolución del paciente fue sumamente positiva con mejoría sintomática. En estos pacientes, es fundamental ajustar no sólo su posición sino también la terapia administrada para reducir la iatrogenia y promover una recuperación más rápida (Martins y col., 2023).

La distrofia muscular de Emery-Dreifuss (EDMD) es un síndrome de distrofia muscular hereditaria causado por la deficiencia de genes que codifican las proteínas de la envoltura nuclear. Los pacientes con EDMD muestran la tríada de distrofia muscular, contractura articular y enfermedad cardíaca. En casi todos los pacientes, la afectación cardíaca es prevalente y es el aspecto más grave. La enfermedad cardíaca se manifiesta por defectos de conducción, fibrilación/aleteo auricular y paro auricular. La muerte súbita y la insuficiencia cardíaca debido a la disfunción del VI son causas importantes de mortalidad, particularmente en aquellos pacientes que tienen la mutación LMNA. El tratamiento médico de la EDMD se limita a abordar los síntomas y brindar apoyo para la deambulación; además, la implantación de marcapasos es necesaria cuando existen defectos de conducción graves y se produce bradicardia. Se pueden considerar dispositivos de desfibrilación automática para aquellos pacientes que tienen un alto riesgo de muerte súbita, frecuencia o control del ritmo. Además, se debe iniciar anticoagulación en aquellos pacientes que presenten fibrilación/aleteo auricular. Por tanto, para un tratamiento óptimo se requiere un enfoque multidisciplinario (Wang y Peng, 2019).

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1) es un trastorno multisistémico progresivo, no tratable. Para investigar la contribución de la epigenética a la complejidad de DM1, se compararon los perfiles de metilación del ADN de 4 islas CpG anotadas (CpGis) en el locus *DMPK* y genes vecinos, en distintos tejidos de DM1 y células derivadas, que representan seis subtipos de DM1, mediante secuenciación con bisulfito. En sangre, no encontramos diferencias en CpGi 74, 43 y 36 en el perfil de metilación del ADN. Por el contrario, se encontró un gradiente de metilación del ADN de CTCF1 con un 100% de metilación en casos congénitos, un 50% en casos infantiles y un 13% en casos juveniles. La metilación de CTCF1 se correlacionó con la gravedad de la enfermedad y el tamaño de expansión de CTG. En particular, el 50% de los casos metilados de CTCF1 mostraron metilación en las regiones CTCF2. Además, la metilación se asoció con la transmisión materna. Curiosamente, la evaluación de 7 familias mostró que las madres no metiladas transmitieron una expansión de la repetición CTG, mientras que las madres metiladas

transmitieron una contracción. El análisis de células derivadas de pacientes mostró que los perfiles de metilación del ADN estaban altamente conservados, lo que valida su uso como modelos celulares DM1 fieles. Es importante destacar que la comparación de los niveles de metilación del ADN de distintos tejidos DM1 reveló una nueva firma epigenética específica del músculo con metilación de la región CTCF1 acompañada de desmetilación de CpGi 43, una región que contiene un promotor *DMPK* alternativo , que puede disminuir la actividad del promotor canónico. En conjunto, los resultados mostraron un perfil de metilación del ADN distinto en los tejidos de DM1 y descubrieron una firma epigenética dual y novedosa en muestras de músculo DM1, lo que proporciona información novedosa sobre los cambios epigenéticos asociados con la DM1 (Koehorst y col., 2022).

17.7 Distrofia muscular de cintura 1C.

- Causada por mutación en el gen que codifica caveolina 3, ubicado en el cromosoma 3p25.

- Aparece en la infancia.

- No está asociada a problemas cardíacos.

- Evidencia alta actividad de creatín-quinasa.

Referencias

- Atilano Miguel S et al. Distrofia muscular de Duchenne: sistema RANK/RANKL/OPG (receptor activador del factor nuclear-kB/ligando RANK/osteoprotegerina) y glucocorticoides**.** Bol Med Hosp Infantil Mex 79(5):275-283, 2022.

- Ballester López A et al. Hallazgos preliminares sobre la determinación de la expansión de CTG en diferentes tejidos de pacientes con distrofia miotónica tipo 1. Genes (Basilea) 11(11):1321, 2020.

- Koehorst E et al. Un análisis integrador del patrón de metilación del ADN en muestras de distrofia miotónica tipo 1 revela un perfil de metilación del ADN distinto entre los tejidos y una nueva desregulación epigenética asociada a los músculos. Biomedicinas 10(6):1372, 2022.

- Leiva Cepas F et al. Actualización sobre la distrofia muscular de Duchenne. Semergen 47(7):472-481, 2021.

- Martins IQ M et al. Abordaje anestésico de trasplante cardíaco en un paciente con distrofia muscular de Emery Dreyfuss: reporte de un caso. Rev Esp Anestesiol Reanim (Ed. Inglesa)

- Osorio N et al. Consenso sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con distrofia muscular de Duchenne. Neurology (Ed. Inglesa) 34(7):469-481, 2019.

- Smeyers P. Distrofias musculares por alteraciones a nivel del espacio extracelular: distrofia muscular congénita por deficiencia de merosina. Rev Neurol 28(2):141-9, 1999.

- Wang S, Peng D. Afectación cardíaca en la distrofia muscular de Emery-Dreifuss y estrategias de manejo relacionadas. Int Heart J 60(1):12-18, 2019.

CAPÍTULO 18

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

18.1 Sustrato anatomo-funcional.

Los trastornos del movimiento tienen su sustrato anatómico en los **ganglios basales del cerebro (figs. 18.1 a 18.3):**

- *Caudado.*
- *Putamen.*
- *Estriado* (caudado + putamen).
- *Globo pálido* (caudado + putamen + globo pálido = cuerpo estriado).
- *Núcleo subtalámico.*
- *Sustancia migra* (pars compacta y pars reticularis).

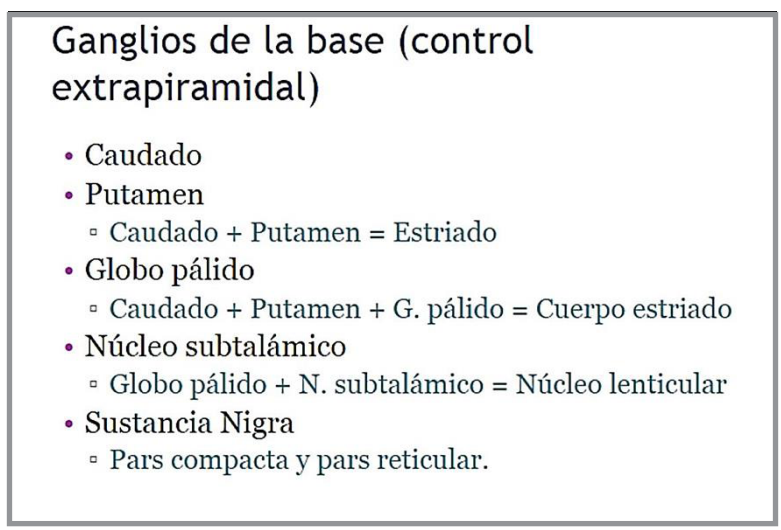


Fig. 18.1 Ganglios de la base del cerebro (slideplayer).

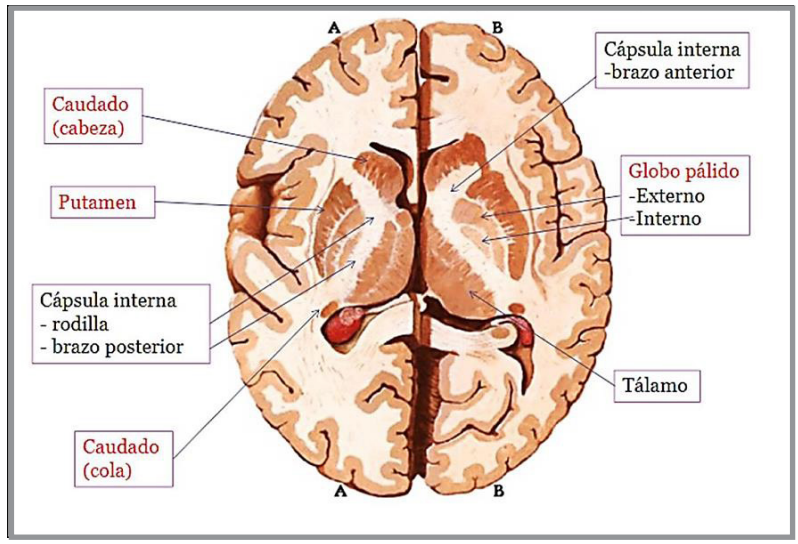


Fig. 18.2 Ganglios de la base del cerebro (slideplayer).

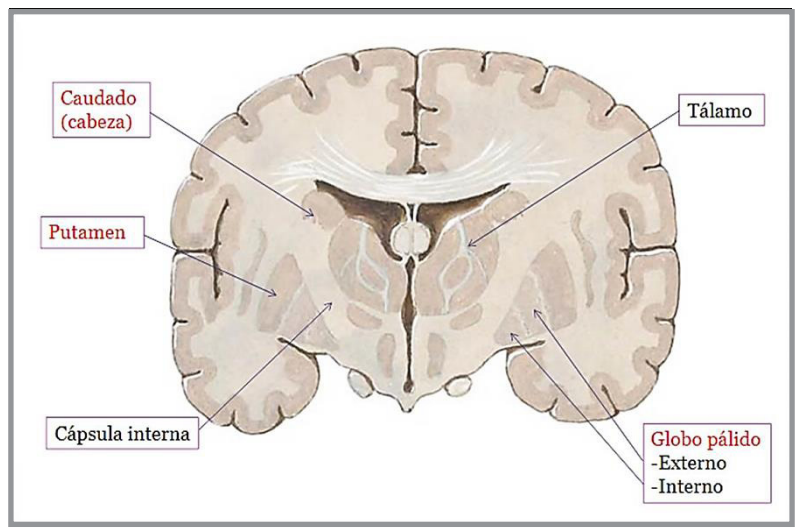


Fig. 18.3 Ganglios de la base del cerebro (slideplayer).

Funciones:

- Regulación de los movimientos motores a nivel superior.
- Regulación de los movimientos oculares y algunas funciones cognitivas (caudado).
- Modulación de la actividad motora superior.
- Integración de vías de relevo.

En las **fig. 18.4-18.5** se detallan las vías.

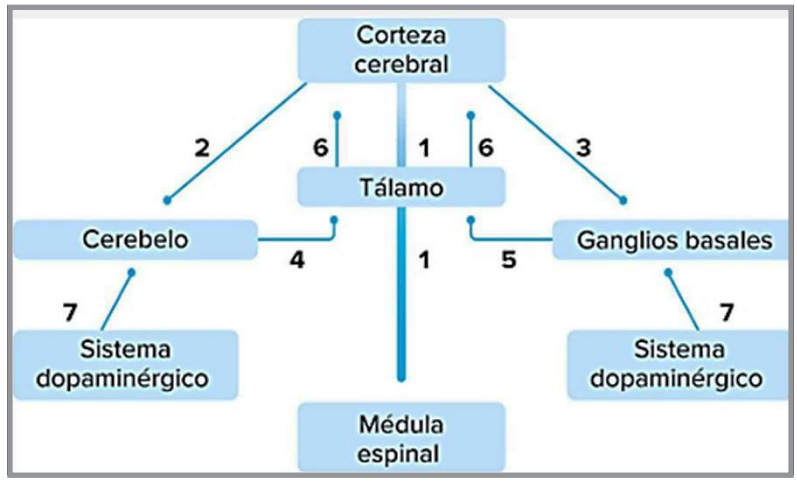


Fig. 18.4 Vías (Accesmedicina.mhmedical.com).

1. Fascículo córtico-espinal.

2. Vías cerebro-cerebelosas.

3. Vías córtico-estriadas.

4. Vías dentado-talámicas.

5. Vías estriado-talámicas.

6. Vías talamo-corticales.

7. Vías dopaminérgicas.

Neurotransmisores:

- **GABA (inhibidor):** cuerpo estriado, globo pálido interno, globo pálido externo, sustancia nigra reticulada.

- **Glutamato (excitador):** núcleo subtalámico.

- **Dopamina: (dependiente del tipo de receptor):** *sustancia nigra* compacta, área tegmental ventral.

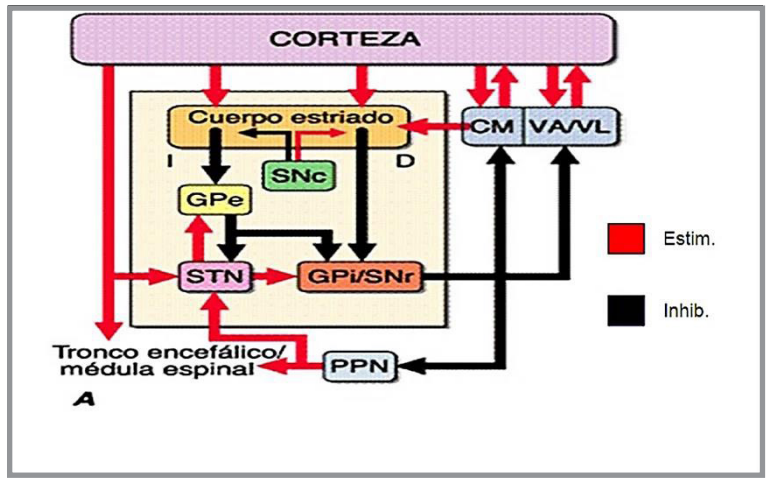


Fig. 18.5 Vías de **excitación e inhibición** (slideplayer).

- Vías de excitación (flechas rojas).

Corteza → tronco encefálico/médula espinal y núcleo subtalámico (STN) → globo pálido externo (Gpe) y globo pálido interno/*sustancia nigra* reticulada (GPi/SNr).

Corteza → cuerpo estriado.

Corteza → núcleo centromedial (CM) y núcleos ventral anterior y ventral lateral (VA/VL).

Tronco encefálico y médula espinal: núcleo subtalámico (SNT) → GPe (globo pálido externo) y globo pálido interno/*sustancia negra* reticulada (GPi/SNr).

Núcleo pedunculado pontino (PPN) → médula espinal y núcleo subtalámico (STN) → globo pálido externo (GPe) y globo pálido interno/*sustancia nigra* reticulada (GPi/SNr).

- Vías de inhibición (flechas negras): cuerpo estriado → globo pálido externo (GPe) → núcleo subtalámico (STN) → globo pálido interno/*sustancia nigra* reticulada (EGPi/SNr) → núcleo ventral anterior/núcleo ventral lateral (VA/VAL). Núcleo centromedial (CM) →← núcleo pediculado pontino (PPN).

18.2 Clasificación.

18.2.1 Temblor (figs. 18.6 a 18.16).

Se define como la presencia de *oscilaciones involuntarias, rítmicas* en una parte del cuerpo. Son secundarias a contracciones alternantes o sincrónicas de grupos musculares opuestos, más frecuentes en partes distales.

- *Simples:* cuando afectan a un solo grupo muscular y sus antagonistas.

- *Compuestos:* toma varios grupos musculares.

- *Lentos (gruesos):* 2-5 oscilaciones/seg.

- *Rápidos (finos):* 10-20 oscilaciones/seg.

Considerando la situación funcional se clasifican en:

1. Temblor de reposo: lesión en el sistema extrapiramidal. Se produce en ausencia de actividad muscular voluntaria. El ejemplo más típico es el temblor de la enfermedad de Parkinson (EP) y parkinsonismo. Frecuencia: 2-6 oscilaciones/seg. Son contracciones alternantes de agonistas y antagonistas de flexores, abductores y aductores de los dedos sobre el pulgar, con movimientos de flexión, extensión, pronación y supinación de muñeca y antebrazo.

2. Temblor de intención: se produce con la contracción muscular voluntaria, y se subdivide en **temblor postural y cinético o de movimiento.**

3. Temblor postural: se produce al beber, comer o escribir.

4. Temblor cinético: se produce cuando la contracción muscular se acompaña de movimiento. Es característico de la patología cerebelosa o tronco-encefálica que afecta las vías espino-cerebelosas (esclerosis múltiple, vascular, tumoral).

5. Temblor ortostático: se ve en los miembros inferiores con la bipedestación.

6. Temblor psicógeno: debido a alteraciones psiquiátricas.

7. Temblor rubral o de Holmes: por lesión del núcleo rojo en el mesencéfalo y caracterizado por su baja frecuencia. Es contralateral a la lesión del núcleo rojo, grueso, lento, rítmico, de reposo. Signo de Quinquaud. Frecuente en etilismo crónico, *delirium tremens*.

8. Temblor fisiológico exacerbado: temblor fisiológico de frecuencia normal (8-12 Hz), pero de mayor amplitud. Está ausente en reposo y presente con el mantenimiento de la postura. Resulta de un incremento de la actividad periférica β-adrenérgica asociada a un aumento del nivel de catecolaminas circulantes. Se presenta en estados de ansiedad y en aquellos trastornos metabólicos que conllevan una sobreactividad β-adrenérgica (tirotoxicosis, feocromocitoma, hipoglucemia). También aparece con la ingesta de algunos fármacos (catecolaminas, metilxantinas) o con la retirada de otros (β-bloqueantes, morfina y alcohol). Se controla β-bloqueantes (propranolol).

9. Temblor esencial (familiar): es la forma más común de temblor sintomático y el trastorno del movimiento más frecuente. Se hereda con carácter autosómico dominante y alta penetrancia. También existe una forma esporádica.

Puede comenzar a cualquier edad y persiste durante toda la vida. Al inicio es unilateral e intermitente, pero una vez establecido es bilateral, aunque suele mantener una ligera asimetría. Empeora con la actividad voluntaria, se inicia en mano dominante, ausente en reposo, empeora con estrés, afecta dedos, manos, cuello, laringe, lengua, cabeza. Produce oscilaciones flexoextensoras a nivel de la muñeca o aproximación-separación de los dedos cuando los brazos están al frente. Su frecuencia es de 4-12 Hz, y se puede asociar a tareas específicas (escribir, mantener un objeto en una postura determinada). Se exacerba con el estrés, ansiedad y fatiga. Mejora con el alcohol.

10. Escalofrío: movimientos clónicos de varios grupos musculares causados por frío, fiebre, emociones. Inhibido por la contracción muscular voluntaria.

Tratamiento.

- Propranolol o primidona: temblor esencial.

- Estimulación talámica: casos refractarios e invalidantes en gente de menos de 70 años.

- Temblor fisiológico y esencial: β-bloqueantes.

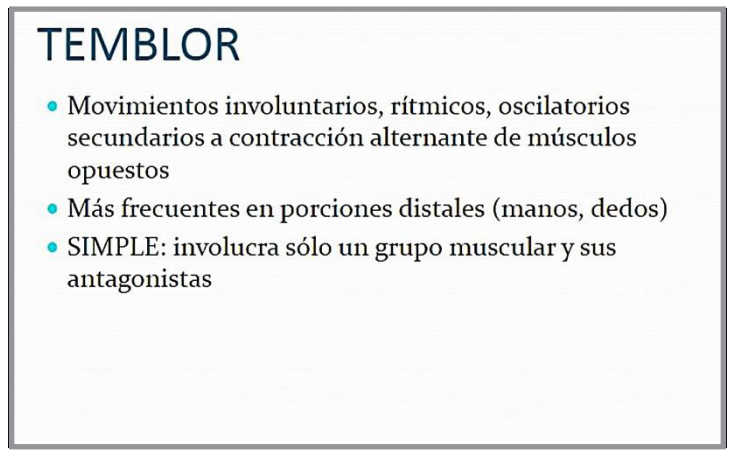


Fig. 18.6 Temblor (slideplayer).

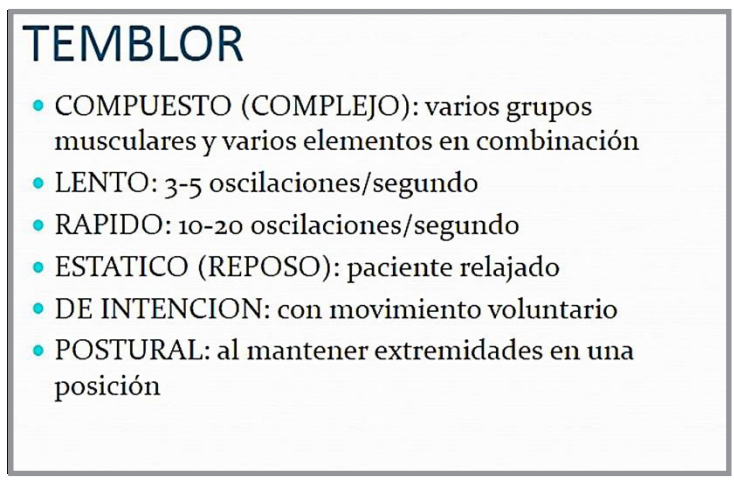


Fig. 18.7 Temblor (slideplayer).

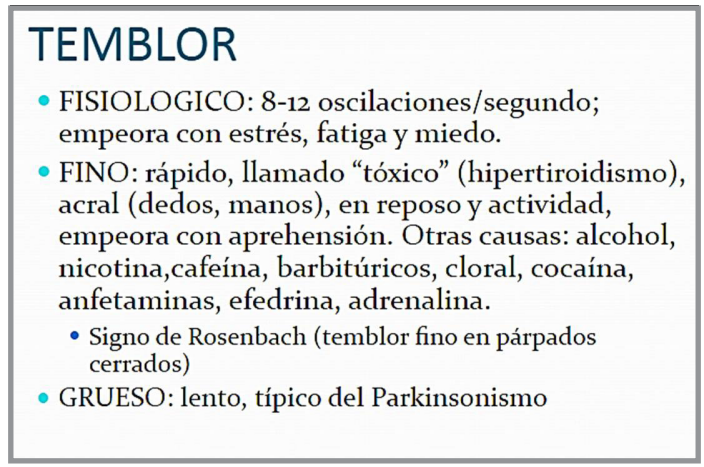


Fig. 18.8 Temblor (slideplayer).

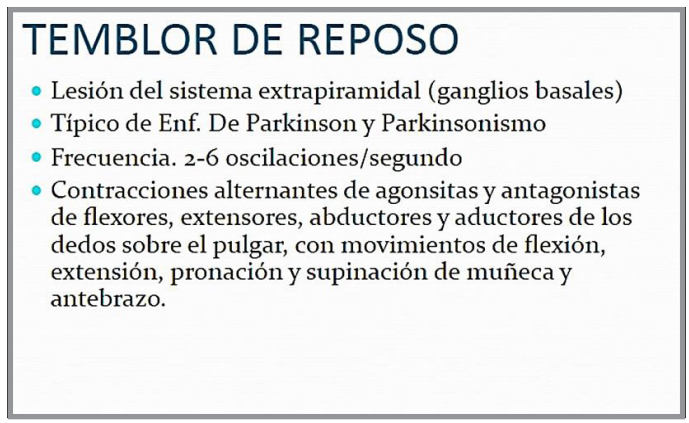


Fig. 18.9 Temblor de reposo (slideplayer).

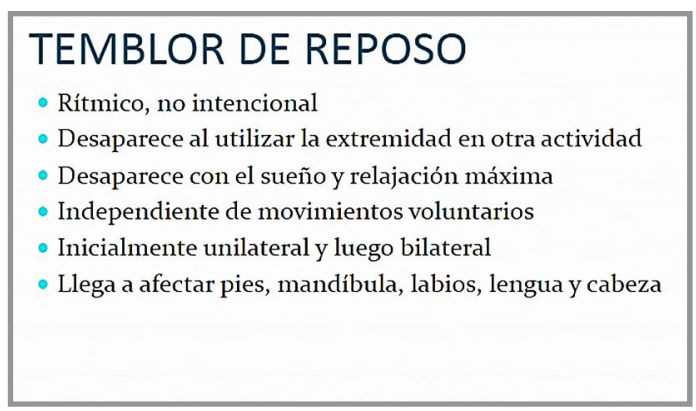


Fig. 18.10 Temblor de reposo (slideplayer).

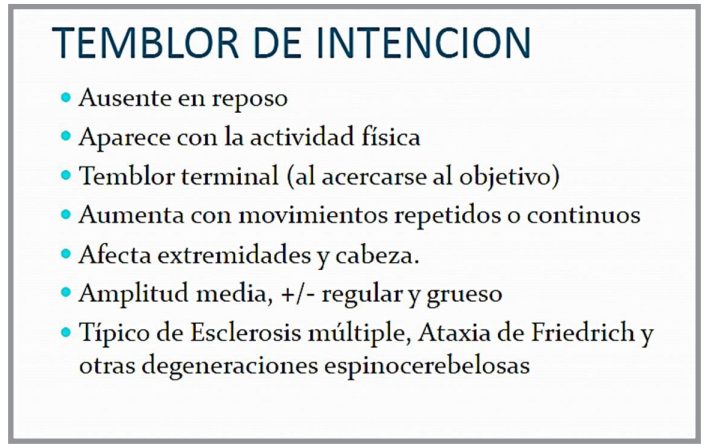


Fig. 18.11 Temblor de intención (slideplayer).

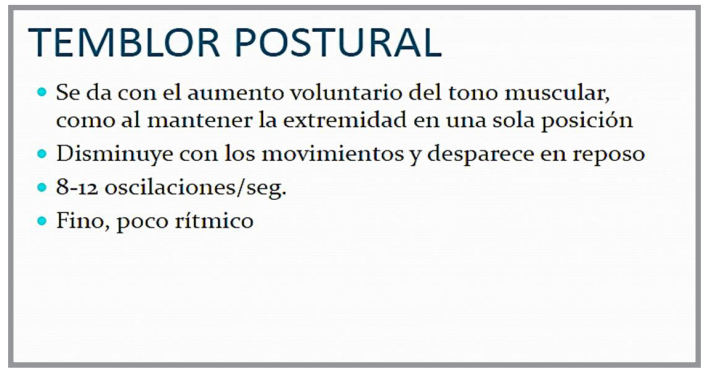


Fig. 18.12 Temblor postural (slideplayer).

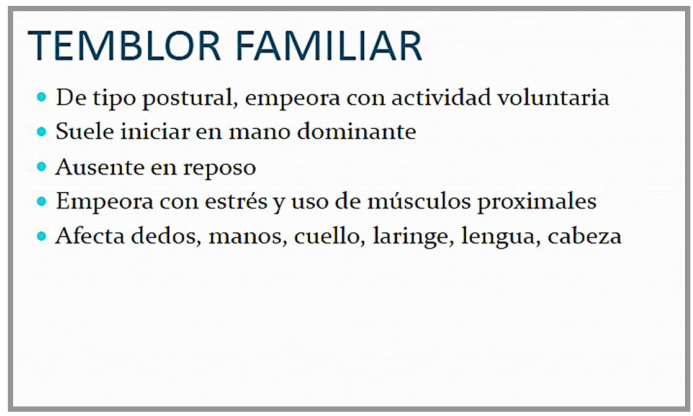


Fig. 18.13 Temblor familiar (slideplayer).

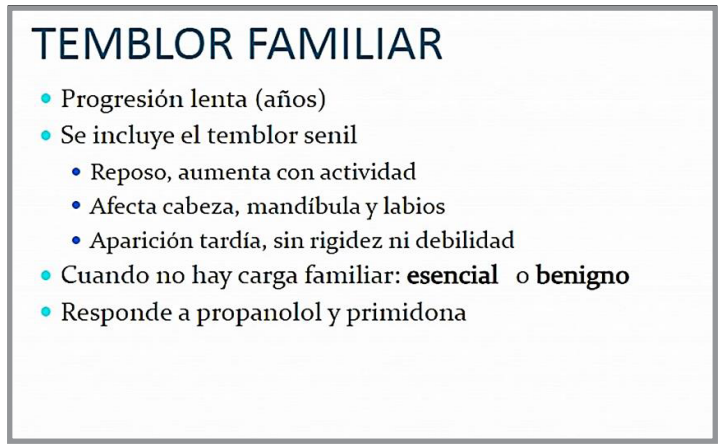


Fig. 18.14 Temblor familiar (slideplayer).

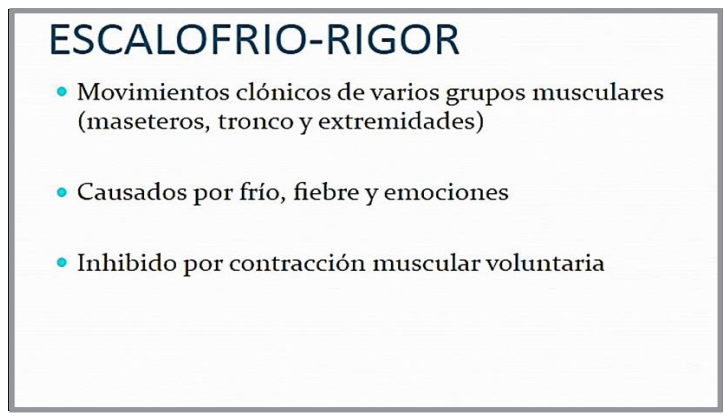


Fig. 18.15 Escalofrío (slideplayer).

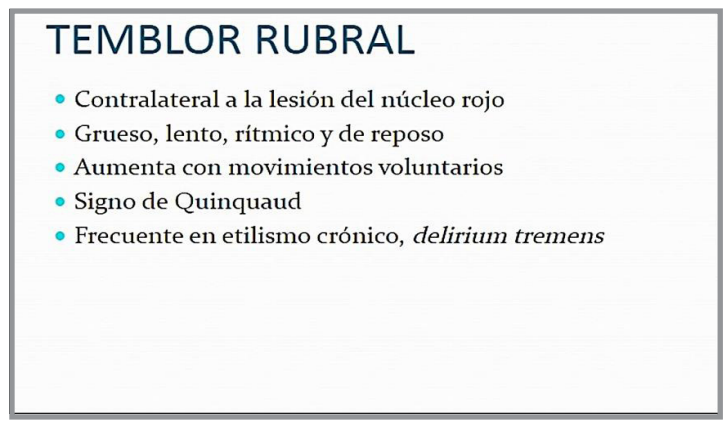


Fig. 18.16 Temblor rubral (slideplayer).

La radiocirugía estereotáxica unilateral Gamma Knife™ (GKT) en el núcleo ventral-intermedio del tálamo es una opción neuroquirúrgica mínimamente invasiva para el temblor refractario. Se revisaron los casos de pacientes tratados con GKT entre 2014 y 2018 con un seguimiento mínimo de 12 meses. Se analizaron variables clínicas y demográficas, indicación, dosis de radiación, efectividad, la puntuación motora y efectos adversos.

Se registraron 13 pacientes, 6 con diagnóstico de EP con temblor dominante, cuatro con TE refractaria y tres con temblor esencial (TE) y enfermedad de Parkinson (EP). La mediana de edad fue de 78 años (rango, 62-83), con 7 pacientes mayores de 75 años. Cuatro pacientes estaban recibiendo anticoagulantes y 2 tenían antecedentes de accidente cerebrovascular. La dosis máxima de radiación administrada fue de 130 Gy. La duración media del seguimiento fue de 30,0 (14,5) meses. Se observó una mejoría significativa del temblor en las subescalas FTM: 63,6% a los 12 meses y 63,5% al final del seguimiento. Los ítems de temblor mostraron mejoras del 71,3% a los 12 meses y del 60,3% al final del seguimiento. Once pacientes informaron mejoras significativas en la calidad de vida y 3 informaron efectos adversos leves y transitorios. Esta es la serie más amplia de pacientes con temblor esencial y parkinsoniano tratados con GKT y seguidos a largo plazo. GKT puede ser segura y eficaz a largo plazo en pacientes con temblor refractario, incluidos los pacientes de edad avanzada y los que reciben anticoagulantes (Pérez Sánchez y col., 2023).

En las últimas décadas ha habido avances en el tratamiento del temblor esencial (TE) en el campo quirúrgico y en menor medida en el campo farmacológico. Se revisaron los tratamientos disponibles actualmente. La primera intervención es el uso de estrategias no farmacológicas y no quirúrgicas: asesoramiento general, terapia ocupacional, logopedia, psicoterapia. Con discretos avances, el tratamiento farmacológico no resulta muy satisfactorio. Sólo el 30-60% de los pacientes tienen una respuesta positiva, y en estos la eficacia antitemblor es del 40-60%. Los fármacos de primera línea siguen siendo el **propranolol** y la **primidona.** En los casos con temblor severo consideraremos una opción quirúrgica, siendo el método de elección la *talamotomía mediante ultrasonido focalizado* de alta intensidad (Gironell y col., 2024).

El temblor es un trastorno del movimiento muy prevalente que reduce notablemente la calidad de vida. El tratamiento del temblor severo es particularmente desafiante. Hay tratamiento farmacológico disponible, pero últimamente no ha surgido ningún avance real. El **propranolol** y la **primidona** siguen siendo los dos agentes más recomendados, seguidos del **topiramato.** Sin embargo, los tratamientos quirúrgicos para los temblores médicamente refractarios se están expandiendo. La **talamotomía con bisturí gamma** (GK) es una opción particularmente adecuada para pacientes que no son candidatos para la estimulación cerebral profunda. Debido a que se trata de un procedimiento no invasivo sin craneotomía, la radiocirugía GK casi no tiene contraindicaciones. La mayoría de estos estudios muestran que la talamotomía GK unilateral es bien tolerada y reduce la discapacidad por temblores. Un estudio reciente con evaluación prospectiva ciega ha confirmado su seguridad, junto con mejoras significativas en las puntuaciones de temblor y en las actividades de la vida diaria (Witjas y col., 2016).

18.2.2 Distonías (figs 18.17 a 18.21).

Contracción muscular involuntaria y sostenida que produce desviación o torsión de un área corporal. No se suprimen con la voluntad y pueden desencadenarse por movimientos específicos. Presentan predilección por los músculos del tronco. Pueden ser reversibles o fijas. La lesión está en el cuerpo estriado contralateral.

Clasificación.

- Etiológica:

a. Idiopáticas (primarias): hay un grupo de origen genético. Se nombran a través del término DYT seguido por un número, afectando a unos músculos en un rango de edad concreto. Se han

descrito unos 14 loci. Genes: torsina (TOR1A), guanosina trifosfato ciclohidroxilasa I (GCH1) y E-sarcoglicano (SGCE).

b. Puras: la distonía es el único movimiento anormal. La más frecuente es la distonía de torsión idiopática por mutación del DYT1 es la más frecuente.

c. Distonías plus: presentan otros trastornos de movimiento asociados. Ej.: distonías sensibles a levodopa, parkisonismo juvenila distonía mioclono.

d. Secundarias: distonía farmacológica por medicación bloqueante de dopamina (metoclopramida o sulpirida). Se produce tras escasos minutos u horas de su administración y suele ser focal (tortícolis o desviación forzada ocular).

e. Tardías: causadas por fármacos.

2. Topográfica:

a. Focales: toma un músculo o pequeño grupo muscular. Típica de la edad adulta. Las más frecuentes son: tortícolis, blefaroespasmo y espasmo hemifacial.

b. Segmentarias: aparecen movimientos distónicos en áreas corporales contiguas. Incluye el síndrome de Meige, que cursa con blefaroespasmo y distonía oromandibular. También hay distonías orofaciales.

c. Multifocales: afecta a músculos de más de dos regiones no contiguas.

d. Hemidistonías: con lesiones estructurales en los ganglios basales contralaterales, en especial el putamen.

e. Generalizadas: se inician de forma focal en infancia y se van generalizando.

f. Distonías ocupacionales sólo se presentan cuando se realiza una actividad concreta, cesando al detener la actividad. Las más frecuentes serían el llamado "calambre del escribiente" en el carpo dominante o la distonía cervical del violinista.

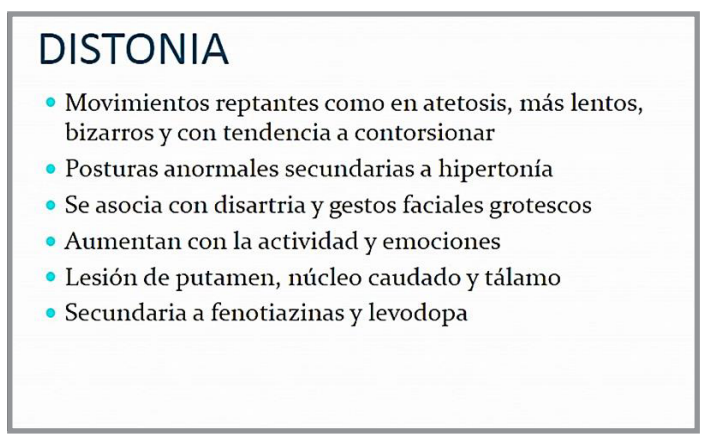


Fig. 18.17 Distonía (slideplayer).

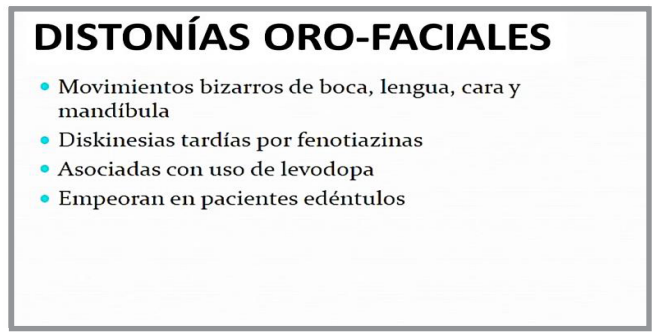


Fig. 18.18 Distonías oro-faciales (slideplayer).

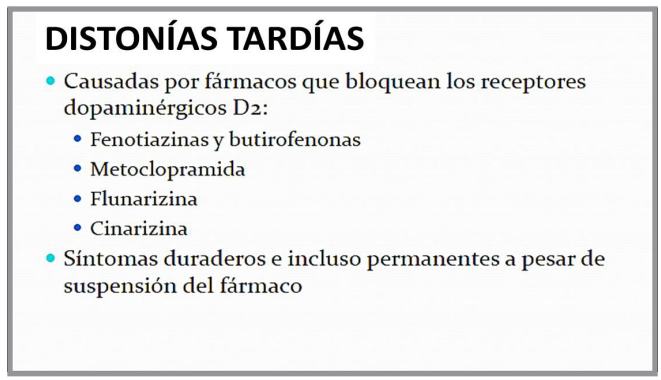


Fig. 18.19 Distonías tardías (slideplayer).

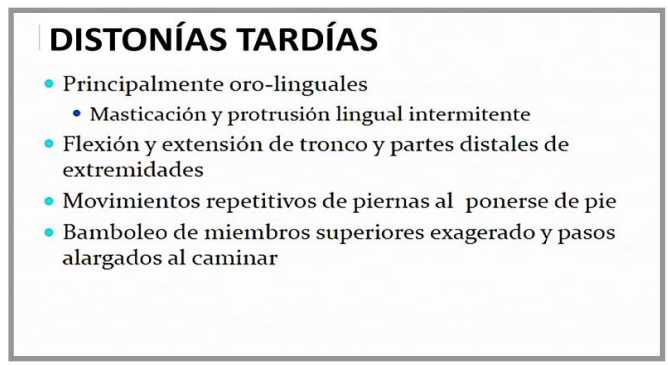


Fig. 18.20 Distonías tardías (slideplayer).

Fig. 18.21 Distonías tardías (slideplayer).

Diagnóstico.

- *Clínica.*

- *EMG:* descarga continua de potenciales de la unidad motora indiferenciable de los reclutados en una contracción muscular voluntaria. Actividad en forma de salvas de larga duración. Puede afectar a dos músculos sinergistas hasta un gran número de músculos en la distonía generalizada.

- *TAC- RMN:* suele ser normal en las distonías idiopáticas. En las distonías sintomáticas hay anomalías en los ganglios basales (putamen o complejo estriato-palidal). Ej: la RM en T2 de la enfermedad de Hallervorden-Spatz muestra el signo del ojo de tigre: hipodensidad en el globo pálido por depósitos de hierro con áreas hiperdensas.

Tratamiento (figs. 18.22 a 18.24).

Se busca reducir la frecuencia de aparición de las distonías, ya que, aparte de llegar a producir importante discapacidad, llegan a generar dolor.

a. Tratamiento de etiología secundaria: retirar el agente causal.

b. Generalizadas o hemidistonías:

- Benzodiacepinas.

- Antiespasmódicos (baclofeno, tizanidina).

- Anticolinérgicos (trihexifenidil, biperideno).

- Dopaminérgicos.

- Gabaérgicos.

- Depletores de catecolaminas.

- Neurolépticos atípicos

c. Focales o segmentarias.

- Toxina botulínica (trimestral/cuatrimestral) en los músculos implicados.

- Farmacológicas: retirar la medicación + benzodiacepina ± anticolinérgicos.

d. Cirugía: ante el fracaso de opciones médicas.

Fig. 18.22 Tratamiento (slideplayer).

Fig. 18.23 Tratamiento (slideplayer).

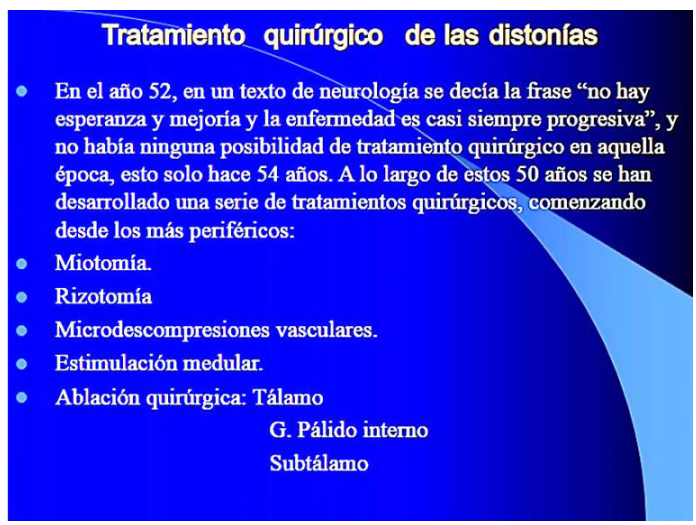


Fig. 18.24 Tratamiento quirúrgico (slideplayer).

La **toxina botulínica (BT)** se utiliza para tratar una gran cantidad de síndromes de hiperactividad muscular. Sin embargo, su uso en la distonía sigue siendo una de las indicaciones más importantes. Cuando la BT se inyecta en músculos distónicos, produce una paresia periférica que es localizada, bien controlable y sigue un curso temporal distinto y predecible de alrededor de 3 meses. Los efectos adversos son siempre transitorios y, por lo general, su aplicación leve y prolongada es segura. Con este perfil, BT se puede utilizar para tratar la distonía craneal, la distonía cervical y la distonía de las extremidades, incluidos los calambres del escritor y del músico. La reciente introducción de la terapia de dosis altas de BT también permite tratar una distonía más extendida, incluida la distonía segmentaria y generalizada. La BT se puede combinar fácilmente con otros tratamientos antidistónicos, como la *estimulación cerebral profunda* y la *aplicación intratecal de baclofeno.* Los mejores resultados del tratamiento se obtienen cuando la terapia BT se integra en el "concepto de tratamiento de múltiples capas de la distonía" multimodal y a largo plazo. El mayor desafío para el futuro será brindar terapia BT de última generación a todos los pacientes con distonía que la necesiten (Dressler y col., 2021).

Se analizaron los hallazgos más recientes sobre el diagnóstico, clasificación y tratamiento de la distonía genética e idiopática. Se ha creado un nuevo enfoque para clasificar la distonía con el objetivo de aumentar su reconocimiento y diagnóstico. La biología molecular y los estudios genéticos han identificado varios genes y vías biológicas implicadas. La distonía es un trastorno común del movimiento que involucra posturas anormales, a menudo torcidas, y es una afección difícil de diagnosticar. La fisiopatología de la distonía implica anomalías en las redes motoras del cerebro en el contexto de factores genéticos. La distonía tiene formas genéticas, idiopáticas y adquiridas, con un amplio espectro fenotípico y es una característica común en trastornos neurológicos complejos. La distonía puede aislarse o combinarse con otro trastorno del movimiento y puede tener una distribución focal, segmentaria, multifocal o generalizada, y algunas formas sólo ocurren durante la realización de tareas específicas (distonía de tarea específica). La distonía se clasifica según las características clínicas y la presunta etiología. El tratamiento de la distonía implica un diagnóstico preciso, seguido del tratamiento con inyecciones de **toxina botulínica, medicamentos orales y terapias quirúrgicas** (principalmente *estimulación cerebral profunda*), así como tratamientos dirigidos a la patogénesis, incluida la posibilidad de *terapias genéticas* (Stephen, 2022).

En los últimos 20 años se han generado varios modelos animales, lo que ha mejorado enormemente nuestro conocimiento del mecanismo neuronal y molecular subyacente a esta condición patológica, pero la fisiopatología aún no se comprende bien. En esta revisión discute los factores genéticos recientes relacionados con la distonía y la comprensión actual de las alteraciones de la plasticidad sináptica informadas tanto por la investigación clínica como experimental. También se presenta evidencia reciente que involucra mecanismos epigenéticos en la distonía (Sciamanna y col., 2022).

Recientemente se han obtenido varios conocimientos genéticos y moleculares innovadores en estudio de las distonías. Si bien permiten realizar pruebas y asesoramiento genéticos, su traducción en nuevas terapias aún es limitada. Sin embargo, estamos empezando a comprender las vías fisiopatológicas y los mecanismos moleculares compartidos. Ha quedado claro que la distonía es el resultado de una red disfuncional que involucra los ganglios basales, el cerebelo, el tálamo y la corteza. A nivel molecular, más de un puñado de vías, a menudo entrelazadas, se han relacionado con variantes patogénicas en genes de distonía, incluida la transcripción genética durante el desarrollo neurológico (p. ej., *KMT2B*, *THAP1*), la homeostasis del calcio

(p. ej., *ANO3*, *HPCA*), la dopamina estriatal: señalización (p. ej., *GNAL*), respuesta al estrés del retículo endoplásmico (p. ej., *EIF2AK*, *PRKRA*, *TOR1A*), autofagia (p. ej., *VPS16*) y otras. Por lo tanto, se pueden agrupar molecularmente diferentes formas de distonía, lo que puede facilitar el desarrollo de tratamientos en el futuro (Thomsen y col., 2024).

18.2.3 Mioclonías (figs. 18.25-18.26).

Son contracciones involuntarias, súbitas, cortas, irregulares, arrítimicas, asinérgicas que están causados por contracción muscular activa o por inhibición del tono muscular. Es un trastorno neuromuscular con contracciones abruptas de 10-50 oscilaciones/segundo. Hay paroxismos a intervalos irregulares tanto en reposo como en actividad. Son activadas ante estímulos emocionales, táctiles, visuales o auditivos.

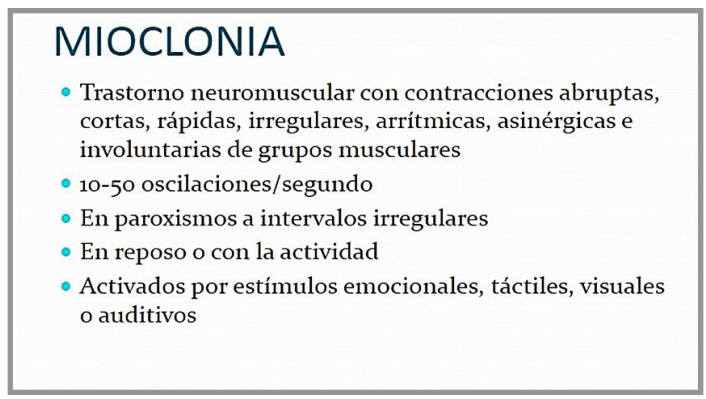


Fig. 18.25 Mioclonía (slideplayer).

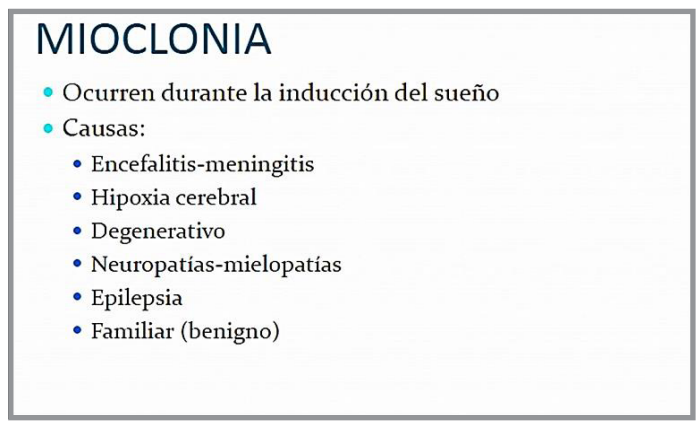


Fig. 18.26 Mioclonía (slideplayer).

Tratamiento: consiste en eliminar el desencadenante (fármacos, alteraciones iónicas, encefalopatía hepática) y, si es preciso, la asociación de antiepilépticos (valproato) o benzodiacepinas (clonazepam).

18.2.4 Tics (fig. 18.27).

Se definen como movimientos (tics motores) o vocales estereotipados (tics fónicos) que se repiten irregularmente, sin objetivo alguno, y pueden ser simples (acción única) o complejos.

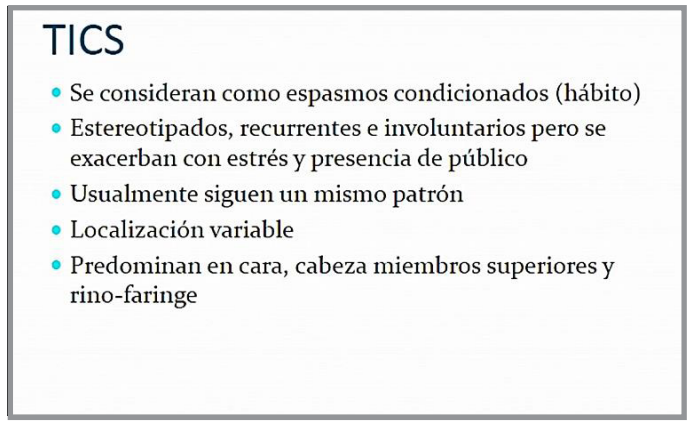


Fig. 18.27 Tics (slideplayer).

Los tics se caracterizan porque se suprimen temporalmente con la voluntad y aumentan con el estrés. Pueden persistir durante el sueño. Predominan en cara, cabeza, miembros superiores y rinofaringe.

Síndrome de Gilles de la Tourette.

Es la forma más grave de tics múltiples.

a. Múltiples tics motores y uno o más tics fónicos.

b. Los tics ocurren muchas veces al día, casi todos los días a lo largo de más de 1 año.

c. El tipo, gravedad y complejidad de los tics cambia con el tiempo.

d. Inicio antes de los 20 años.

e. Los movimientos involuntarios y ruidos no pueden justificarse por otros medios.

f. Se asocian a ecolalia (repetición de palabras) y coprolalia (uso frecuente de palabras malsonantes).

Se asocian con trastornos obsesivo-compulsivos y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Tratamiento: tetrabenacina (depleción presináptica de dopamina), neurolépticos (haloperidol, pimozida) y clonidina. Si se asocia a TDAH, se puede asociar un ISRS.

El **síndrome de Tourette** es un trastorno neuroconductual heterogéneo que se manifiesta por tics motores y fónicos de inicio en la infancia, a menudo acompañados de una variedad de

comorbilidades conductuales, incluido el déficit de atención y el trastorno obsesivo compulsivo. El tratamiento debe adaptarse a las necesidades y objetivos de cada paciente y sus familias. Todos los pacientes deben recibir educación sobre la afección y, si es posible, participar en una terapia conductual dirigida a los tics y/o comorbilidades. Las terapias farmacológicas, como los **agonistas alfa,** el **topiramato** y los **inhibidores vesiculares del transporte de monoaminas tipo 2,** generalmente se utilizan como terapias de primera línea en pacientes con tics problemáticos que no se controlan con la terapia conductual o cuando esta última no está disponible o no es accesible. Las inyecciones de **toxina botulínica** se pueden utilizar en pacientes con tics focales molestos. La terapia de segunda línea incluye **antipsicóticos**: **flufenazina, aripiprazol, risperidona y ziprasidona.** Estos medicamentos son generalmente eficaces, pero conllevan el riesgo de síndrome metabólico, disquinesia tardía y otros efectos secundarios. Se necesita mucha más investigación antes de que se puedan recomendar terapias novedosas, como productos *derivados del cannabis o estimulación magnética transcraneal.* Los ensayos clínicos en curso con **ecopipam,** antagonista del receptor D1, y otras terapias experimentales son prometedores. Los pacientes con tics refractarios a los tratamientos convencionales pueden ser candidatos para *la estimulación cerebral profunda,* pero se necesitan más estudios para determinar la selección óptima del objetivo (Billnitzer y Jankovic, 2020).

El **síndrome de Tourette (ST)** es una enfermedad neuropsiquiátrica que presenta tics y tics vocales, con una prevalencia de aproximadamente el 1%, incluido el 75% del número total de pacientes masculinos. El ST perturba gravemente la carrera, la educación y la vida de los pacientes y supone una carga psicológica grave e insoportable para los propios pacientes y sus familias. En la actualidad, no existen medicamentos clínicos específicos recomendados para el tratamiento del ST. Por tanto, es necesario seleccionar la medicación adecuada para el tratamiento sintomático en función de la experiencia personal del médico y de los síntomas del paciente, con el objetivo principal de aliviar los síntomas, mejorando así las habilidades sociales y los problemas psicológicos del paciente. Se utilizan **tetrabenacina** (depleción presináptica de dopamina) y **neurolépticos** (haloperidol, pimozida) y clonidina. (Gong y col., 2024).

18.3 Corea (figs. 18.28 a 18.30).

Movimientos arrítmicos de tipo espasmódico, irregulares, asimétricos, que abarcan dedos de manos, manos o una extremidad. Entre uno y otro movimiento hay flaccidez. Lesión: núcleo caudado y putamen.

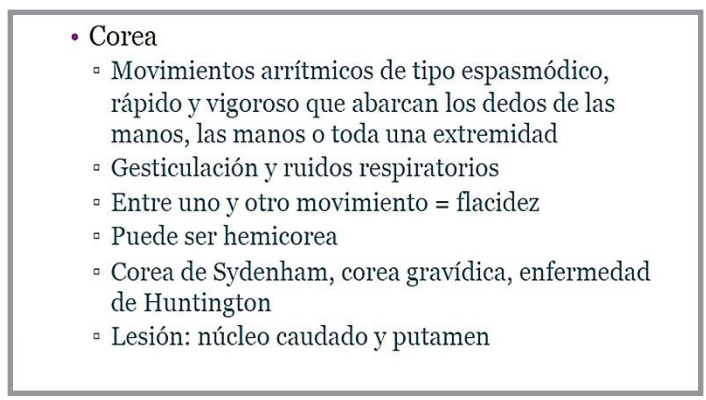


Fig. 18.28 Corea (slideplayer).

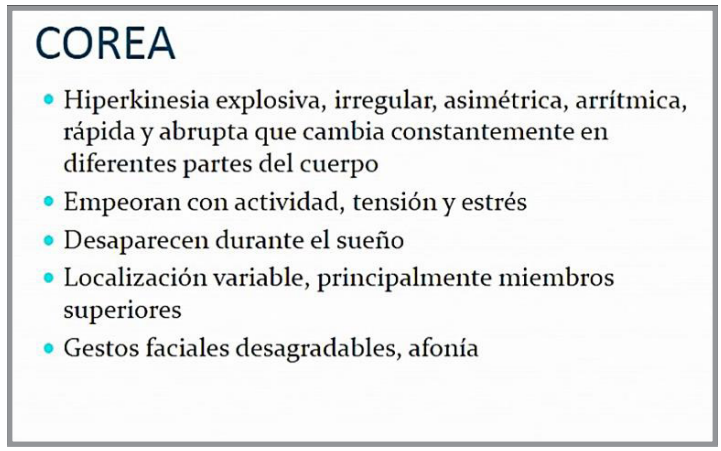


Fig. 18.29 Corea (slideplayer).

- **Enfermedad (corea) de Huntington (EH):** el término corea ("baile") hace referencia a movimientos arrítmicos, rápidos, irregulares, incoordinados e incesantes que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo. Lesión: *atrofia del núcleo caudado,* con dilatación secundaria de las astas frontales de los ventrículos laterales. Presenta hipotonía y fatiga.

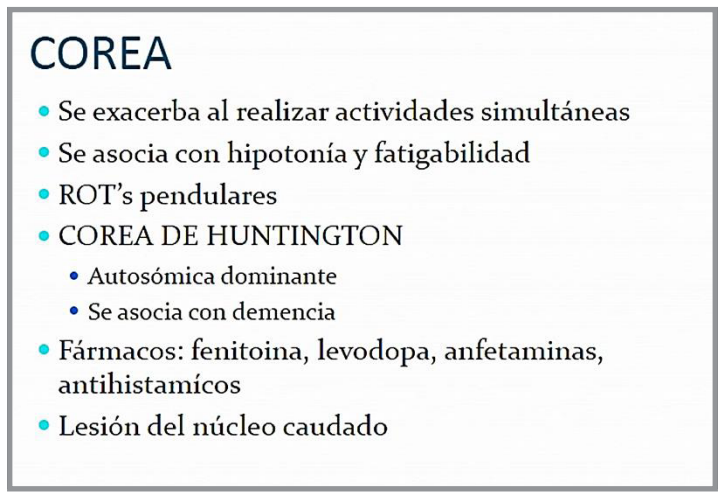


Fig. 18.30 Corea (slideplayer).

Patología (fig. 18.31).

Atrofia de la cabeza del caudado y putamen bilaterales. Se asocia a atrofia fronto-temporal y ventriculomegalia. Afectación de las neuronas más pequeñas en estriado. Gliosis y pérdida neuronal cortical en capas 3,5 y 6.

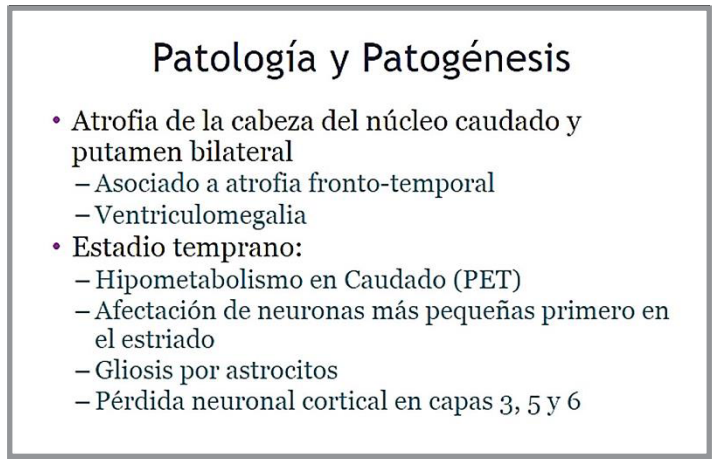


Fig. 18.31 Patogénesis de la EH (slideplayer).

Genética (fig. 18.32).

- **Huntingtina:** cromosoma 4, repeticiones CAG.

- La EH es la forma más común de corea hereditaria. Se hereda con carácter *autosómico dominante* y es el resultado de la expansión del *triplete CAG* en el **brazo corto del cromosoma 4 (gen IT15)**, que codifica para la proteína **huntingtina.** Mutación: expansión de poliglutamina (CAG). La huntingtina s acumula en estriado y corteza.

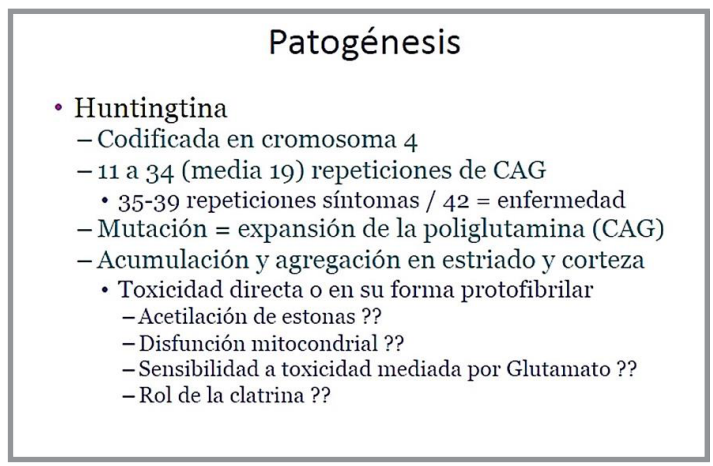


Fig. 18.32 Patogénesis de la EH (slideplayer).

Epidemiología (fig. 18.33).

- Mundial: 4-5/100.000.

- Tercera-cuarta década.

- 3-5% antes de los 15 años y 30% sintomáticos después de los 50 años.

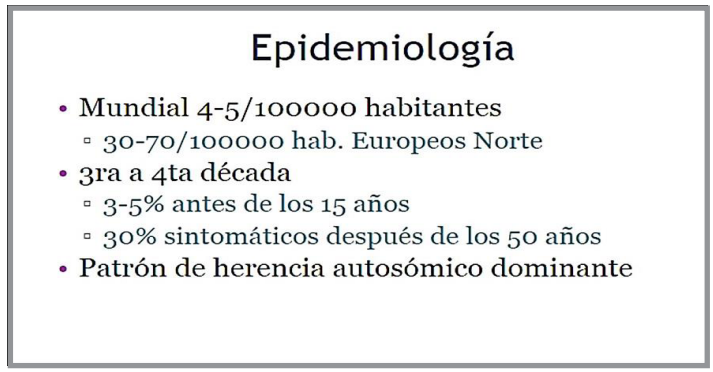


Fig. 18.33 Epidemiología de la EH (slideplayer).

Vías: lesión en cuerpo estriado (fig. 18.34).

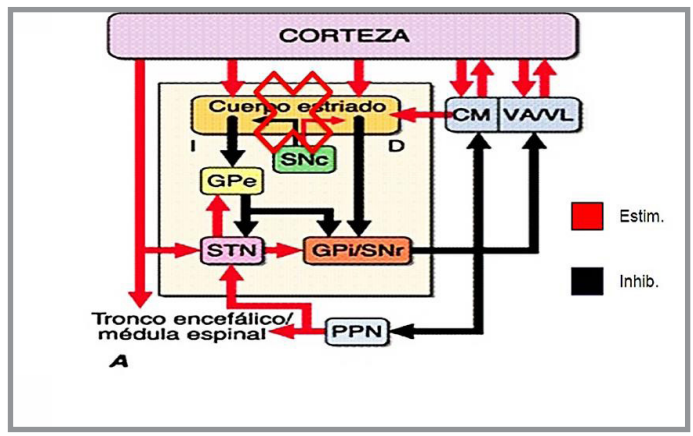


Fig. 18.34 Vías de la EH (slideplayer).

Clínica (figs. 18.35 a 15.38).

Tríada:

a. Trastornos del movimiento: corea, pero pueden asociarse a distonías y atetosis. Disartria: incoordinación lengua-diafragma. Movimientos oro-linguales y sacádicos oculares. Signo del ordeño.

b. Deterioro cognitivo:

- Comienza con alteraciones del carácter. Irritables. Demencia subcortical. Dispraxias, inatención, lenguaje alterado, memoria preservada.

- *Alteraciones del sueño.*

c. Trastornos psiquiátricos y del comportamiento. Hay trastornos afectivos, incluyendo depresión unipolar o bipolar, que afecta a un 50% de los casos. Progresa a estado vegetativo.

El riesgo de suicidio es mayor que en la población general. En un 5-10% de los casos, existen trastornos psicóticos.

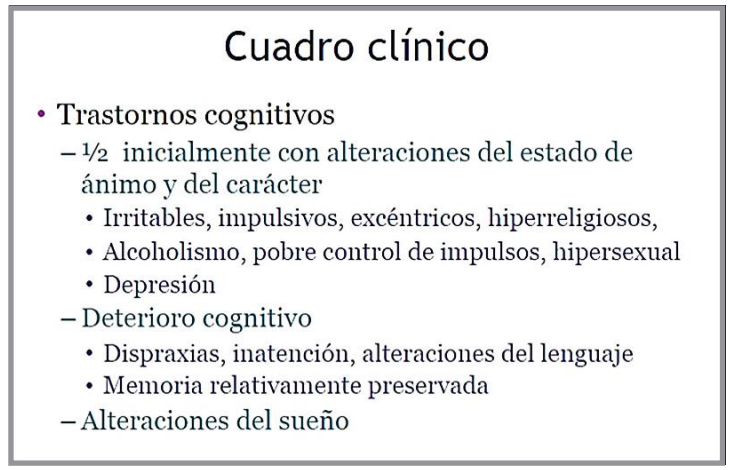


Fig. 18.35 Clínica de la EH (slideplayer).

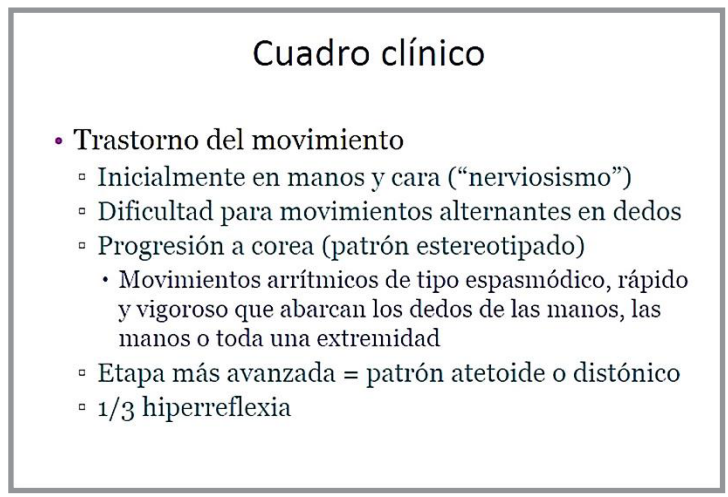


Fig. 18.36 Clínica de la EH (slideplayer).

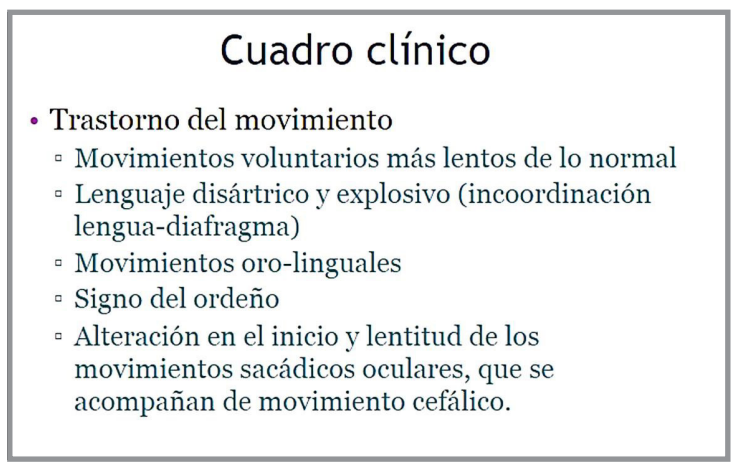


Fig. 18.37 Clínica de la EH (slideplayer).

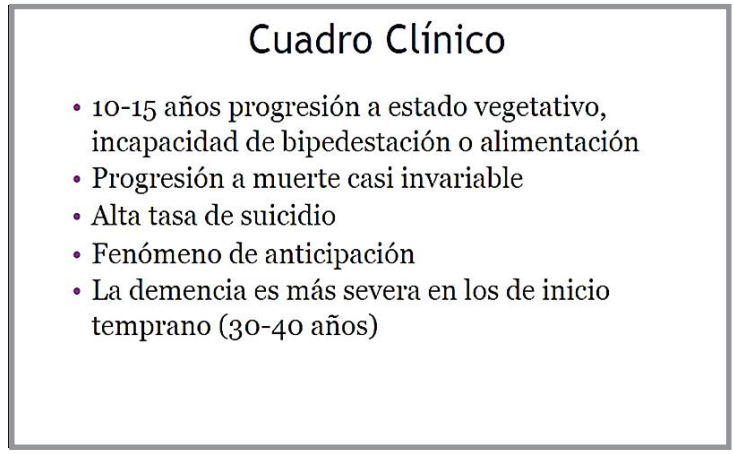


Fig. 18.38 Clínica de la EH (slideplayer).

Diagnóstico (fig. 18.39).

- *Historia clínica:* antecedentes familiares.

- *Valoración del número de tripletes CAG*: en el cromosoma 4.

- PET: hipometabolismo en caudado y putamen.

- RM: atrofia en caudado y putamen.

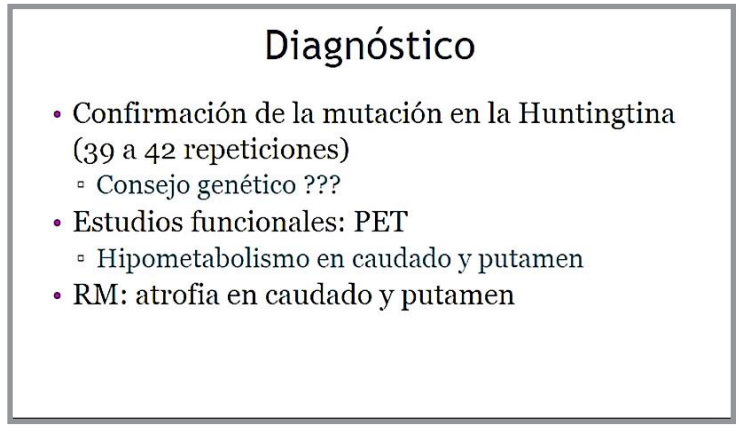


Fig. 18.39 Diagnóstico de la EH (slideplayer).

Tratamiento (fig. 10.40).

- *Sintomático:* tetrabenazina.

- *Trastorno del comportamiento:* haloperidol, quetiapina, clozapina. Antidepresivos.

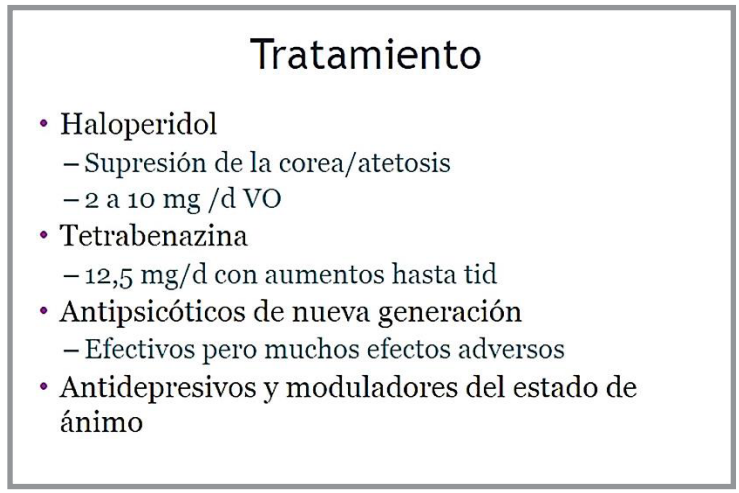


Fig. 18.40 Tratamiento de la EH (slideplayer).

18.4 Hemibalismo (fig. 18.41).

Similar a la corea pero con movimientos más rápidos y violentos. Involucran a músculos proximales, desaparecen con el sueño y respetan cara y tronco.

Lesión: núcleo subtalámico de Luys contralateral y afectación de las fibras que van al globo pálido. Se puede acompañar de hemicorea.

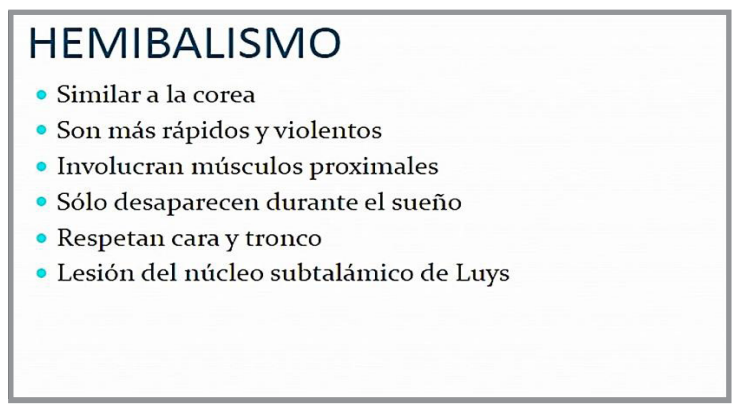


Fig. 18.41 Hemibalismo (slideplayer).

18.5 Atetosis (fig. 18.42).

Movimientos más lentos, sostenidos y de mayor amplitud que en la corea. Combinan flexión, extensión, abducción, pronación y supinación. Se asocian a gestos faciales. Empeoran con el estrés. Presentan hipertonía y debilidad.

Lesión: núcleo caudado y putamen (cuerpo estriado).

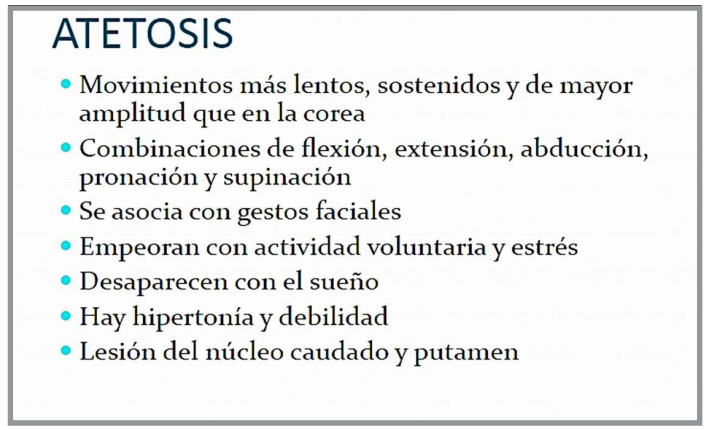


Fig. 18.42 Atetosis (slideplayer).

18.6 Espasmos (figs. 18.43-18.44).

Secundarios a irritación de nervios periféricos que provocan contracción de los músculos inervados. Pueden ser: *clónicos* (inicio rápido, breves, repetitivos) o *tónicos* (prolongados, sinuosos, continuos con alteración de la postura).

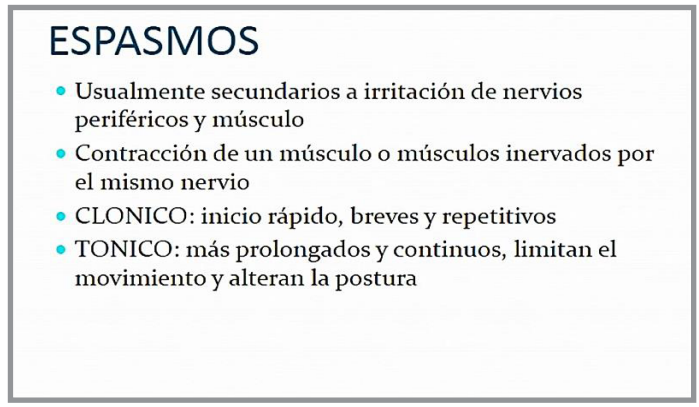


Fig. 18.43 Espasmos (slideplayer).

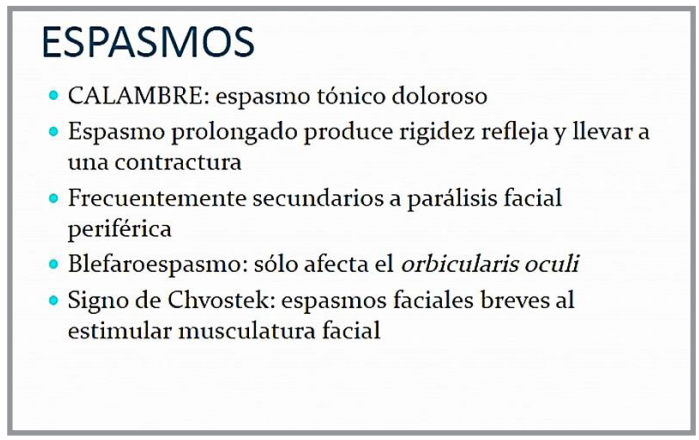


Fig. 18.44 Espasmos (slideplayer).

18.7 Calambres (FI. 18.45).

Se presentan en pierna y pie. Son posteriores a un ejercicio fuerte y diaforesis profusa. Es la reacción a una contracción muscular enérgica. Más frecuente en las noches. Los calambres persistentes presentan hipocalcemia e hipomagnesemia. Ej.: la hiperventilación baja el ion calcio.

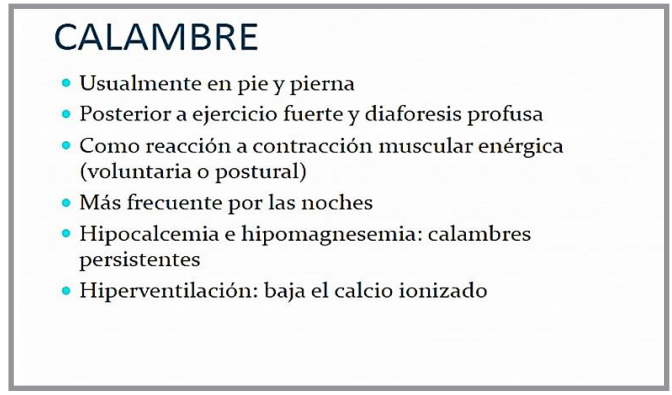


Fig. 18.45 Calambre (slideplayer).

Parkisonismo: tipos.

1. Idiopático (primario): enfermedad de Parkinson (EP).

2. Sintomático (secundario).

3. Síndromes Parkinson-Plus.

4. Síndromes parkinsonianos o parkinsonismos.

18.8 Enfermedad de Parkinson idiopática (EP) (figs. 18.46 a 18.59).

Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. Trastorno neurodegenerativo por *acumulación neuronal de α-sinucleína.* Presenta una reducción en la transmisión dopaminérgica a nivel de los *ganglios basales.*

Fig. 18.46 EP (slideplayer).

Epidemiología (fig. 18.47).

Su prevalencia es de unas 160/100.000 habitantes, pero es variable en función de la edad y el área geográfica. Afecta más frecuentemente a varones (3:2), con una edad media de comienzo alrededor de los 55 años. Sólo un 5-10% debuta antes de los 40 años, en cuyo caso habría que sospechar formas genéticas de EP. A los 70 años la prevalencia es de 550/100.000 y la incidencia 120/100.00 anual. Incidencia: 20/100.000/año.

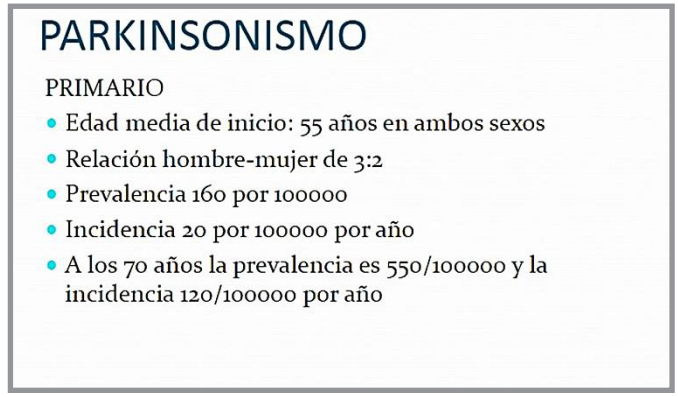


Fig. 18.47 EP: epidemiología (slideplayer).

Factores asociados a la EP:

Predisponentes: edad.

Genéticos:

Parkina: autosómica recesiva.

Dardarina: autosómica dominante.

Sinucleína: autosómica dominante con la enfermedad del Gaucher.

Ambientales:

Tetrahidropiridina; manganeso; pesticidas y herbicidas.

Traumatismos craneoencefálicos.

Café, té.

Tabaco.

Genética y patogenia (fig. 18.48).

- Genes relacionados:

Mutación de la dardarina, sinucleína o la forma heterocigota de Gaucher.

- Formas familiares:

- PARK 1, 5 (autonómica dominante).

- PARK 2, 7 (autonómica recesiva).

- *Síntesis de:*

- Sinucleína alfa.

- Parkina.

- Hidrolasa carboxiterminal de ubicuina L1.

- *Multicausal:* suma de factores de riesgo con cierta predisposición genética.

- *Muerte neuronal:*

- Vulnerabilidad genética.

- Estrés oxidativo.

- Factores ambientales.

- Disfunción proteasómica.

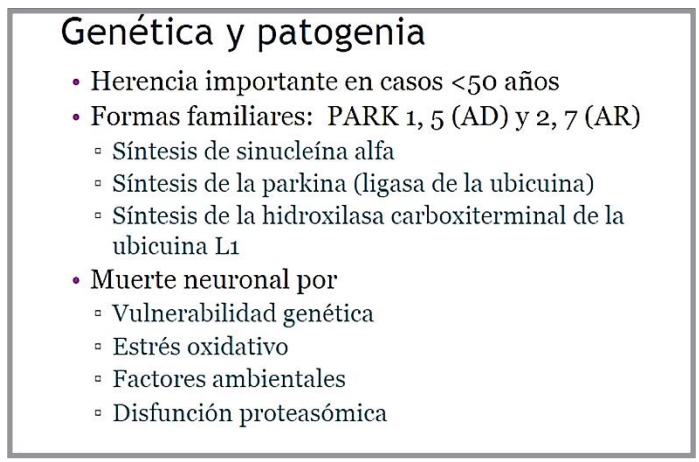


Fig. 18.48 EP: genética y patogenia (slideplayer).

Anatomía patológica.

Se detecta una pérdida neuronal de la porción compacta de la *sustancia nigra* que proyecta dopamina sobre el núcleo estriado, pero también se alteran otros sistemas: *colinérgico* (núcleo basal de Meynert, núcleo pedúnculo-pontino), *noradrenérgico* (locus coeruleus) y el *sistema vegetativo autonómico.* El marcador anatomopatológico más característico son los **cuerpos de Lewy,** que están compuestos por α-sinucleína, que se disponen en las diferentes estructuras cerebrales (núcleo olfatorio, corteza cerebral, troncoencéfalo) y en el tubo digestivo.

- **Cuerpos de Lewy:** son estructuras eosinofílicas intracitoplásmicas de las neuronas, característicamente circulares, compuestas por numerosas proteínas, siendo la más importante la *alfa-sinucleína.* Tienen un núcleo proteínico denso rodeado de un halo claro periférico. Aparecen en la enfermedad de Parkinson y en la demencia de cuerpos de Lewy.

Vías: lesión en ganglios basales **(fig. 18.49).**

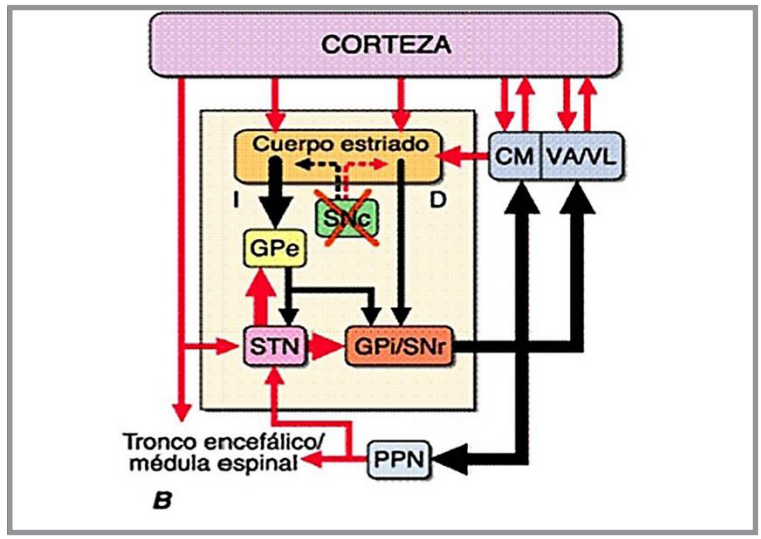


Fig. 18.49 EP: vías (slideplayer).

Clínica (figs. 18.50 a 18.52).

- Síntomas motores:

- *Bradicinesia.*

- *Rigidez en tubo de plomo* asociada a rueda dentada en la movilidad pasiva

- *Temblor de reposo* (4-6 Hz) en extremidades superiores (en cuenta de monedas) (85%). Puede afectar también a mandíbula, labios y lengua. El 10-20% de los pacientes no lo presentan.

- *Inestabilidad postural* no explicada por otras causas (caídas hacia adelante).

- *Hipomimia facial ("cara de póker"),* reducción del parpadeo.

- *Limitación en la supraelevación de la mirada.*

- *Hipofonía.*

- *Camptocornia* (anteversión de tronco al caminar).

- *Marcha apráxica* (arrastrando los pies), festinante y con bloqueos de la marcha según progresa la enfermedad. Reducción del braceo

- *Micrografía.*

El inicio de la sintomatología es típicamente asimétrico, iniciando con temblor de reposo de predominio en un miembro superior, que asocia generalmente mayor bradicinesia y rigidez. Según progresa la enfermedad, la sintomatología se vuelve bilateral, aunque siempre más marcada en el hemicuerpo de debut (enfermedad asimétrica).

- Síntomas no motores:

- Deterioro cognitivo leve subcortical.

- Trastorno de conducta del sueño REM.

- Digestiva: estreñimiento, sialorrea.

- Urinaria: incontinencia y nicturia.

- Hiposmia.

- Depresión y cuadros de ansiedad.

- Dolor.

- Disautonomía: episodios de hipersudoración e hipotensión.

Fig. 18.50 EP: Clínica (slideplayer).

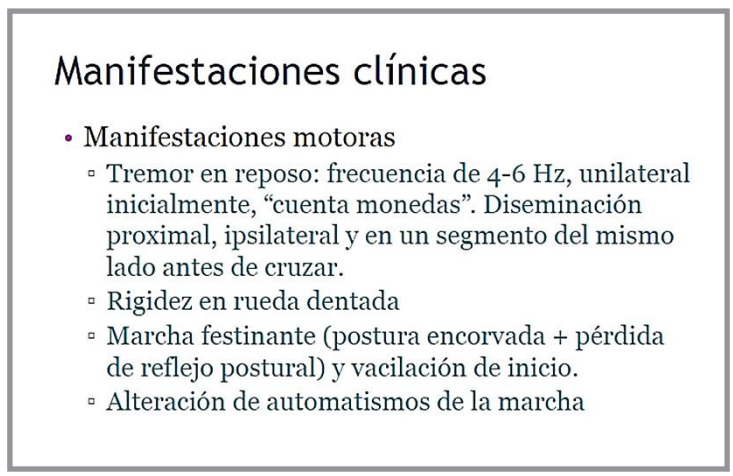


Fig. 18.51 EP: Clínica (slideplayer).

Fig. 18.52 EP: Clínica (slideplayer).

Diagnóstico.

- *Clínico.*

- *Cribado de medicación:* potencialmente parkinsonizante.

- *TC/RM craneal:* imprescindible. Suele ser normal.

- *DaT-SCAN presináptico:* suele evidenciar hipocaptación del radiotrazador en los ganglios basales.

- *Ecografía de sustancia nigra mesencefálica*: se aprecia hiperecogenicidad en el 75-96% de los pacientes con enfermedad de Parkinson.

Tratamiento (figs. 18.53 a 18.59).

Reposición del sistema dopaminérgico:

a. L-Dopa: asociada a un inhibidor de la dopa-descarboxilasa periférica (carbidopa obenseracida), sigue siendo considerada el mejor tratamiento.

- Fenómeno wearing off o fin de dosis. Suelen ser las primeras en aparecer. Se tratan aumentando la dosis de L-Dopa.

Liberación rápida: Sinemet/Parcopa.

Liberación prolongada: Sinemet CR.

Preparados combinados: L-Dopa+Cbd+Entacapone.

Dosis inicial: Sinemet 25/100mg tid o Sinemet CR 50/200 bid.

Dosis máxima: Sinemet 200/800mg/d o Sinemet CR 400/1600mg/d.

b. Fluctuaciones motoras:

- Fenómenos on-off. Consisten en importante empeoramiento motor impredecible tras tomarse correctamente la medicación. Difícil de controlar.

- Fenómenos de no on. Asegurarse tomar la medicación con estómago vacío.

- Discinesias. Suelen ser las últimas en aparecer. Se recomienda reducir la L-dopa.

b. Agonistas dopaminérgicos: se utilizan en monoterapia cuando existe afectación leve-moderada, especialmente en pacientes jóvenes (< 70 años) y asociados a L-dopa en fases moderadas/avanzadas.

- **Pramipexol y ropinirol** (orales).

- **Rotigotina** (un parche de 24 horas de liberación prolongada).

- **Apomorfina.** Único de administración IM de forma puntual o en bomba continua.

c. Inhibidores de la COMT: inhibidores de la catecol-O-metil-transferasa (entacapona, tolcapona y opicapona) aumentan también la biodisponibilidad de la L-dopa, inhibiendo su metabolismo, por lo que pueden administrarse asociados L-dopa (y opicapona).

d. Anticolinérgicos (trihexifenidil, biperideno). Son útiles para el tratamiento de pacientes jóvenes con predominio clínico del temblor de reposo. Cada vez más en desuso.

e. Inhibidores selectivos de la MAO-B: rasagilina y safinamida.

f. Bloqueante de los receptores NMDA de glutamato: amantadina. Se usa casi exclusivamente para reducir las discinesias.

g. Quirúrgico. Se basa en la estimulación cerebral profunda sobre los núcleos subtalámicos.

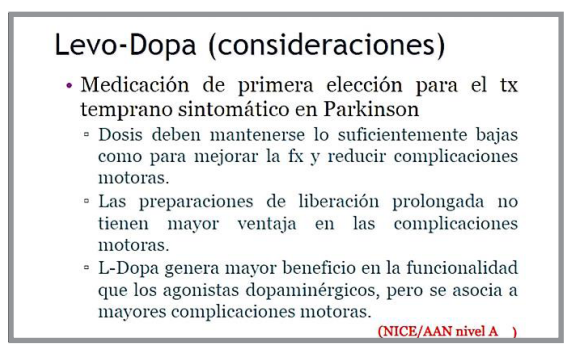


Fig. 18.53 Tratamiento (slideplayer).

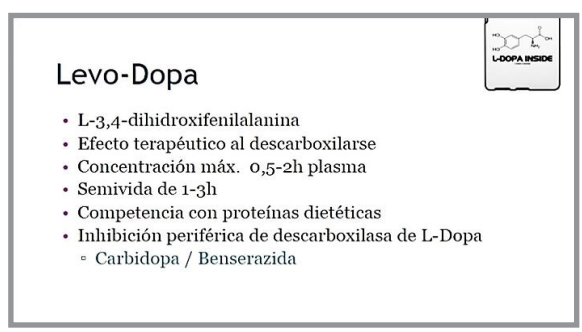


Fig. 18.54 Tratamiento (slideplayer).

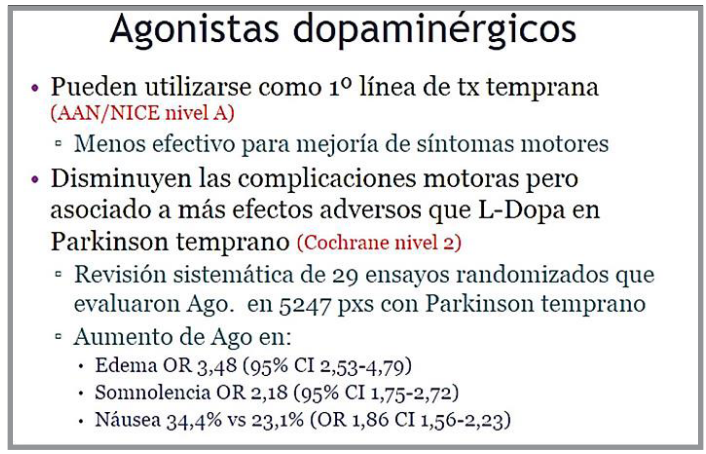


Fig. 18.55 Tratamiento (slideplayer).

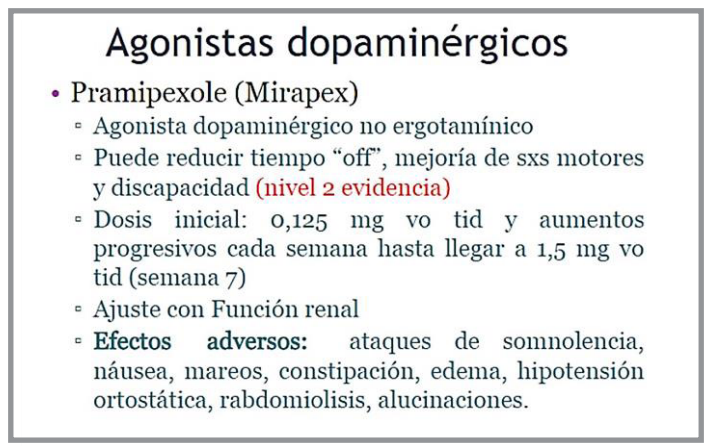


Fig. 18.56 Tratamiento (slideplayer).

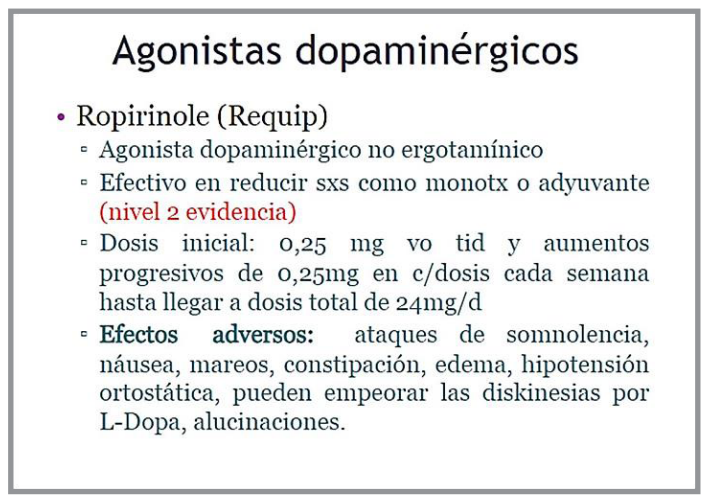


Fig. 18.57 Tratamiento (slideplayer).

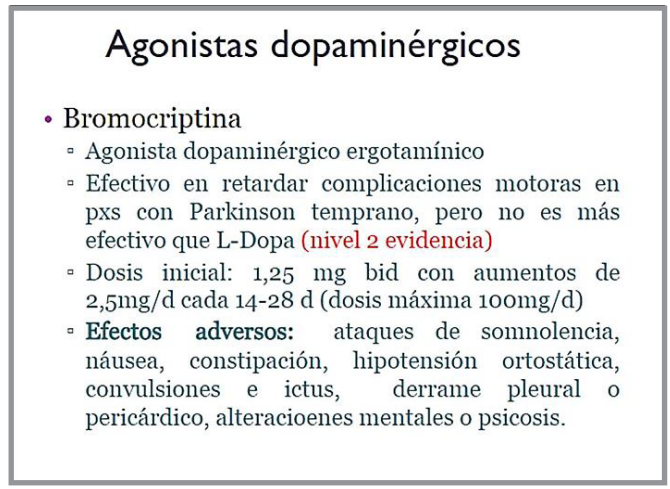


Fig. 18.58 Tratamiento (slideplayer).

Fig. 18.59 Tratamiento (slideplayer).

18.9 Síndromes parkinsonianos o parkinsonismos (figs. 18.60 a 18.70):

- Parkinsonismos neurodegenerativos.
- Inducido por fármacos: neurolépticos, antieméticos, antivertiginosos.
- Con demencia inicial (> 1 año del Dx).
- Parálisis supranuclear progresiva (PSP).
- Enfermedad por cuerpos de Lewy.
- Sin demencia inicial.
- Parkinsonismo plus.
- Enfermedad Parkinson idiopática.
- Parkinsonismo + otros síntomas (AMS)
- Enfermedad de Parkinson AMS-cerebelosa.

- AMS-parkinsoniana (antigua degeneración estriato-nígrica).
- AMS + hipotensión ortostática ± incontinencia (Shy Drager).

A. Parkisonismo inducido por fármacos (fig. 18.60).

Bloqueo de receptores dopaminérgicos en el sistema nigro-estriado: fenotiazinas, butifenonas. Depleción de dopamina en el *striatum:* reserpina. Mejora al suspender el fármaco.

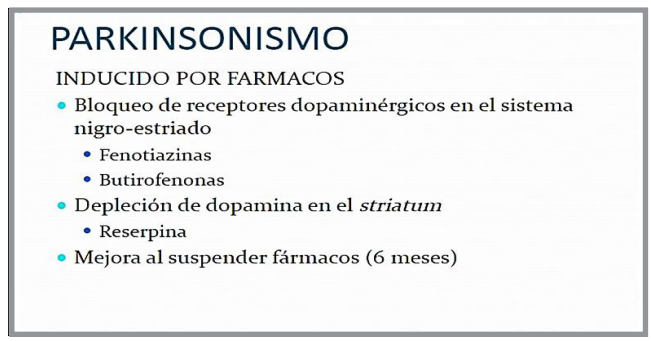


Fig. 18.60 Parkisonismo inducido por fármacos (slideplayer).

B. Parkisonismo inducido por MPTP: metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina **(fig. 18.61).**

Es una protoxina captada por las neuronas dopaminérgicas. MAO-B la convierte en MPTP que induce estrés oxidativo celular. Se presenta en drogadictos y expuestos a MPTP en laboratorios industriales.

Fig. 18.61 Parkisonismo inducido por MPTP (slideplayer).

C. PARKISONISMO: síndrome de hemiparkinsonismo-hemiatrofia (fig. 18.62).

Es secundario a lesiones neonatales cerebrales. Inicio: edad adulta temprana. Curso benigno. Pobre respuesta a levodopa.

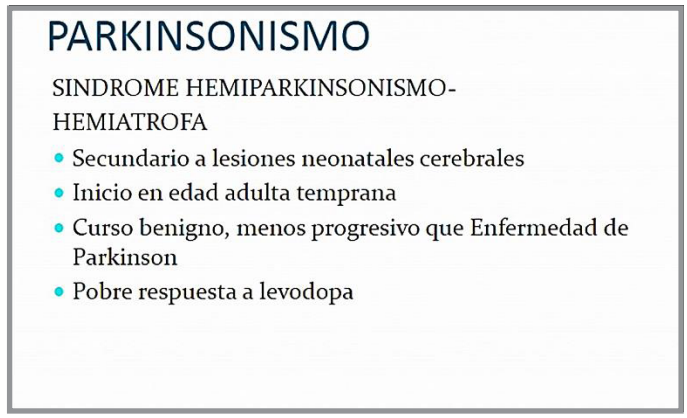


Fig. 18.62 Parkisonismo: síndrome de hemiparkinsonismo- hemiatrofia (slideplayer).

D. Parkisonismo postencefalítico (fig. 18.63).

Pandemia de encefalitis letárgica. Se forman ovillos neurofibrilares en neuronas de la *sustancia nigra.* Presenta crisis oculogiras, distonías, tics. Hay pobre tolerancia a levodopa.

Fig. 18.63 Parkisonismo postencefalítico (slideplayer).

E. Parkisonismo vascular (fig. 18.64).

Se ve en infartos lacunares cerebrales, secundario a HTA, afecta a miembros inferiores: trastorno severo de la marcha, pobre respuesta a levodopa.

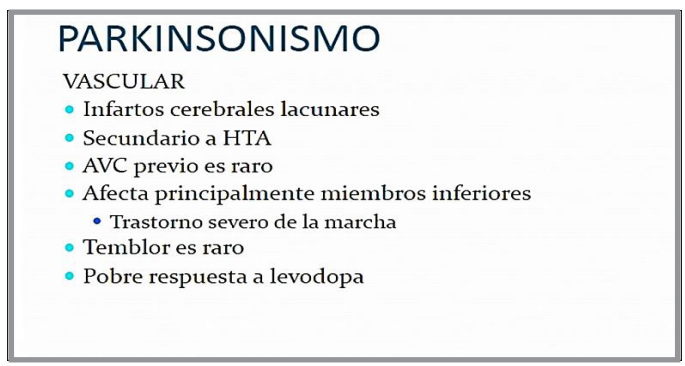


Fig. 18.64 Parkisonismo vascular (slideplayer).

F. Parkisonismo con degeneración ganglionar cortical-basal (figs. 18.64-18.65).

Presenta meganeuronas acromáticas en corteza cerebral frontal/parietal y degeneración neuronal en *sustancia nigra* y cuerpo estriado. Es unilateral: rigidez y distonía en extremidad. Apraxia, astereognosia, anosognosia, asomatognosia, temblor de intención, Tratamiento antiparkinsoniano ineficaz.

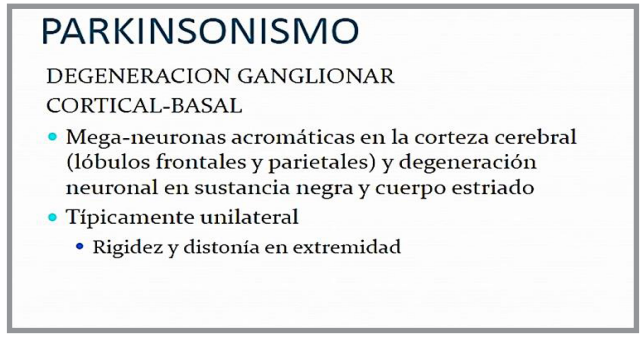


Fig. 18.65 Parkisonismo: degeneración ganglionar cortical-basal (slideplayer).

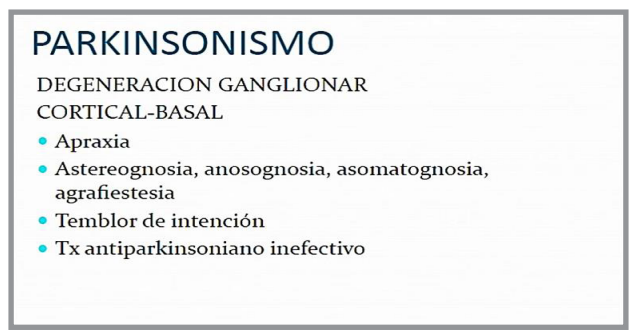


Fig. 18.66 Parkisonismo: degeneración ganglionar cortical-basal (slideplayer).

G. Parkisonismo Lytico-Bodig (figs. 18.64-18.65).

Complejo Parkinson-Demencia-Esclerosis lateral amiotrófica de Guam. Se produce por una neurotoxina de una semilla *Cycas cirsinalis.* Se forman neurofibrillas en las neuronas, sin cuerpos de Lewy.

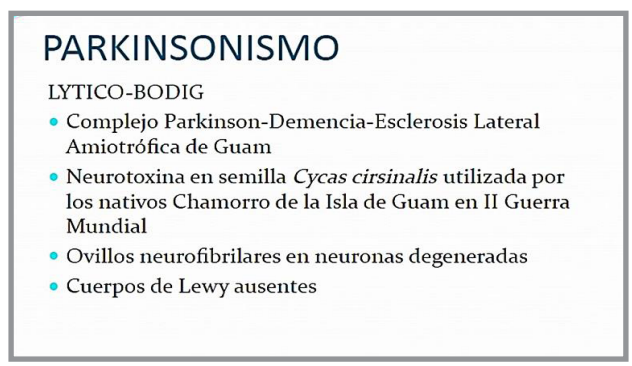


Fig. 18.67 Parkisonismo: Lytico-Bodig (slideplayer).

H. Atrofia multisistémica (AMS) (figs. 18.68 a 18.70).

Grupo heterogéneo de patologías neurodegenerativas que se caracterizan porque combinan síntomas y signos *parkinsonianos, cerebelosos, piramidales o disautonómicos.* No suelen asociarse a demencia. La mala o nula respuesta a L-Dopa es la norma.

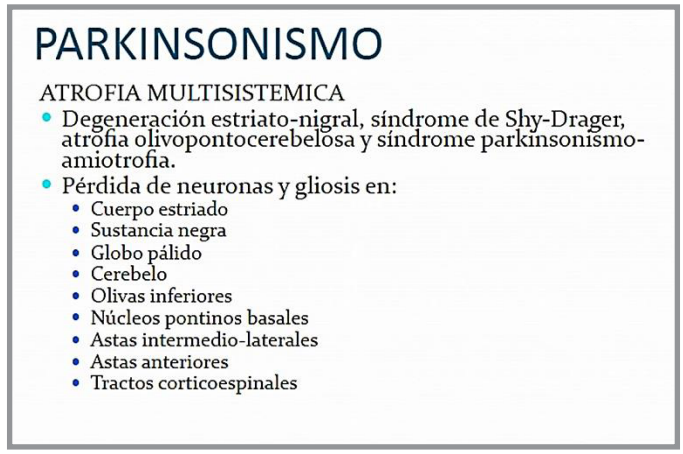


Fig. 18.68 Parkisonismo: atrofia multisistémica (slideplayer).

Hay depósito de sinucleína como en la EP, pero no forma cuerpos de Lewy. Las AMS presentan *pérdida neuronal y gliosis,* sin cuerpos de Lewy pero con *alfa-sinucleína dentro de la oligodendroglía* que puede afectar a las siguientes estructuras: *sustancia nigra,* caudado y putamen, globo pálido, olivas inferiores, protuberancia, cerebelo y columnas intermedio-laterales/anteriores medulares y tractos cótico-espinales. Presenta inestabilidad (marcha atáxica), disautonómica precoz y falta de respuesta a L-Dopa.

- **AMS parkinsoniana (AMS-P)** (antiguamente llamada degeneración estriato-nígrica). Importante disautonomía: presenta hipotensión ortostática e incontinencia. Hay un 10% de pacientes con parkinsonismo. Estridor laríngeo. Diskinesias por levodopa **(fig. 18.69).**

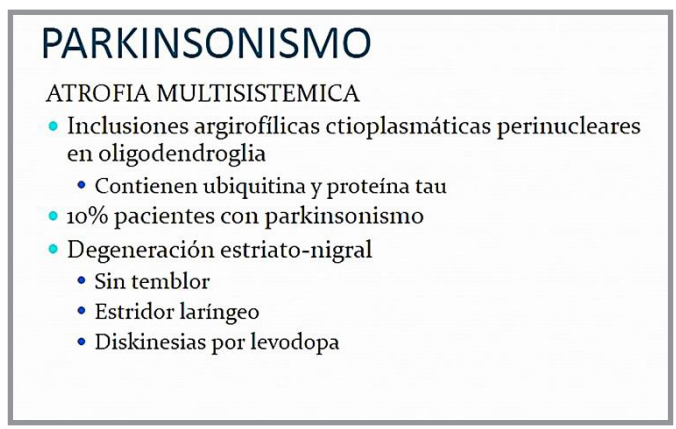


Fig. 18.69 Parkisonismo: atrofia multisistémica (slideplayer).

- **AMS**: con síndrome de Shy-Drager: disfunción autonómica, hipotensión ortostática, puede asociarse con parkinsonismo, ataxia y amiotrofia. Cuando hay atrofia olivopontocerebelosa presenta parkinsonismo y ataxia. Las formas con parkinsonismo y amiotrofia son raras **(fig. 18.70)**.

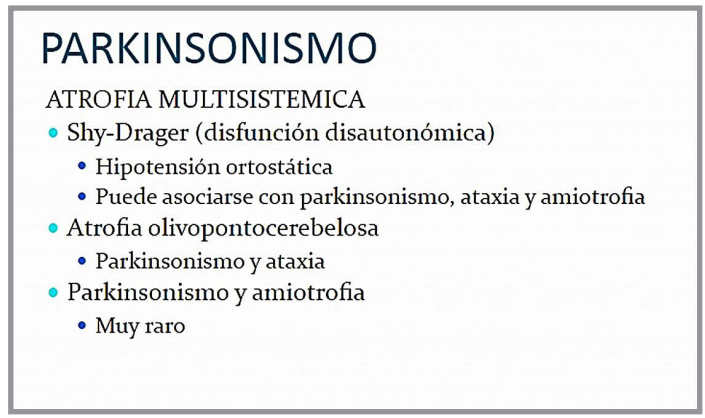


Fig. 18.70 Parkisonismo: atrofia multisistémica (slideplayer).

La **cirugía de estimulación cerebral profunda (ECP)** es un tratamiento establecido y eficaz para varios trastornos del movimiento (temblor, enfermedad de Parkinson y distonía) y está bajo investigación en muchos otros trastornos neurológicos y psiquiátricos. Sin embargo, los orígenes y el desarrollo de esta técnica neurofuncional no siempre se comprenden y reconocen bien. Se destacan los hitos importantes y los protagonistas más destacados (neurocirujanos, neurólogos y neurofisiólogos) que fueron pioneros e impulsaron esta terapia a lo largo del siglo XX y principios del XXI. Además de los marcadores históricos de DBS, también analizamos brevemente los nuevos desarrollos en el campo y los desafíos futuros que acompañan a dicho progreso (Cavallieri y col., 2024).

La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) (DaTscan) del transportador de dopamina (DAT), una técnica de imagen que explora la integridad del sistema nigroestriatal presináptico, puede ser útil en la evaluación de trastornos parkinsonianos clínicamente complejos en el contexto apropiado y cuando se interpreta adecuadamente. Se revisan las ventajas y desventajas del uso de DaTscan para el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos utilizando un formato basado en casos. Si bien el DaTscan no reemplaza un examen neurológico cuidadoso para determinar la probabilidad de EP u otros parkinsonismos en la mayoría de los escenarios clínicos, puede ser útil en la evaluación de trastornos en los que se observa un temblor abductor en reposo, un temblor postural prominente o características incongruentes. No es lo suficientemente claro en el examen para distinguir el parkinsonismo neurodegenerativo de la distonía, el parkinsonismo inducido por fármacos y el parkinsonismo funcional (psicógeno), respectivamente (Rodríguez Porcel y col., 2016).

I. Parálisis supranuclear progresiva o enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski (figs. 18.71-18.72). Son pacientes de más de 70 años.

Se presenta: gliosis, ovillos neurofibrilares y pérdida de neuronas en estructuras subcorticales y corticales: núcleo subtalámico, globo pálido, *sustancia nigra,* núcleos oculomotores y vestibulares, corteza prefrontal/precentral.

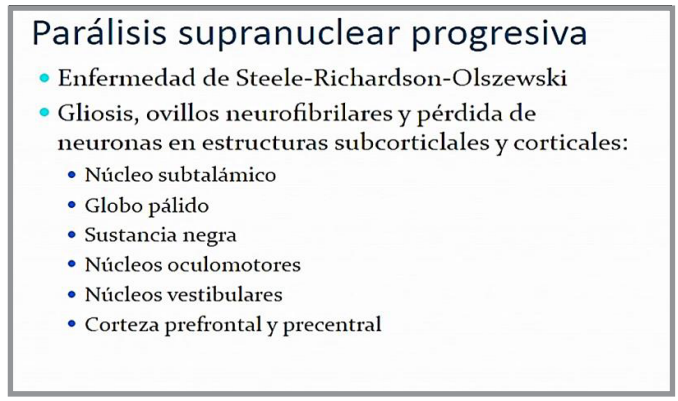


Fig. 18.71 Parálisis **supranuclear progresiva** (slideplayer).

Clínica.

- Síndrome parkinsoniano: bradiquinesia, rigidez axial, escaso temblor.

- *Parálisis de la mirada conjugada en el plano vertical: infraversión de la mirada:* en fases iniciales. Se considera el signo clínico más característico de esta enfermedad.

- *Deterioro cognitivo:* más marcado que en la EP.

- *Escasa o nula respuesta al tratamiento con L-dopa.*

- *Hiperextensión cervical* (retrocolli).

- *Disfagia y disartria.*

- *Cara de susto:* con boca abierta y ojos "hiperabiertos" (distonías faciales).

- *Hiperextensión tronco, rigidez de predominio axial* (tronco y cervical).

- *Ausencia de braceo simétrico.*

- *Inestabilidad (Caídas hacia atrás).*

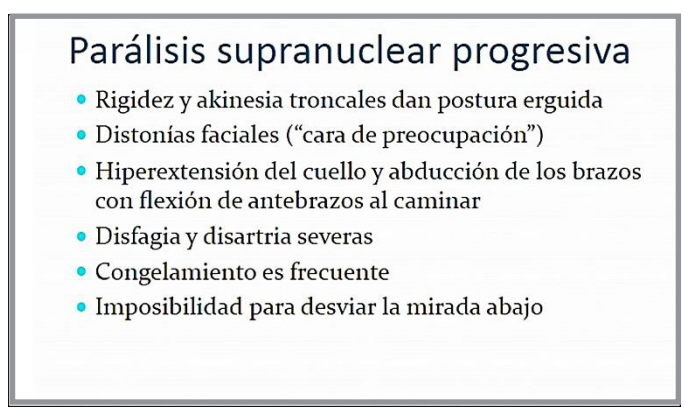


Fig. 18.72 Parálisis **supranuclear progresiva** (slideplayer).

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es un síndrome caracterizado por parkinsonismo progresivo con caídas tempranas debido a inestabilidad postural, oftalmoplejía supranuclear de mirada típicamente vertical, disfunción pseudobulbar, distonía del cuello y rigidez de la parte superior del tronco, así como disfunción cognitiva leve. La parálisis supranuclear progresiva debe diferenciarse de la EP teniendo en cuenta varias de las llamadas señales de alerta. Se presentamos una serie de casos caracterizados por anomalías de la marcha, caídas y bradiquinesia en los que la EP fue el diagnóstico inicial. Debido a un curso clínico tórpido, se realizó RM que demostró atrofia del mesencéfalo, altamente sugestiva de parálisis supranuclear progresiva. Los exámenes neurorradiológicos (RM, TC por emisión de fotón único y tomografía por emisión de positrones) pueden ser útiles para el diagnóstico de PSP. Se debe considerar el tratamiento con **levodopa,** especialmente en pacientes con un fenotipo más parkinsoniano (Fernández Ferreira y col., 2019).

- Parkisonismo con disfunción corticobulbar o corticoespinal:

- Aumento de reflejos miotáticos.

- Signo de Babinski.

- Dsartria.

- Disfagia.

- Labilidad emocional (síndrome pseudobulbar).

Referencias

- Billnitzer A, Jankovic J. Manejo actual de los tics y el síndrome de Tourette: tratamientos conductuales, farmacológicos y quirúrgicos. Neuroterapéutica 17(4):1681-1693, 2020.

- Cavallieri F et al. La historia de la estimulación cerebral profunda. Trastorno relacionado con el parkinsonismo 121:105980, 2024.

- Dressler D et al. Terapia con toxina botulínica de la distonía. J Neural Transm (Viena) 128(4):531-537, 2021.

- Fernández Ferreira R et al. Parálisis supranuclear progresiva como diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson en el anciano. Rev Esp Geriatr Gerontol 54(5):251-256, 2019.

- Gironell A et al. Temblor esencial: actualización de estrategias terapéuticas. Clínica Médica (Barc) S0025-7753(24)00030-7, 2024.

- Gong H et al. Tratamiento farmacológico del síndrome de Tourette: del pasado al futuro. Ciencia Neuronal 45(3):941-962, 2024.

- Pérez Sánchez JR et al. Radiocirugía estereotáxica Gamma Knife® como tratamiento del temblor esencial y parkinsoniano: experiencia a largo plazo. Neurology (Ed. Inglesa) 38(3):188-196, 2023.

- Rodríguez Porcel F et al. Exploración del transportador de dopamina en la evaluación de pacientes con sospecha de parkinsonismo: una guía del usuario basada en casos. Experto Rev Neurother 16(1):23-9, 2016.

- Sciamanna G et al. Plasticidad, genética y epigenética en distonía: una actualización. Handb Clin Neurol 84:199-206, 2022.

- Stephen C. Las distonías. Continuo (Minneap Minn) 28(5):1435-1475, 2022.

- Thomsen M et al. Genética y patogénesis de la distonía. Annu Rev Pathol 19: 99-131, 2024.

- Witjas T et al. Temblor esencial: Actualización de estrategias terapéuticas (tratamiento médico y talamotomía con bisturí gamma). Rev Neurol (París) 172 (8-9): 408-415, 2016.

CAPÍTULO 19

TRAUMATISMOS CRANEOENCEFÁLICOS Y MEDULARES

19. Traumatismos craneoencefálicos (TCE).

Los TCE se consideran la primera causa de pérdida de conocimiento. Comprenden desde la conmoción cerebral hasta las diferentes fases de coma.

19.1 Conmoción cerebral.

La conmoción cerebral es la lesión traumática cerebral más frecuente y de menor transcendencia. Se define como una alteración del nivel de conciencia, transitoria (menos de 10 minutos), como consecuencia de un traumatismo no penetrante. Se pueden producir diversas alteraciones en el comportamiento del paciente (amnesia, incoordinación) que se recuperan en un tiempo breve. No se ha comprobado ningún tipo de alteración anatomopatológica ni radiológica en el encéfalo. Existe una leve alteración de neurotransmisores excitatorios y no precisa tratamiento específico **(fig. 19.1)**.

La **conmoción cerebral** afecta especialmente a adolescentes y jóvenes. Se comparó la efectividad de diferentes intervenciones: terapia de ejercicio, rehabilitación vestibular y reposo en adolescentes y jóvenes con conmoción cerebral. Se recomienda el uso del ejercicio y la rehabilitación vestibular para reducir los síntomas (Reina Ruíz y Quintero Cabello, 2023).

Se analizaron las alteraciones neuropsicológicas y los hallazgos neurorradiológicos en pacientes con **conmoción cerebral postraumática.** Se considera que el traumatismo craneoencefálico leve (TCE) no causa daño cerebral significativo, ya que los síntomas remiten espontáneamente al cabo de unos días. Sin embargo, esta idea se enfrenta a un escrutinio cada vez mayor. El propósito de este estudio es demostrar la presencia de alteraciones cognitivas tempranas en una serie de pacientes y vincular estos hallazgos con diferentes marcadores de daño cerebral. Se hizo un estudio prospectivo de una serie consecutiva de pacientes que fueron evaluados durante un período de 12 meses. Cuarenta y uno (3,7%) de los 1144 pacientes incluidos habían experimentado una conmoción cerebral. Los pacientes se sometieron a una evaluación clínica de rutina y

a una TC cerebral, y también se les administró una prueba estandarizada para detectar síntomas posteriores a una conmoción cerebral dentro de las primeras 24 hs y también 1 o 2 semanas después. La segunda evaluación también incluyó una batería de pruebas neuropsicológicas. Los resultados de estos estudios se compararon con los de un grupo de control de 28 voluntarios sanos con características similares. Veinte pacientes fueron sometidos a RM. La memoria verbal y el aprendizaje fueron las funciones cognitivas más afectadas. Siete de los 20 pacientes con hallazgos normales en la TC presentaron alteraciones estructurales en las imágenes de RM, que fueron compatibles con lesión axonal difusa en 2 casos. Los resultados sugieren que las alteraciones cognitivas tempranas y las lesiones cerebrales estructurales afectan a un porcentaje considerable de pacientes con síndrome postconmoción cerebral después de una lesión cerebral traumática (Rădoi ycol., 2018).

19.2 Contusión cerebral hemorrágica.

Son *lesiones hemorrágicas intraparenquimatosas traumáticas,* hiperdensas en la TC, cuya localización más frecuente es: lóbulo frontal, porción anterobasal del lóbulo temporal y polo occipital. La indicación quirúrgica dependerá de la localización, tamaño y estado neurológico del paciente. Suelen precisar tratamiento antiepiléptico (mayor porcentaje de crisis focales precoces o tardías asociadas). Hay recuperación luego del tratamiento **(fig. 19.2)**.

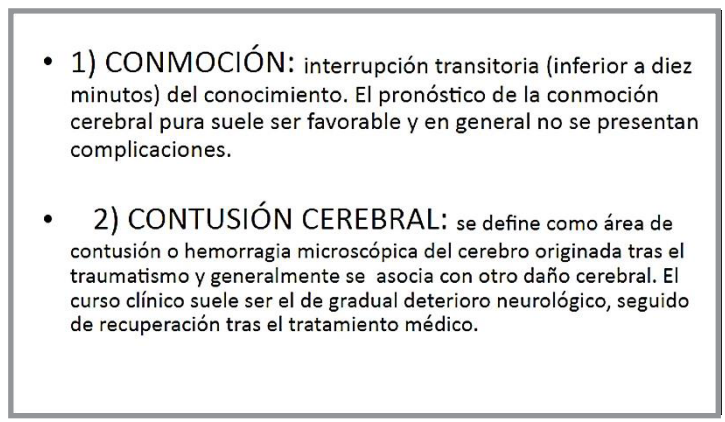


Fig. 19.1 Conmoción y contusión cerebral (slideplayer).

La *lesión cerebral traumática* (LCT) se considera el fenómeno traumático más incapacitante y casi siempre abarca un deterioro emocional, conductual y físico de por vida. Casi la mitad de los sobrevivientes hospitalizados de una lesión cerebral traumática experimentan discapacidades a largo plazo. La LCT incluye varios tipos de agresiones al cerebro. Uno de los mecanismos de daño más severos es la **contusión cerebral hemorrágica** que aumenta los riesgos de discapacidad y muerte en pacientes con LCT. Las contusiones cerebrales causan daño permanente a los tejidos del cerebro. La gravedad del daño está relacionada con la lesión primaria que se inicia por la energía cinética absorbida por la colisión y la cascada de respuestas de lesión secundaria que exacerban el daño primario. La lesión hemorrágica se produce en los momentos inmediatos al impacto en la cabeza. Las contusiones pueden progresar y expandirse. Las contusiones hemorrágicas recubren el parénquima cerebral con pérdida de la función. Se sabe que la sangre

es muy tóxica para el tejido cerebral sano; por lo tanto, las contusiones cerebrales se encuentran entre las formas de lesión secundaria más devastadoras. Las contusiones cerebrales se han atribuido al sangrado debido al flujo continuo de microvasos lesionados durante el episodio traumático inicial. Este concepto ha sugerido que la formación de una contusión podría deberse a una coagulopatía manifiesta o subyacente (Pellot y De Jesús, 2024).

En este estudio, se resumieron y analizaron los datos de referencia, las características de las imágenes y los exámenes de laboratorio de pacientes con **contusión cerebral** para desarrollar y validar un modelo de predicción que evalúe los resultados clínicos de los pacientes. Se incluyeron un 426 pacientes con contusión cerebral desde 2018 hasta 2021. La cohorte se dividió aleatoriamente en una cohorte de entrenamiento (n=284) y una cohorte de validación (n =142) con una proporción de 2:1. Se utilizó al menos la regresión absoluta y la regresión del operador de selección (Lasso) para detectar factores de alto riesgo que afectan el pronóstico del paciente y el desarrollo del modelo predictivo. Se analizó la capacidad de identificación y el valor de la aplicación clínica del modelo de predicción según Lasso. Se seleccionaron 12 factores pronósticos independientes: edad, puntuación del coma de Glasgow (GCS), estado de la cisterna basal, desplazamiento de la línea media, estado del tercer ventrículo, presión intracraneal (PIC) y grado de edema cerebral en la TC. El modelo mostró un buen rendimiento predictivo, con un índice C de (0,87, IC del 95%) en la cohorte de entrenamiento y (0,93, IC del 95%) en la cohorte de validación. El análisis de la curva de decisión clínica también mostró que el modelo aportaba grandes beneficios clínicos a los pacientes. Este estudio estableció una alta precisión del modelo de nomograma para predecir el pronóstico de pacientes con contusión cerebral. La relación LCR-glucosa/lactato (CG/ L), el volumen de la contusión y los valores medios de TC de la zona del edema, se incluyeron por primera vez en este estudio y fueron predictores independientes de mal pronóstico. Sin embargo, este modelo todavía tiene algunas limitaciones y deficiencias, que requieren una gran muestra y estudios prospectivos multicéntricos para verificar y mejorar los resultados (Zhu y col., 2021).

Se analizaron los factores que predicen la progresión de la **contusión cerebral** y el efecto de dicha progresión en los resultados clínicos. Las lesiones secundarias siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad asociadas con la lesión cerebral traumática. La progresión de las contusiones cerebrales ocurre hasta en el 75% de los pacientes con TCE, y esto contribuye al deterioro clínico posterior y a la necesidad de intervención quirúrgica. A pesar de esto, el papel de los factores clínicos y radiológicos tempranos en la predicción de la progresión de la contusión sigue estando relativamente mal definido debido a los estudios que investigan la progresión de todos los tipos de lesiones hemorrágicas como una cohorte combinada (Adatia y col., 2021).

19.3 Edema cerebral (fig. 19.2).

El edema cerebral es una de las complicaciones más graves del TCE. Suele originarse en la periferia de lesiones focales para luego extenderse. La expresión clínica deriva de: hiperventilación central, hipoxemia, hipertensión arterial.

Se presentan *nuevas técnicas de imagen avanzadas para el estudio del edema cerebral.* El edema cerebral se ha correlacionado con malos resultados funcionales y es el mecanismo impulsor del infarto maligno. Las mediciones del desplazamiento de la línea media y la evaluación cualitativa

de la hernia son actualmente los principales indicadores para el edema cerebral, pero tienen una sensibilidad limitada para los infartos corticales pequeños y suelen ser un signo tardío. Por el contrario, las imágenes por RMI ponderadas por difusión (DWI) o ponderadas en T2 son muy sensibles pero significativamente menos accesibles. Debido a la necesidad de una cuantificación temprana del edema cerebral, se han propuesto varios biomarcadores de imágenes novedosos. Según el cambio neuroanatómico secundario al edema que ocupa espacio: medidas como el volumen hemisférico relativo y el desplazamiento del LCR se correlacionan con malos resultados. Por el contrario, otras imágenes biométricas, como la absorción neta de agua, la relaxometría T2 y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, reflejan cambios tisulares intrínsecos debido a la entrada de líquido en la región isquémica. La revisión tiene como objetivo discutir la cuantificación del edema cerebral utilizando técnicas de imagen avanzadas actuales y su papel en la predicción de resultados clínicos (Pham y Ng, 2024).

El tratamiento agudo del **edema cerebral** y la presión intracraneal elevada es un problema común en pacientes con lesión neurológica. Se evalúa el rol de los agentes hiperosmolares (manitol, HTS), los corticosteroides y terapias no farmacológicas seleccionadas en el tratamiento agudo del edema cerebral. Se establecieron las directrices para el tratamiento agudo del edema cerebral en pacientes en cuidados neurocríticos. Se recomendó sobre el manejo inicial del edema cerebral en pacientes con hemorragia subaracnoidea, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular isquémico agudo, hemorragia intracerebral, meningitis bacteriana y encefalopatía hepática. La evidencia disponible sugiere que la *terapia hiperosmolar* puede ser útil para reducir las elevaciones de la PIC o el edema cerebral. Los corticosteroides parecen ser útiles para reducir el edema cerebral en pacientes con meningitis bacteriana. Pueden existir diferencias en la respuesta terapéutica y la seguridad entre HTS y manitol. El uso de estos agentes en estas situaciones clínicas críticas merece una estrecha vigilancia para detectar efectos adversos. Existe una necesidad imperiosa de realizar investigaciones de alta calidad para informar a los médicos sobre las mejores opciones para la atención individualizada de los pacientes con edema cerebral (Cook y col., 2020).

Las pautas actuales de la Sociedad de Cuidados Neurocríticos sobre el manejo del **edema cerebral** recomiendan solución salina hipertónica (HTS) sobre manitol en algunos escenarios, pero quedan preguntas prácticas con respecto al método de administración, concentración/dosis, monitoreo para garantizar un uso seguro y almacenamiento apropiados. Se han estudiado muchas soluciones hipertónicas diferentes para definir la sustancia hiperosmolar óptima para aliviar el edema cerebral agudo en pacientes con afecciones como accidente cerebrovascular isquémico agudo, hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea y lesión cerebral traumática. El manitol y el HTS son las principales terapias hiperosmolares utilizadas en la práctica contemporánea de cuidados neurocríticos. El uso contemporáneo de HTS ha seguido un camino tortuoso con respecto a los aspectos prácticos de dosificación y formulación, y la evidencia consiste en datos retrospectivos u observacionales. Está bien aceptada la eficacia de las dosis en bolo de HTS para reducir la presión intracraneal elevada de forma aguda. Los eventos adversos con el uso de HTS suelen ser leves y clínicamente no significativos si se realiza un control adecuado de las concentraciones séricas de sodio y cloruro. La evidencia disponible muestra que la administración periférica de HTS probablemente sea segura en determinadas circunstancias. La utilización oportuna del HTS se complica por los requisitos reglamentarios de almacenamiento seguro, pero con las medidas de seguridad adecuadas se puede almacenar el HTS en las áreas de atención al paciente. Concluyendo, las formulaciones de HTS, los métodos de administración, la velocidad de infusión y el almacenamiento varían según la institución y no existen estándares

de práctica. La administración intravenosa periférica es segura siempre que se tomen medidas para detectar y prevenir la flebitis y la extravasación. El uso seguro de HTS es posible si se implementan protocolos, educación y salvaguardas institucionales (Holden y col., 2023).

El **edema cerebral** es una complicación secundaria del accidente cerebrovascular isquémico agudo, pero su evolución temporal y sus marcadores de imagen no se comprenden completamente. Recientemente, se ha propuesto la absorción neta de agua (NWU) como un nuevo marcador de edema. Al estudiar la cohorte del ensayo RHAPSODY, buscamos caracterizar la evolución temporal del edema y probar la hipótesis de que NWU proporciona información distinta cuando se agrega a los marcadores tradicionales de edema cerebral después de un accidente cerebrovascular mediante el examen de su asociación con otros marcadores. Un total de 65 pacientes tenían lesiones isquémicas supratentoriales mensurables. Los pacientes se sometieron a una TC cerebral, a una RM cerebral (IRM), o a ambas, en la visita inicial y después de 2, 7, 30 y 90 días de la inscripción. Se utilizaron TC y RM para medir 4 marcadores de imagen de edema: desplazamiento de la línea media (MLS), relación de volumen del hemisferio (HVR), volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR) y NWU mediante análisis de umbral semicuantitativo. Se pudieron medir 2 medidas del efecto de masa, MLS y HVR, en todas las modalidades de imágenes y tenían valores disponibles en todos los puntos temporales. En consecuencia, el efecto de masa alcanzó un nivel máximo el día 7, se normalizó el día 30 y luego se revirtió el día 90 para ambas medidas. En los primeros 2 días después del accidente cerebrovascular, el cambio en el volumen del LCR se asoció con MLS (ρ= -0,57, p=0,0001) y HVR (ρ= -0,66, p<0,0001). Por el contrario, el cambio en NWU no se asoció con los otros marcadores de imágenes (todos p<0,49). Si bien fueron direccionalmente consistentes, no observamos una diferencia en los marcadores de edema según el resultado clínico. Además, el volumen sistólico inicial se asoció con todos los marcadores (MLS (p<0,001), HVR (p <0,001), cambio en el volumen del LCR (p= 0,003) con la excepción de NWU (p=0,5). El análisis exploratorio no reveló diferencias en los marcadores de edema cerebral según el grupo de tratamiento. Concluyendo, los marcadores de imagen de edema cerebral existentes describen potencialmente dos procesos distintos, incluida la concentración de agua en la lesión (es decir, NWU) y el efecto de masa (MLS, HVR y volumen de LCR). Estos dos tipos de marcadores de imagen pueden representar aspectos distintos del edema cerebral, lo que podría ser útil para futuros ensayos centrados en este proceso (Schleicher y col., 2024).

Las terapias existentes para el **edema cerebral** tienen como objetivo mitigar la presión intracraneal elevada asociada, pero principalmente alivian la presión en lugar de prevenir la formación de edema. La terapia profiláctica contra el edema requiere nuevos fármacos dirigidos a la formación de edema. Se ha propuesto que la acuaporina 4 (AQP4) que se expresa abundantemente en la glía y las células ependimarias de los mamíferos, participa en la formación del edema cerebral. Se han probado una serie de nuevos compuestos para determinar sus posibles efectos inhibidores sobre AQP4. Sin embargo, la selectividad, la toxicidad, la inhibición funcional, la concentración terapéutica sostenida y la administración al SNC son desafíos importantes. Se identificó un tautómero estable no informado previamente del inhibidor específico de AQP4 recientemente identificado TGN-020. Esta nueva forma, que presenta un patrón distintivo de enlaces de hidrógeno, sirvió como plantilla para una pantalla virtual basada en COSMOsim-3D. El examen identificó ORI-TRN-002, un homólogo electrónico de TGN-020, que demuestra alta solubilidad y baja unión a proteínas. La evaluación de ORI-TRN-002 en ovocitos de *Xenopus laevis* que expresan AQP4 utilizando un sistema de registro de volumen de alta resolución reveló una IC50 2,9±0,6μM, lo que lo establece como un nuevo inhibidor de AQP4. ORI-TRN-002 ex-

hibe una solubilidad superior y supera las limitaciones de la fracción libre en comparación con otros inhibidores de AQP4 informados, lo que sugiere su potencial como una terapia antiedema prometedora para el tratamiento del edema cerebral en el futuro (Thormann y col., 2024).

19.4 Lesión axonal difusa (fig. 19.2).

Es una lesión primaria del parénquima cerebral que se produce en pacientes que sufren un TCE con mecanismo rotacional de aceleración-desaceleración. Se detectan lesiones difusas en los axones. Produce un deterioro precoz y sostenido del nivel de consciencia, sin que haya en la TC cerebral una lesión que justifique el cuadro. La gravedad del daño axonal viene determinada por la localización de hemorragias puntiformes en la TC craneal:

- Grado I: en la unión corticosubcortical.

- Grado II: en el cuerpo calloso.

- Grado III: en la porción dorsolateral del tronco encefálico.

Son lesiones frecuentes y de mal pronóstico, con disminución del nivel de consciencia tras TCE de manera mantenida y sin hallazgos relevantes en la TC.

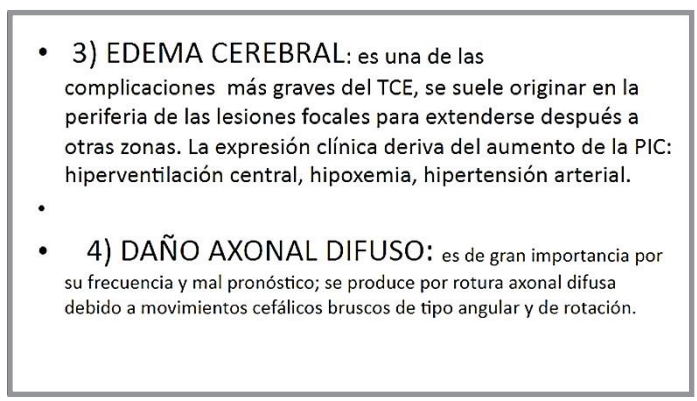


Fig. 19.2 Edema cerebral y daño axonal difuso (slideplayer).

19.5 Fracturas craneanas (figs. 19.3-19.4).

- *Patrón de fractura:* únicas, múltiples, cerradas, abiertas, lineales, compuestas, con hundimiento, de la base del cráneo.

- **Únicas:** con una lesión aislada.

- **Múltiples:** lesión en varios focos.

- **Cerradas:** sin comunicación con duramadre.

- **Abiertas:** en comunicación con una herida de la duramadre. Hay aumento del riesgo de infección intracraneal.

- **Fractura lineal:** el cráneo ha sufrido un impacto de gran energía, pero el pronóstico del paciente dependerá de la posible lesión encefálica subyacente. Sin desplazamiento de los bordes.

Son las más frecuentes. Existe pobre correlación entre lesión ósea y daño cerebral. Por lo general, no requieren tratamiento, pero es necesario mantener al paciente en observación.

- **Compuestas:** asociadas a una herida en el cuero cabelludo o en continuidad con una fractura en la pared de senos paranasales, celdas mastoideas o cavidad del oído medio con integridad de la duramadre. Hay que desbridar la herida y administrar tratamiento antibiótico para prevenir osteomielitis e infecciones del cuero cabelludo (más frecuente: *Staphylococcus aureus*), sin mayor riesgo intracraneal.

- **Fractura-hundimiento:** la tabla externa ósea se hunde por debajo del límite anatómico de la tabla interna, debido a la aplicación de alta energía sobre un área relativamente pequeña. Requieren cirugía para elevar el fragmento. En estas fracturas, está aumentado el riesgo de crisis postraumáticas. Una fractura-hundimiento es un factor de riesgo para el desarrollo de crisis epilépticas precoces.

- **Fracturas de la base del cráneo:** el paciente que ha sufrido un TCE presenta determinados signos exploratorios: hemotímpano, equimosis retroauricular (signo de Battle), equimosis periorbitaria (signo del apache), lesión de pares craneales que discurren por la base, otorrea o rinorrea de LCR (rinorraquia- otorraquia) o hemáticas, hipoacusia, parálisis facial, vértigo. Hacer TC craneal con ventana ósea. Un signo indirecto es la presencia de aire intracraneal (neumoencéfalo). La mayor parte de las fracturas basilares no precisan tratamiento por sí mismas. Sin embargo, pueden asociarse con determinadas complicaciones que sí requieren un manejo específico: aneurisma carotídeo traumático, fístula carotidocavernosa postraumática, fístula de LCR, meningitis, parálisis facial.

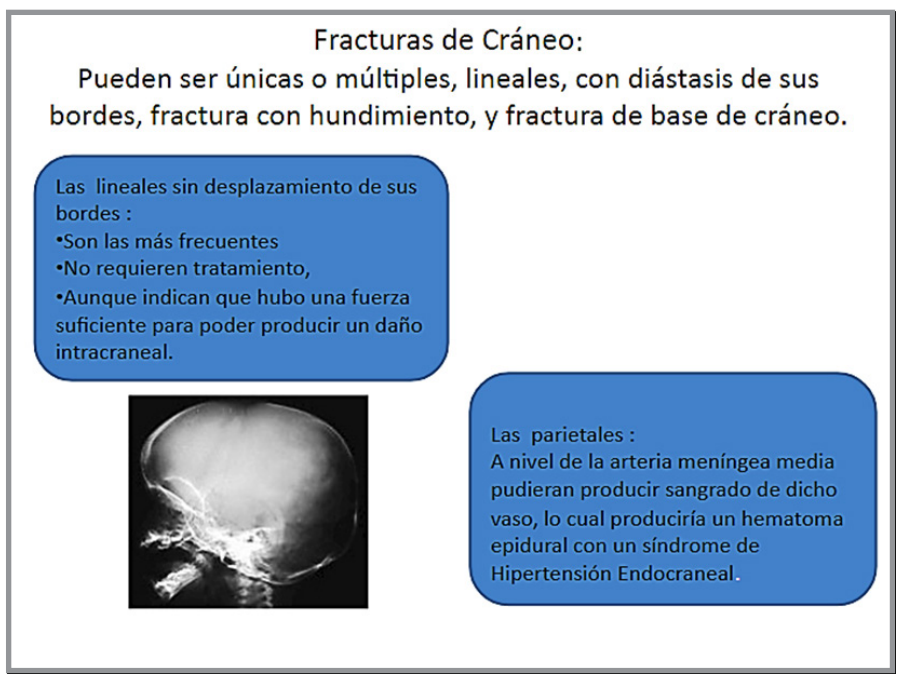


Fig. 19.3 Fracturas de cráneo (slideplayer).

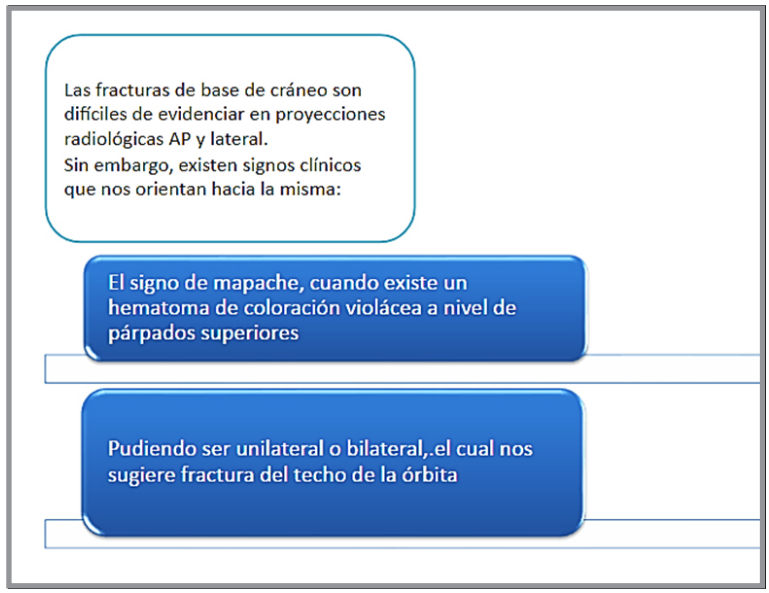


Fig. 19.4 Fracturas de cráneo (slideplayer)

19.6 Hematoma epidural (figs. 19.5-19.6).

Aparece en un 1-3% de los traumatismos craneales. Es más común en la segunda y tercera, sobre todo, en varones. Los accidentes de tráfico son la causa más frecuente. El 85% de los casos son de origen arterial, principalmente por desgarro de la arteria meníngea media tras una fractura de hueso temporal o parietal. En frecuencia, le siguen los de localización frontal y de fosa posterior.

La presentación clínica clásica es pérdida de consciencia, seguida de un periodo de lucidez (intervalo lúcido). Posteriormente se produce un deterioro neurológico de rápida evolución, en general debido a herniación uncal por el importante efecto de masa de la colección hemática. El diagnóstico se realiza mediante TC, que demuestra una imagen hiperdensa por debajo de la tabla interna del cráneo con morfología de "lente biconvexa", que comprime el parénquima cerebral subyacente (efecto de masa). Precisa evacuación quirúrgica urgente por craneotomía. La mortalidad con tratamiento precoz es de aproximadamente el 10%.

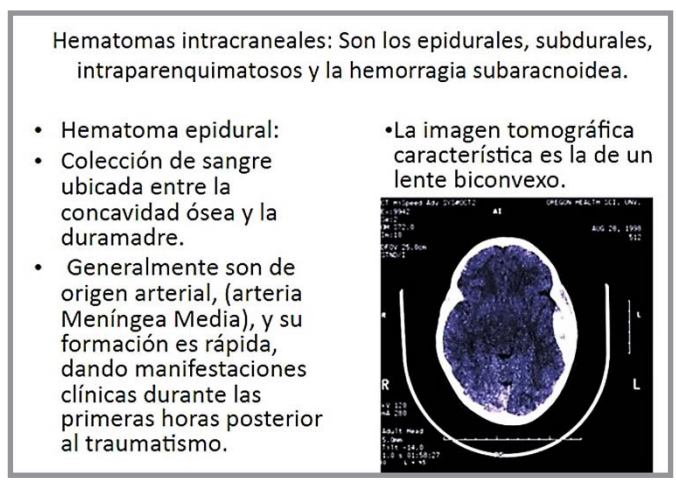


Fig. 19.5 Hematomas intracraneales: epidural (slideplayer).

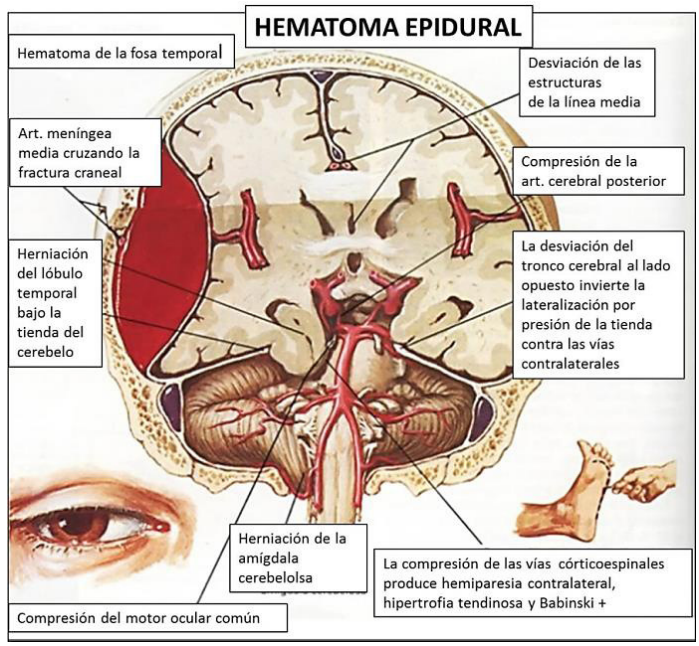


Fig. 19.6 Hematoma epidural (slideplayer).

Un **hematoma epidural intracraneal** por hemorragia es potencialmente mortal y puede requerir una intervención neuroquirúrgica de emergencia para prevenir un rápido deterioro clínico. Este informe analiza la presentación, el diagnóstico y la intervención neuroquirúrgica de un varón adulto que no respondió y se encontró que tenía un hematoma epidural del lado derecho junto con un hematoma subdural del lado izquierdo que requería la colocación quirúrgica de un drenaje extraventricular. Aunque la mayoría de los hematomas epidurales son fácilmente visibles en la TC sin contraste, es importante poder reconocer los hallazgos diagnósticos clave que separan los hematomas epidurales de otros tipos de hemorragias intracraneales. Si bien muchos se tratan sin cirugía, es importante conocer la presentación, la progresión y los criterios de diagnóstico que pueden justificar una intervención neuroquirúrgica para combatir los efectos de un hematoma en expansión y el aumento de la presión intracraneal (Goubert y col., 2020).

El **hematoma epidural espinal espontáneo (HEE)** es una afección que ocurre raramente. La importancia clínica del hematoma espinal compresivo se debe a su curso agudo y progresivo que puede provocar déficits neurológicos permanentes e irreversibles si no se trata a tiempo. La presentación clínica se caracteriza por dolor radicular agudo. La mediana de edad de los pacientes fue 63,5 años. Un total de 5 pacientes eran mujeres y 3 hombres. Los síntomas descritos con mayor frecuencia antes del ingreso fueron dolor vertebral agudo seguido del síndrome de compresión medular. En la RM, 6 casos eran isointensos en imágenes potenciadas en T1 e hiperintensos en imágenes potenciadas en T2. En 7 pacientes se realizó una *laminectomía* con eliminación del coágulo. Los factores pronósticos más importantes para la recuperación después de un hematoma epidural espinal espontáneo son el nivel de déficit neurológico preoperatorio y el tiempo hasta la intervención quirúrgica (Gelabert y col., 2003).

El **hematoma epidural espinal (HEE)** es una lesión de baja incidencia. Cuando se desconoce la causa del sangrado, que ocurre en el 50% de los casos, lo denominamos HEE espontáneo. La presentación clínica se caracteriza por dolor radicular agudo seguido de síndrome de compresión del cordón umbilical. El *síndrome de Brown-Séquard* es excepcional como consecuencia de

un HEE. Aunque el tratamiento estándar es la evacuación quirúrgica inmediata del hematoma, también se ha informado de resolución espontánea. Presentamos un caso de HSE espontáneo en un varón de 69 años. Una RM reveló un hematoma en el espacio epidural posterior derecho que se extendía desde C6 a T2. El hematoma se manifestó como una paresia de las extremidades derechas y pérdida sensorial del lado izquierdo por debajo del nivel C7. Durante las primeras horas el déficit neurológico mejoró sin tratamiento por lo que se continuó con manejo conservador. A las 72 hs el paciente estaba completamente recuperado. Hemos revisado los 14 casos de hematoma epidural espinal y síndrome de Brown-Séquard reportados previamente, sólo 2 de ellos se resolvieron mediante manejo conservador. Concluimos que cuando el HEE se presenta como síndrome de Brown-Séquard suele tener un curso más benigno y que en algunos casos se puede considerar un manejo conservador (Narberhaus ycol., 2002).

El **hematoma epidural espinal espontáneo (HEEe)** es una afección rara pero potencialmente devastadora si no se identifica y trata adecuadamente. Se han descrito ciertos factores de riesgo; sin embargo, aún se desconoce mucho sobre la fisiopatología y el tratamiento óptimo. Se presenta el caso de HEEe en una mujer afroamericana sana de 33 años sin factores de riesgo identificables que inicialmente presentó un compromiso neurológico significativo. El paciente mostró una recuperación neurológica casi completa, lo que destaca la necesidad de una pronta identificación e intervención. Se cree que este caso se suma a la limitada literatura que rodea el tema, particularmente en lo que respecta al diagnóstico y manejo quirúrgico. Es esencial que los médicos conozcan el HEEe para un diagnóstico y tratamiento oportunos, incluso en pacientes sin factores de riesgo obvios (Shah y col., 2020).

El **hematoma epidural espinal espontáneo (HEEe)** es una complicación debilitante en pacientes que toman medicamentos antiplaquetarios (AP) o anticoagulantes (AC). El HEEe es poco común y, por lo tanto, se justifica una revisión sistemática para reexaminar y delinear las tendencias, las características clínicas y los resultados asociados con su formación. En el estudio se incluyeron 10 ensayos con datos agrupados de 259 pacientes. Dentro de la cohorte, la prevalencia de HEE idiopático no traumático con tratamiento concomitante con medicamentos AC fue mayor 191 (73,75%) en comparación con el tratamiento AP (27%). La columna lumbar fue el sitio más común de hematoma (41,70%), seguida de la columna cervical (22,01%) y torácica (8,49%). La mayoría de los pacientes tuvieron intervención quirúrgica (70,27%) y el 29,73% tuvo manejo conservador. Los datos combinados sugieren que el diagnóstico y la intervención inmediatos son los mejores factores de pronóstico en los resultados clínicos. Se sugiere que los medicamentos AC estaban relacionados con HEE en la mayoría de los pacientes (74%), seguidos de los AP (27%) y la combinación AC + AP (1,9%). Recomendamos una intervención inmediata, una alta sospecha para pacientes con déficits neurológicos y diagnóstico por imágenes antes de la intervención para determinar un plan de tratamiento específico para cada caso (Kumar y col., 2024).

19.7 Hematoma subdural (fig. 19.7).

Es una colección de sangre ubicada entre duramadre y corteza cerebral. La hemorragia diseca la duramadre. Se clasifican, en función del tiempo de evolución desde el impacto: *agudos* (3 primeros días tras el traumatismo), *subagudos* (entre 3 días y 3 semanas) y *crónicos* (a partir de las 3 semanas):

- **Hematoma subdural agudo:** es una de las lesiones traumáticas con mayor morbimortalidad (50-90% a pesar de la cirugía). Generalmente, la magnitud del impacto es mayor que en el hematoma epidural, y suele acompañarse de daño del parénquima subyacente, por lo que tienen peor pronóstico. Cursan con deterioro neurológico de rápida evolución. Se diagnostica en la TC por una imagen hiperdensa en forma de semiluna. Con diagnóstico y tratamiento precoz, la mortalidad es un 10%. Las formas agudas tienen una mortalidad del 50-90%. Tratamiento: evacuación quirúrgica mediante craneotomía.

- **Hematoma subdural subagudo** (3-5 días)**:** son isodensos con el parénquima cerebral, aunque rara vez es necesario recurrir a la RM para su diagnóstico. (3-5 días).

- **Hematoma subdural crónico** (2-3 semanas): se ve en pacientes de edad avanzada y alcohólicos crónicos, que suelen presentar cierto grado de atrofia cerebral y en pacientes anticoagulados. Es una colección de sangre ubicada entre duramadre y corteza cerebral. Se forma por ruptura de venas que disecan la duramadre. El traumatismo desencadenante es a menudo tan trivial que el paciente y la familia no lo recuerdan.

La imagen en TAC en fase aguda es una colección hiperdensa en semiluna por lo general a nivel parietal. Los síntomas y signos del hematoma subdural crónico son muy heterogéneos y pueden simular la clínica de otras entidades: accidente vascular cerebral, tumores, encefalopatías metabólicas, demencia o psicosis. Predominan la alteración del estado mental, la hemiparesia, las caídas frecuentes y la cefalea. Si son sintomáticos, requieren evacuación quirúrgica, pero al estar evolucionados, pueden evacuarse a través de agujeros de trépano, dejando o no un drenaje continuo. El uso de corticoides puede favorecer su reabsorción y mejoría clínica.

El **hematoma subdural** se forma debido a una acumulación de sangre debajo de la duramadre, una de las capas protectoras del tejido cerebral debajo de la calota. La comprensión del hematoma subdural se basa en el conocimiento de las láminas neuroanatómicas que recubren el cerebro. El cerebro es el depósito central del delicado tejido neural. Esta red de neuronas y tejido conectivo neuronal es propensa a sufrir lesiones sin las capas protectoras, comenzando por el cuero cabelludo y las estructuras óseas del cráneo. El cerebro encuentra su protección debajo del cráneo por las meninges que comprenden tres capas. La superficie interna del cráneo hacia el cerebro incluye la *duramadre*, derivada de la cresta neural y adherida al periostio. La *aracnoides* se encuentra debajo de la duramadre (capa meníngea media) y forma muchas vellosidades que atraviesan la duramadre con venas puente que actúan como válvulas unidireccionales para drenar el tejido neural que se encuentra debajo de la última capa meníngea llamada *piamadre*. Estas venas puente pueden romperse cuando fuerzas opuestas directas rompen sus delgadas paredes, liberando sangre debajo de la duramadre formando un **hematoma subdural.** Cuando hay un espacio mayor entre la duramadre y el cerebro, como se ve en el LCR fluye entre las venas puente ocupando un espacio mayor. En este contexto, la estructura estira las venas puente y las hace propensas a romperse. Una pequeña extravasación puede resolverse espontáneamente. Un sangrado mayor puede aumentar la distancia entre las venas puente y provocar que una gran cantidad de sangre se acumule alrededor del cerebro, aumentando lentamente el espacio subdural, disminuyendo el espacio del cerebro y provocando una hernia de las estructuras cerebrales (Seong Shin y Chul Hwang, 2024).

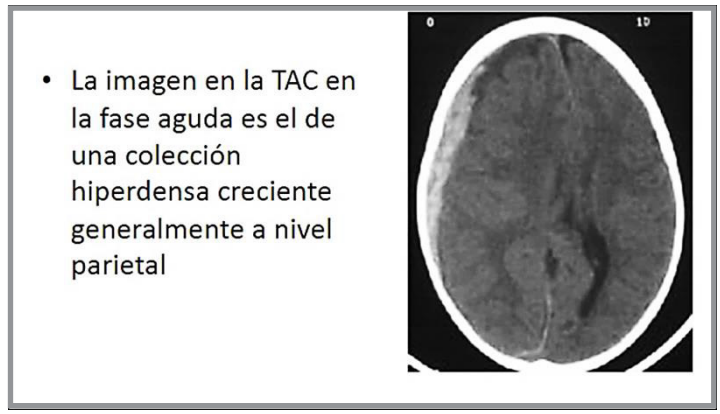


Fig. 19.7 Hematoma subdural (slideplayer).

El **hematoma subdural crónico** es una enfermedad compleja con una incidencia general de 1,7 a 20,6 por 100.000 personas por año y se encuentra más comúnmente en la población de edad avanzada. El ciclo fisiopatológico de formación y expansión involucra componentes traumáticos e inflamatorios que promueven la formación de membranas con neovasos permeables. Se están investigando muchos fármacos dirigidos a diferentes elementos de este ciclo como posibles agentes terapéuticos. La *craneostomía* por trepano parece ser el procedimiento más utilizado para la evacuación quirúrgica y los resultados son generalmente favorables. La recurrencia puede ocurrir en 10% -20% de los pacientes y se asocia con varios predictores clínicos y radiográficos. La *embolización de la arteria meníngea media* representa una de las últimas incorporaciones al arsenal terapéutico de los especialistas cerebrovasculares en el tratamiento del hematoma subdural crónico y está siendo evaluada críticamente en numerosos ensayos clínicos en curso (Feghali y col., 2020).

Se comunicó un ensayo aleatorizado multicéntrico con **dexametasona** entre 2015 y 2019, para tratar el **hematoma subdural crónico.** El efecto de la dexametasona sobre los resultados en pacientes con hematoma subdural crónico no se ha estudiado bien. Los pacientes fueron asignados en una proporción de 1:1 para recibir un ciclo gradual de 2 semanas de dexametasona oral, comenzando con 8 mg 2 veces al día, o placebo. La decisión de evacuar quirúrgicamente el hematoma fue tomada por el médico tratante. El resultado primario fue una puntuación de 0 a 3, que representa un resultado favorable, en la escala de Rankin modificada a los 6 meses después de la aleatorización. Las puntuaciones varían de 0 (sin síntomas) a 6 (muerte). Se incluyeron 748 pacientes: 375 para el grupo de dexametasona y 373 para el grupo de placebo. La edad media de los pacientes fue de 74 años y el 94% fue intervenido quirúrgicamente para evacuar sus hematomas durante el ingreso índice. El 60% en ambos grupos tenía una puntuación de 1 a 3 en la escala de Rankin modificada al ingreso. Quedaron 680 pacientes durante el seguimiento. Se informó un resultado favorable en 286 de 341 pacientes (83,9%) en el grupo de dexametasona y en 306 de 339 pacientes (90,3%) en el grupo de placebo (diferencia, -6,4 puntos porcentuales [intervalo de confianza del 95%, -11,4 a -1,4] a favor del grupo de placebo; p=0,01). Entre los pacientes con datos disponibles, se realizó una nueva cirugía por recurrencia del hematoma en 6 de 349 pacientes (1,7%) en el grupo de dexametasona y en 25 de 350 pacientes (7,1%) en el grupo de placebo. Se produjeron más eventos adversos en el grupo de dexametasona que en el grupo de placebo. En conclusión, entre los adultos con hematoma subdural crónico sintomático, la mayoría de los cuales se habían sometido a cirugía para extirpar sus hematomas durante

el ingreso inicial, *el tratamiento con dexametasona* produjo menos resultados favorables y más eventos adversos que el placebo a los 6 meses, pero se realizaron menos operaciones repetidas en el grupo de la dexametasona (Hutchinson y col., 2020).

El **hematoma subdural agudo (HSA)** ha sido una parte importante de la lesión cerebral traumática. La hipertensión intracraneal puede ir seguida de ASDH y edema cerebral. Independientemente de su complicada fisiopatología, la extensión de la lesión cerebral primaria subyacente es el factor más importante que afecta el resultado. El aumento continuo de la presión intracraneal (PIC) condujo a una disminución de la presión de perfusión cerebral (PPC) y la disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) que se produjo por la disminución de la PPC. Además, la alteración de la autorregulación cerebral, el vasoespasmo y la disminución de la demanda metabólica pueden provocar una disminución del FSC. Se introdujeron varios protocolos para reducir la PIC en el campo del neurotrauma. El uso de *fármacos antiepilépticos* para pacientes con ASDH es controvertido, ya que pueden reducir el riesgo de convulsiones tempranas (<7 días), pero no lo hacen en el caso de la epilepsia de aparición tardía. El uso de *anticoagulantes/antiplaquetarios* está aumentando debido a enfermedades crónicas en las poblaciones que envejecen. Resulta difícil decidir la gestión adecuada. El ácido *tranexámico* puede usarse para reducir el sangrado y reducir la tasa de mortalidad. La *craniectomía descompresiva* puede reducir la tasa de mortalidad del paciente. Sin embargo, puede ir acompañado de riesgos quirúrgicos debido a una gran operación y una craneoplastia adicional posterior. Si la *craneotomía* es un tratamiento suficiente para el HSA, la *cirugía endoscópica* será una buena alternativa a una craneotomía convencional de mayor tamaño para evacuar el hematoma. El plan de tratamiento para el HSA debe individualizarse según la edad, el estado neurológico, los hallazgos radiológicos y las condiciones del paciente (Seong Shin y Chul Hwang, 2020).

Se estudió la efectividad comparativa de la *craniectomía descompresiva (CD) versus la craneotomía para el hematoma subdural agudo traumático* (**HSAT)**. Existía evidencia limitada sobre la efectividad comparativa de la CD versus la craneotomía para la evacuación del hematoma subdural agudo traumático hasta el ensayo clínico aleatorizado RESCUE-ASDH publicado recientemente. Se comunicó una variación sustancial en la práctica en el empleo de la **craniectomía descompresiva (DC)** en lugar de craneotomía para **hematoma subdural agudo traumático.** Esta variación en la estrategia de tratamiento no resultó en un resultado funcional diferente. Estos hallazgos sugieren que la CD primaria debe restringirse a pacientes rescatables en quienes no es posible el reemplazo inmediato del colgajo óseo debido a la inflamación cerebral intraoperatoria (van Essen y col., 2023).

Se analizó el **hematoma subdural agudo traumático (HSAT) y el riesgo de anticoagulación.** Es una práctica común mantener la anticoagulación en los primeros días después de una lesión cerebral traumática con hemorragia intracraneal. Sin embargo, los hematomas subdurales traumáticos son propensos a volver a sangrar mucho después del trauma. Son escasos los datos en la literatura sobre el mejor momento para reanudar la anticoagulación después de un TCE. Se revisaron 95 pacientes consecutivos ingresados en un centro de traumatología nivel 1 con diagnóstico de SDH traumático y que requirieron anticoagulación. Se recogieron los motivos de anticoagulación, el tiempo sin anticoagulación, las características de la TC y la incidencia de eventos tromboembólicos o rehemorragia. El 41,3% utilizó anticoagulación por enfermedad arterial coronaria y enfermedad vascular periférica, el 24% por fibrilación auricular, el 12% por reemplazo valvular cardíaco y el 12% por eventos tromboembólicos venosos. La anticoagulación se mantuvo una mediana de 67 días. En la mayoría de los pacientes (82,1%), se reintrodujo

la anticoagulación una vez que la SDH se había resuelto por completo. En el 17,9% se reinició la anticoagulación mientras el SDH no se había resuelto por completo. Un paciente (1,1%) sufrió un coágulo auricular mientras se mantenía la anticoagulación. Para aquéllos con **HSAT** residual, el 41,2% sufrió una nueva hemorragia y el 17,6% requirió cirugía. El riesgo de nueva hemorragia ascendía al 62,5% si el remanente de **HSAT** era grande. Concluyendo, la anticoagulación mientras existe **HSAT** residual se asoció con un riesgo significativo de nueva hemorragia. Este riesgo debe sopesarse frente al riesgo de mantener la anticoagulación (Kia y col., 2023).

19.8 Hematoma intraparequimatoso (fig. 19.8).

Son colecciones de sangre en el parénquima cerebral debidas a traumatismos. Producen efecto de masa e hipertensión endocraneana. En la TC se ven imágenes hiperdensas dentro del tejido cerebral.

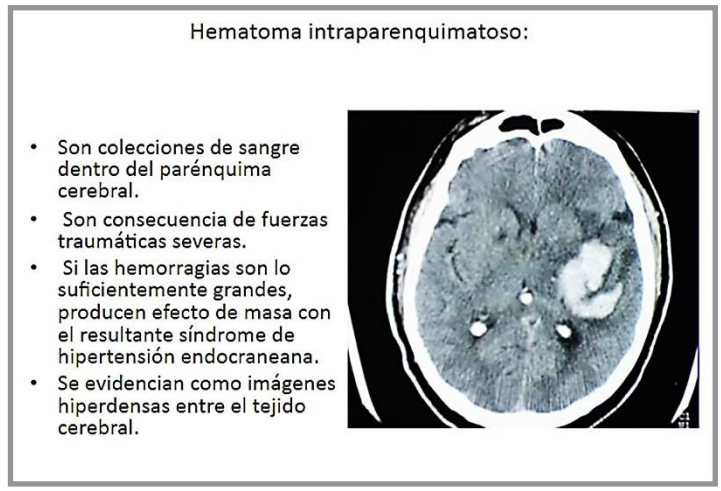


Fig. 19.8 Hematoma intraparenquimatoso (slideplayer).

19.9 Hemorragia subaracnoidea (fig. 19.9).

La hemorragia se ubica dentro del espacio subaracnoideo. Se produce por TCE severos. TC: se observa un líquido hiperdenso en áreas del LCR.

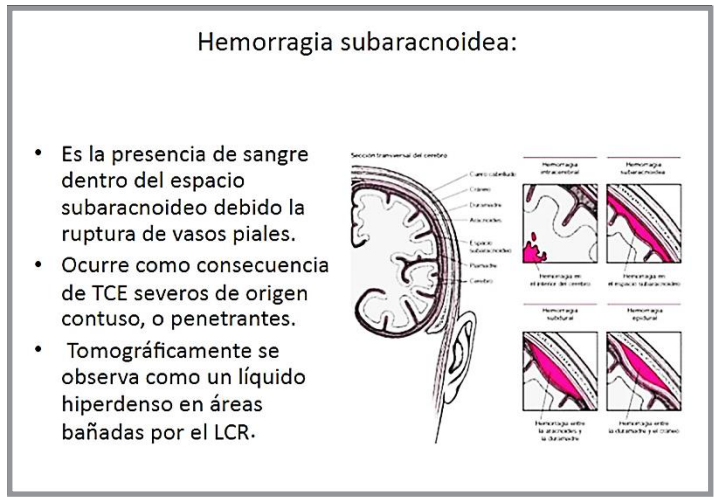


Fig. 19.9 Hemorragia subaracnoidea (slideplayer).

Se estudió el valor pronóstico de las escalas para la hemorragia subaracnoidea por aneurisma. Para ello, se han diseñado múltiples escalas para estratificar la gravedad y predecir el pronóstico en la evaluación inicial de pacientes con hemorragia subaracnoidea por aneurisma (HSA). Un total de 142 pacientes fueron diagnosticados de HSA. Se produjo un mal pronóstico en el 52,1% de los pacientes, mientras que la mortalidad fue del 27,5%. Las escalas estudiadas fueron similares y no se encontraron diferencias significativas entre ellas para predecir un mal resultado (p=0,709) o mortalidad (p=0,715). Las escalas pronósticas para HSA tuvieron un valor predictivo similar para malos resultados clínicos y mortalidad, sin diferencias significativas. Por ello, recomendamos la escala más sencilla y conocida utilizada institucionalmente (Rojas Panta y col., 2024).

19.10 Clínica de TCE leve, moderado y severo (figs. 19.10 a 19.12).

a. TCE leve (fig. 19.10):

- Escala de Glasgow: entre 15 y 14 puntos.

- Emergencia: buenas condiciones, discreta cefalea.

- Menos de 3 vómitos.

- Sin pérdida de conciencia o una menor de 1 minuto,

- Sin déficit neurológico, ni amnesia postraumática.

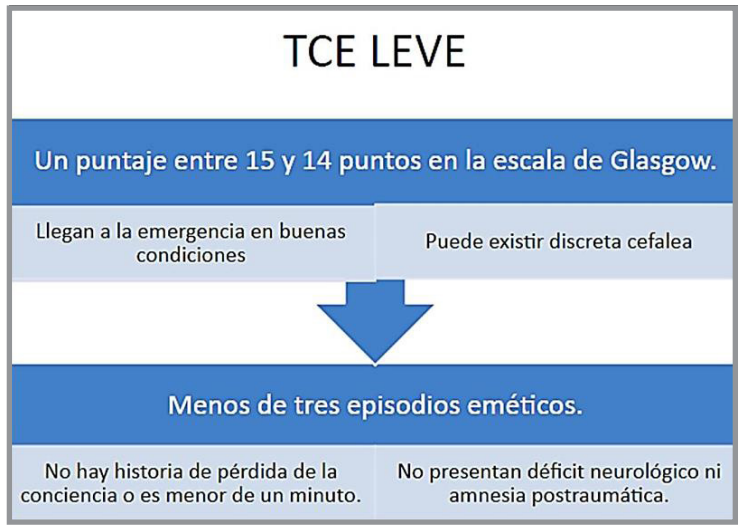


Fig. 19.10 TCE leve (slideplayer).

b. TCE moderado (fig. 19.11):

- Escala de Glasgow: entre 13 y 9.
- Amnesia postraumática.
- Somnolencia.
- Más de 3 vómitos luego del evento.
- Politraumatismos.
- Trauma facial.

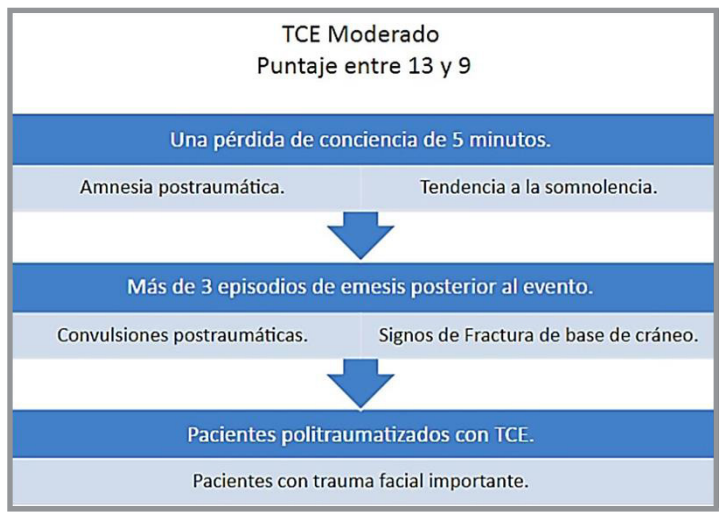


Fig. 19.11 TCE moderado (slideplayer).

b. TCE severo (fig. 19.12):

- Escala de Glasgow: 8 o menos puntos.
- Focalización neurológica.
- Hundimiento craneal visible o palpable.
- Fractura múltiple de cráneo.
- Maltrato infantil.

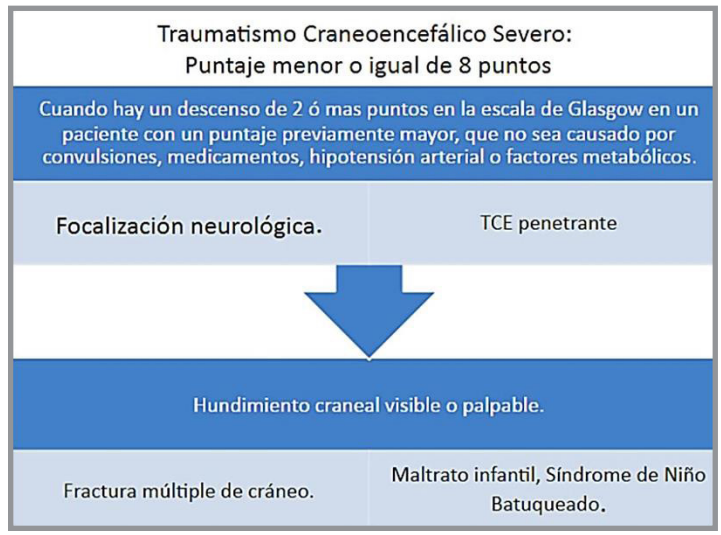


Fig. 19.12 TCE severo (slideplayer).

19.11 Diagnóstico (figs. 19.13 a 19.16).

- Neuroradiológico:
- Estudios Rx convencionales.
- TC cerebral.
- RM cerebral.
- Angiografía cerebral.
- Ultrasonografía.

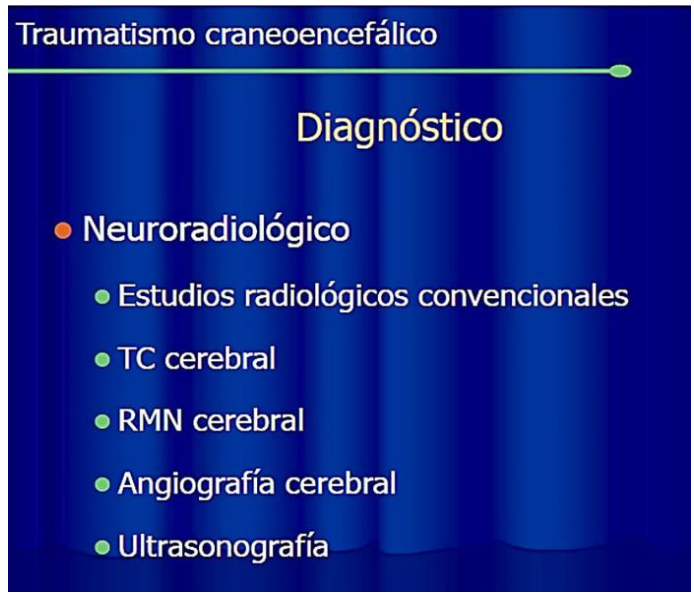


Fig. 19.13 Diagnóstico (slideplayer).

a. Fracturas craneales **(fig. 19.14).**

b. Hematomas intracraneales **(fig. 19.15).**

c. Contusiones/laceración cerebral **(fig. 19.16).**

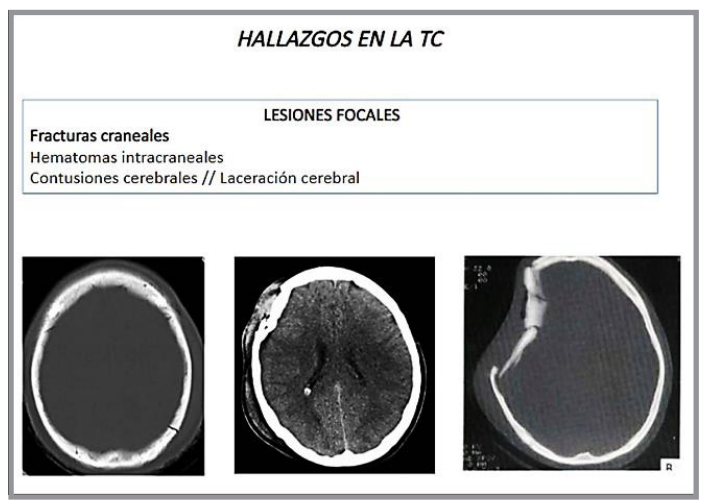


Fig. 19.14 Lesiones de fracturas craneales (slideplayer).

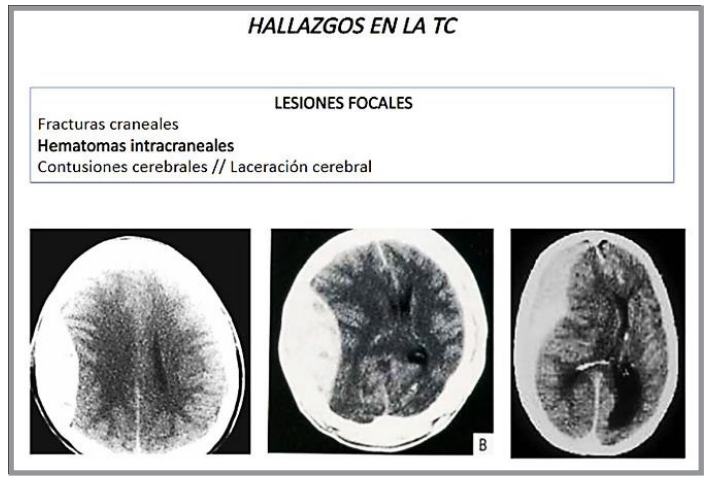


Fig. 19.15 Lesiones de hematomas intracraneales (slideplayer).

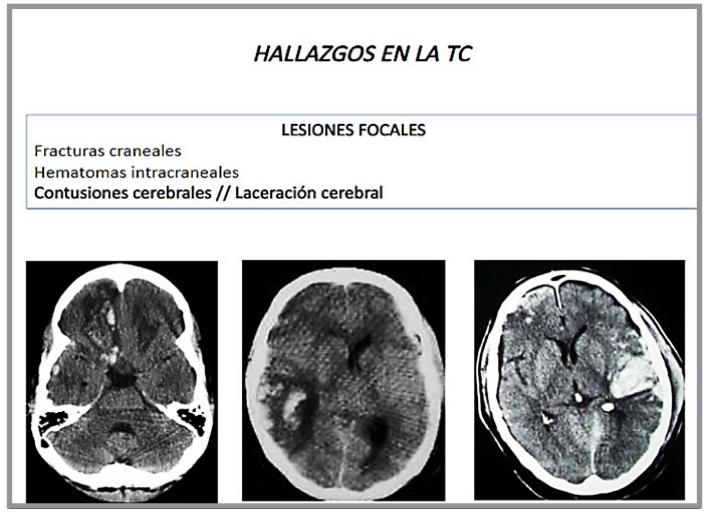


Fig. 19.16 Lesiones de contusiones/laceración cerebral (slideplayer).

19.12 TCE: Evaluación y tratamiento inicial (figs. 19.17-19.18):

- Vía aérea permeable y control de la columna cervical.
- Oxigenación y ventilación adecuadas.
- Control de la hemorragia externa y de la tensión arterial.
- Evaluación neurológica.
- Descartar otras lesiones traumáticas.
- Mantener cabecera elevada.
- Analgesia.

Fig. 19.17 TCE: evaluación y tratamiento inicial (slideplayer).

- Intubación traqueal.
- Glasgow < 9 puntos.
- Dificultad respiratoria.
- Presión: menos de 90 mmHg.
- Saturación de O2 < 95% y PCO2 > 45 mmHg.

Fig. 19.18 TCE: evaluación y tratamiento inicial (slideplayer).

19.13 Tratamiento.

Manejo del TCE leve (fig. 19.19).

- Reposo.
- Vigilancia estricta.
- Tratamiento sintomático: analgésico, antieméticos.
- Dieta.
- Cabecera elevada.
- Hidratación.
- Control de la función respiratoria.

Fig. 19.19 Manejo del TCE leve (slideplayer).

Manejo del TCE moderado (fig. 19.20).

- Reposo.
- Estricta vigilancia.
- Tratamiento sintomático.
- Dieta.
- Hidratación.
- Control de la función respiratoria.
- Analgésicos, antieméticos, anticomiciales.

Fig. 19.20 Manejo del TCE moderado (slideplayer).

Manejo del TCE severo (fig. 19.21).

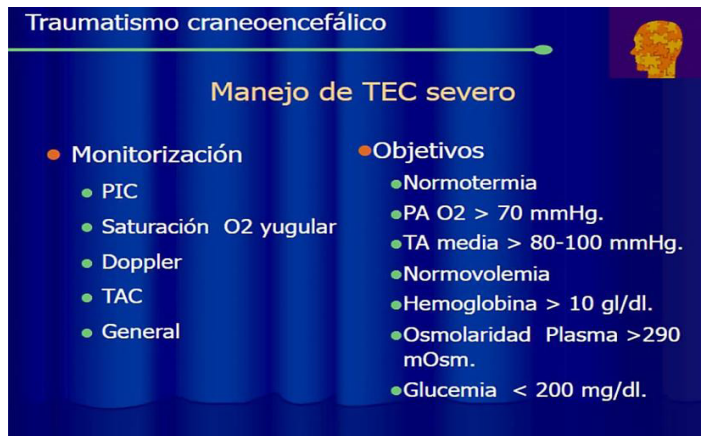


Fig. 19.21 Manejo del TCE severo (slideplayer).

19.14 Complicaciones y secuelas del TCE.

- *Infecciones:* meningitis postraumática recurrente, empiema, absceso, tromboflebitis, laberintitis purulenta.

- *Fístula de LCR.*

- *Crisis epilépticas postraumáticas.*

- *Fístula carotidocavernosa:* es frecuente en traumatismos de la base o penetrantes. Se produce por rotura parcial del sifón carotídeo dentro del seno cavernoso y cursa con exoftalmos unilateral o bilateral pulsátil, soplo audible por el propio paciente dentro de la cabeza, quemosis conjuntival, lesión de pares craneales oculomotores (más frecuente: VI par, único localizado en el interior del seno cavernoso) o de las ramas trigeminales del seno cavernoso. Diagnóstico: angiografía. Tratamiento de elección: embolización.

- *Síndrome postraumático:* aparece días o meses después de TCE leves y cursa con cefaleas, mareos, irritabilidad, ansiedad, déficit de concentración o síntomas pseudopsicóticos y exploración neurológica normal.

- *Hidrocefalia postraumática:* tríada de Hakim-Adams. Un 4% de los TCE graves pueden complicarse con este tipo de hidrocefalia comunicante.

- *Demencia postraumática.*

- *Encefalopatía traumática crónica:* secuela crónica que combina trastornos de personalidad, cognitivos y motores.

19.15 Síndrome del trefinado.

Es una complicación rara que acontece tras una craniectomía.

- *Craneotomía:* retirada del colgajo óseo para acceder a un área cerebral con posterior reposición.

- *Craniectomía:* retirada del colgajo óseo sin reposición. Presenta un hundimiento en la zona del colgajo óseo acompañado de deterioro neurológico, alteraciones motoras, cognitivas o del lenguaje unos meses después de la craniectomía. Se trata mediante una *craneoplastia* que consiste en recubrir el defecto óseo con el hueso del paciente o con una plastia a medida.

Referencias

- Adatia K et al. Progresión de una contusión después de una lesión cerebral traumática: una revisión de los predictores clínicos y radiológicos y su influencia en el resultado. Cuidado del neurocrito 34(1):312-324, 2021.

- Cook A et al. Directrices para el tratamiento agudo del edema cerebral en pacientes en cuidados neurocríticos. Cuidado del neurocrito 32(3):647-666, 2020.

- Feghali J et al. Actualizaciones en hematoma subdural crónico: epidemiología, etiología, patogénesis, tratamiento y resultados. Neurocirugía mundial 141:339-345, 2020.

- Gelabert M et al. Hematomas epidurales espinales espontáneos: revisión de 8 casos. Neurology 18(7):357-63, 2003.

- Goubert R et al. Informe de un caso de hematoma epidural después de una lesión cerebral traumática. J Educ Enseñar Medicina Emerg 5(3):V22-V24, 2020.

- Holden DN et al. Uso de solución salina hipertónica en cuidados neurocríticos para el tratamiento del edema cerebral: una revisión de la formulación, dosificación, seguridad, administración y almacenamiento óptimos. Am J Health Syst Pharm 80(6):331-342, 2023.

- Hutchinson P et al. Ensayo de dexametasona para el hematoma subdural crónico. N Engl J Med 383(27):2616-2627, 2020.

- Kia M et al. Hematoma subdural

- Kumar N et al. Hematoma espinal espontáneo en pacientes que utilizan antiplaquetarios y anticoagulantes: una revisión sistemática. Neurocirugía Mundial 184:e185-e194, 2024.

- Narberhaus B et al. Síndrome de Brown-Séquard transitorio por hematoma epidural espinal espontáneo. Neurology 17(7):384-7, 2002.

- Pellot J, De Jesús O. Contusión cerebral. En: StatPearls [Internet]. Isla del Tesoro (FL): StatPearls Publishing; 2024.

- Pham J, Ng FC. Nuevas técnicas de imagen avanzadas para el edema cerebral. Front Neurol 15:1321424, 2024.

- Rădoi A et al. Alteraciones neuropsicológicas y hallazgos neurorradiológicos en pacientes con conmoción cerebral postraumática: resultados de un estudio piloto. Neurology (Ed. Inglesa) 33(7):427-437, 2018.

- Reina Ruíz AJ, Quintero Cabello A. Comparación de efectividad entre diferentes intervenciones en síntomas posconmocionales en adolescentes y jóvenes: una revisión de la literatura. Neurology (Ed. Inglesa):S2173-5808(23)00031-7, 2023.

- Rojas Panta G et al. Valor pronóstico de las escalas para la hemorragia subaracnoidea por aneurisma: Informe de un centro de referencia en el Perú. Neurocirugia (Astur: Ed. Inglesa) 35(1):1-5, 2024.

- Schleicher R et al. Análisis del edema cerebral en RHAPSODY. Trazo Int J 19(1):68-75, 2024.

- Seong Shin D, Chul Hwang FL: StatPearls Publishing; 2024.

- Seong Shin D, Chul Hwang S. Manejo neurocrítico de hematomas subdurales agudos traumáticos. Neurotrauma Coreano J 16(2):113-125, 2020.

- Shah J et al. Hematoma epidural espinal espontáneo: presentación clínica atípica y discusión sobre su tratamiento. Cirugía Columna Int J 14(2):158-161, 2020.

- Thormann M et al. Hacia nuevos inhibidores de AQP4: ORI-TRN-002. Int J Mol Ciencia 25(2):924, 2024.

- van Essen TA et al. Efectividad comparativa de la craniectomía descompresiva versus la craneotomía para el hematoma subdural agudo traumático (CENTER-TBI): un estudio de cohorte observacional. EC Clínico Medicina 63:102161, 2023.

- Zhu Y et al. Establecimiento y validación de modelo de pronóstico para pacientes con contusión cerebral. BMC Neurol 21(1):463, 2021.

CAPÍTULO 20

COMA

20.1 Niveles de conciencia (fig. 20.1).

CONCIENCIA: Estado en el que el paciente se conoce y percibe a sí mismo y su entorno.

Contenido: Las suma de funciones mentales superiores cognitivas y afectivas. Zona cortico-subcortical.

Nivel de Conciencia: Es el grado de alerta o despertar que presenta el individuo y su capacidad de reacción o ser estimulado.
Zona mesencefalo-pontina más proyecciones al Diencéfalo y Corteza.

NIVELES DE CONCIENCIA

Confusión	Deterioro de la atención, más un despertar insuficiente para mantener pensamientos y acciones coherentes.
Somnolencia	Estado intermedio entre sueño y vigilia, en el que todavía no se ha perdido la conciencia y puede despertar con facilidad.
Letargo	Estado de sueño profundo o somnolencia prolongada, en el cual es más difícil de despertar.
Obnubilación	Es un estado transitorio entre letargo y estupor.
Estupor	Estado de inconsciencia parcial caracterizado por una disminución de la actividad de las funciones mentales y físicas y de la capacidad de respuesta a los estímulos.
Coma	Estado profundo de inconsciencia.
Síndrome de Cautiverio	Estado de alerta y despierto pero el paciente es incapaz de moverse o comunicarse verbalmente por una completa parálisis de músculos voluntarios excepto los ojos)
Estado Vegetativo	No hay signo evidente de conciencia e incapacidad de interactuar o reaccionar a estímulos adecuados

Fig. 20.1 Niveles de conciencia (slideplayer).

a. Conciencia: el paciente se conoce y se percibe a sí mismo y a su entorno (vigilia).

b. Confusión: deterioro de la atención, con un despertar insuficiente para mantener pensamientos y acciones coherentes. No reconoce que está enfermo. Dura minutos, horas, días. Puede deberse a intoxicaciones, alteraciones metabólicas o traumáticas. Delirium: mayor trastorno de la atención y desorden del comportamiento. Se asocian a enfermedad cerebrovascular, demencia, desequilibrio electrolítico **(fig. 20.2).**

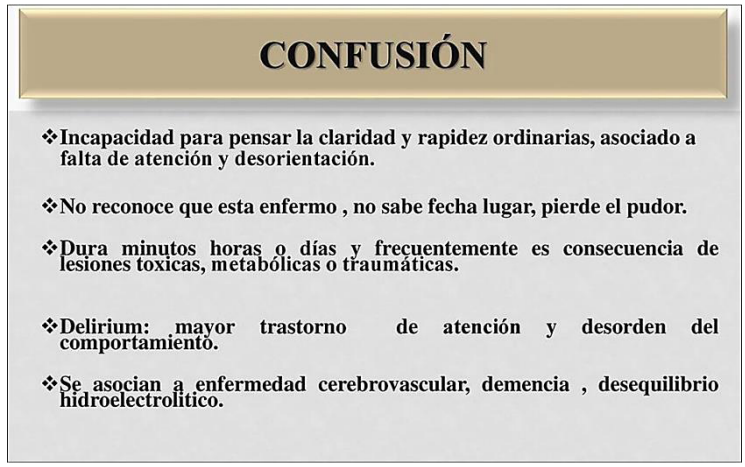


Fig. 20.2 Confusión (slideplayer).

Se desarrolló un nuevo método estandarizado de evaluación de la **confusión** que permite a los médicos detectar rápidamente el delirio en entornos de alto riesgo. En el estudio se incluyeron a 56 sujetos, con edades comprendidas entre 65 y 98 años. En el sitio 1 participaron 10 pacientes con y 20 sin delirio; en el sitio 2 participaron 16 pacientes con y 10 sin delirio. Se estableció una hipótesis sobre el valor diagnóstico de 4 criterios: inicio agudo y curso fluctuante, falta de atención, pensamiento desorganizado y nivel alterado de conciencia. El algoritmo para el diagnóstico del delirio requirió la presencia del primer y segundo criterio y del tercero o cuarto criterio. En ambos sitios, los diagnósticos realizados fueron validados simultáneamente con los diagnósticos realizados por los psiquiatras. En los sitios 1 y 2 los valores de sensibilidad fueron del 100% y 94%, respectivamente; los valores de especificidad fueron 95% y 90%; los valores de precisión predictiva positiva fueron del 91% y el 94%; y los valores de precisión predictiva negativa fueron del 100% y del 90%. El algoritmo tuvo la mayor precisión predictiva para todas las combinaciones posibles de las 9 características del delirio. El método de evaluación presentado resulta sensible, específico, confiable y fácil de usar para la identificación del delirio (Inouye y col., 1990).

El **delirio** suele ser reconocido a pesar de su alta prevalencia, impacto perjudicial y letalidad potencial. Las herramientas de detección del delirio basadas en informantes pueden ofrecer una evaluación estructurada y aumentar la puntualidad y la frecuencia de la detección. Se examinó la precisión diagnóstica del Método de Evaluación de la Confusión Familiar (FAM-CAM) para la detección del delirio. Se identificaron 7 estudios con 483 díadas de participantes y cuidadores familiares. La sensibilidad y especificidad combinadas fueron 0,74 (IC del 95 %: 0,59, 0,86) y 0,91 (IC del 95 %: 0,83, 0,95), respectivamente, con un área bajo la curva (AUC) de 0,91. El índice de probabilidad positivo fue de 8,27 (IC del 95 %: 3,97; 17,25) y el índice de probabilidad negativo fue de 0,28 (IC del 95 %: 0,16; 0,50). Los entornos afectaron la especificidad ($p = 0,02$). La evidencia disponible indica que FAM-CAM exhibe una sensibilidad moderada y una especificidad alta para la detección del delirio en adultos. Es conciso y fácil de usar, lo que lo hace apropiado para la práctica clínica habitual, lo que podría beneficiar la detección temprana del delirio y fomentar el manejo del delirio (Zhou, 2024).

Se compararon la precisión diagnóstica del método de evaluación de la **confusión** en la Unidad de cuidados intensivos (CAM-ICU) y la lista de verificación de detección del delirio en

cuidados intensivos (ICDSC) para la su detección en pacientes críticos en la UCI. Treinta y dos artículos de la base de datos cumplieron con los criterios de inclusión. El número de estudios sobre CAM-ICU e ICDSC fue 28 y 14, respectivamente. Para CAM-ICU, la sensibilidad y especificidad combinadas fueron 0,81 (IC del 95 %: 0,81-0,81) y 0,94 (IC del 95 %: 0,94-0,94), y la curva SROC jerárquica fue de 0,96 (IC del 95 %: 0,93-0,97). CAM-ICU mostró un buen desempeño en términos de eficacia diagnóstica y de detección de delirio en pacientes críticos. En vista de la precisión diagnóstica de estas dos herramientas en la evaluación del delirio, las estrategias sobre cómo aumentar su implementación en el cribado del delirio entre pacientes de la UCI son el foco de futuras investigaciones. Se recomienda CAM-ICU como primera opción para evaluar el delirio en la práctica clínica, seguido de ICDSC (Diao y col.).

c. Somnolencia: estado intermedio entre sueño y vigilia, en el que aún no se ha perdido la conciencia y puede despertar con facilidad. No puede sostener el estado de vigilia sin estímulos externos. Paciente apático, enlentecido, somnoliento. Lenguaje deficiente, reflejos conservados y tono muscular disminuido **(fig. 20.3).**

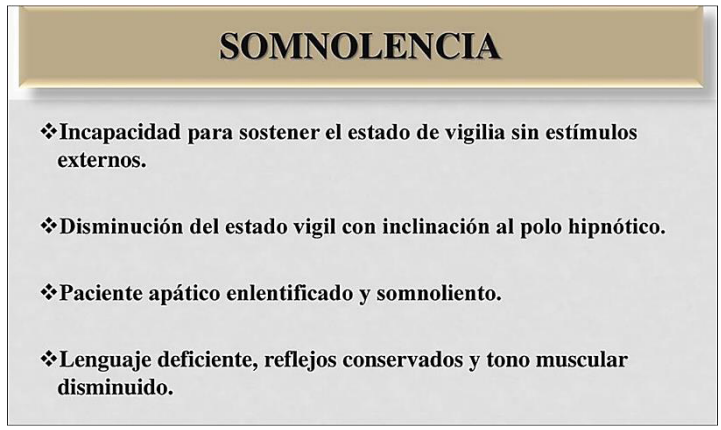


Fig. 20.3 Somnolencia (slideplayer).

d. Letargo: estado de sueño profundo o somnolencia prolongada, en el que es más difícil despertar.

e. Obnubilación: estado transitorio entre letargo y estupor.

f. Estupor: las actividades mentales y físicas se hallan reducidas al mínimo. Es un sueño profundo. Se despierta sólo con estímulos vigorosos y sus respuestas son lentas e incoherentes. Tiene comportamientos motores para evitar los estímulos. Reflejos conservados y tono muscular disminuido. No se logran manifestaciones verbales **(Fig. 20.4).**

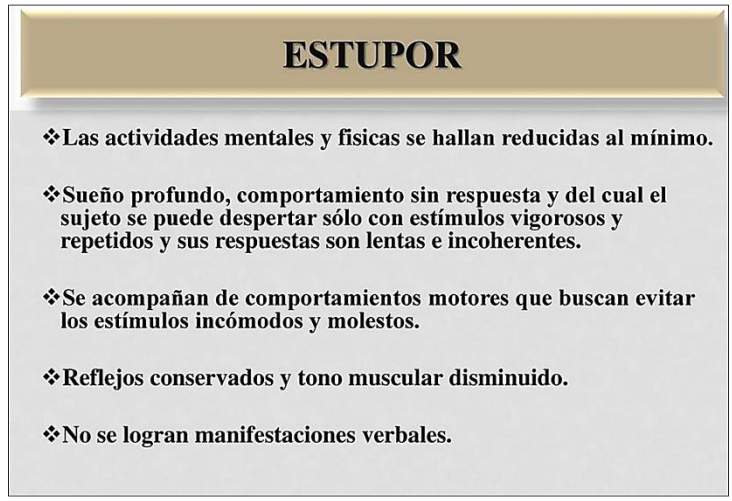


Fig. 20.4 Estupor (slideplayer).

g. Coma: estado patológico de inconsciencia resistente a estímulos externos. El paciente es incapaz de despertarse mediante estímulos externos o por sus propias necesidades. Desaparecen los reflejos corneanos, faríngeos, pupilares y osteotendinosos. El tono muscular está disminuido y hay alteraciones en la respiración.

- **Coma superficial:** se preservan reflejos del tallo con respiración lenta, rápida o alterada.

- **Coma profundo:** sin ningún tipo de reflejo. Hipotonía generalizada.

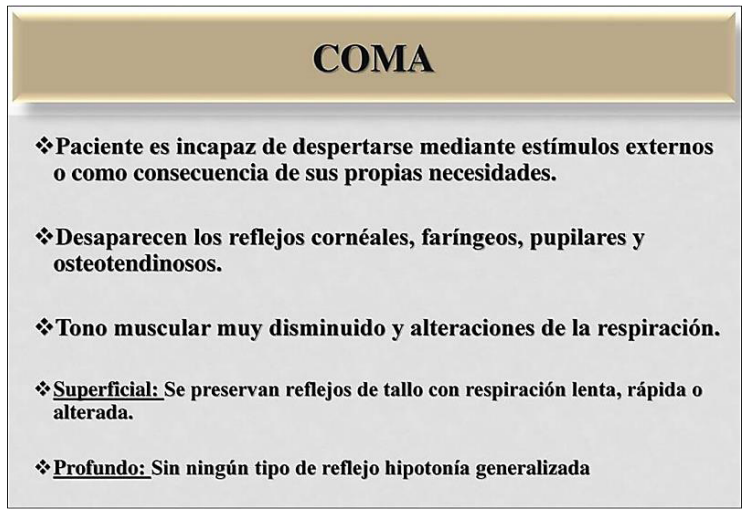


Fig. 20.5 Coma (slideplayer).

Niveles del coma:

- **Primer grado:** defensa selectiva ala dolor, movimientos pupilares intactos, movimiento de los ojos intacto (órgano del equilibrio intacto).

- **Segundo grado:** defensa desordenada ala dolor, movimiento en masa, bizcar (movimiento divergente de los ojos).

- **Tercer grado:** sin defensa, sólo reflejos fugaces, falta del reflejo vestíbulo-ocular, reacción d pupila debilitada.

- **Cuarto grado:** sin reacción al dolor, sin reacción pupilar, faltan los demás reflejos de protección **(fig. 20.6)**.

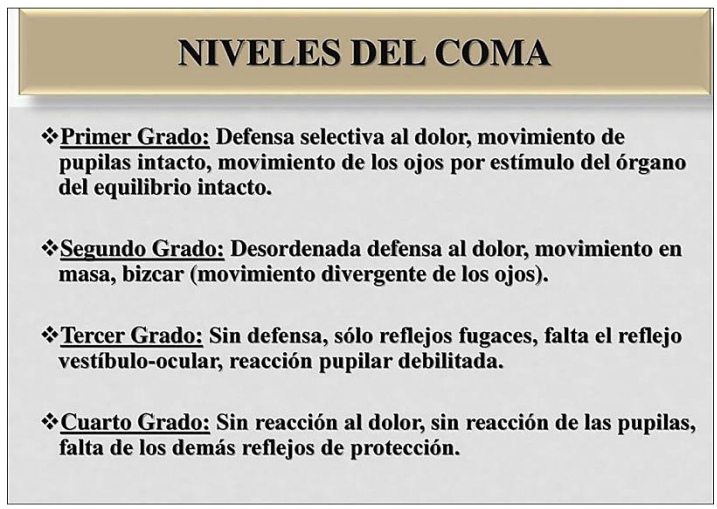


Fig. 20.6 Niveles del coma (slideplayer).

h. Síndrome de cautiverio: estado de alerta y despierto, pero el paciente es incapaz de moverse o comunicarse verbalmente por una completa parálisis de los músculos voluntarios (excepto los ojos).

i. Estado vegetativo: paciente con daño cerebral severo y coma persistente. Muestra ciclos de apertura de ojos, pero sin respuesta a estímulos externos. No hay signo evidente de conciencia. Persiten reflejos de bostezo, tos, deglución y movimientos de cabeza y extremidades. Es persistente cuando tiene varios meses de evolución.

Causas:

1. Lesión cerebral cortical difusa (postanóxica o traumática).

2. Lesión axonal difusa (desconexión de la corteza con los centros subcorticales).

Clínica:

- Paciente despierto pero sin contenido de conciencia.

- Retiene ciclos de sueño-vigilia, pero no responde a ningún estímulo externo.

- Conserva las funciones vegetativas.

Tipos:

- Persistente: dura más de 1 mes.

- Permanente: dura más de 3 meses.

Diagnóstico diferencial:

- Síndrome de cautiverio.

- Mutismo akinético.

- Enfermedades neuromusculares.

- Intoxicaciones.

- Trastornos psicógenos.

Los estados alterados de conciencia se han asociado tradicionalmente con un mal pronóstico. En la actualidad se empiezan a establecer diferencias clínicas entre estas entidades. El estudio incluyó a 37 pacientes diagnosticados con **síndrome de estado vegetativo/vigilia insensible (SEVI)** y 43 en **estado de mínima conciencia (EMC)** según la Escala de Recuperación del Coma Revisada. Todos los pacientes fueron seguidos cada mes durante al menos 6 meses. Se registraron los momentos en los que el estado vegetativo progresó de "persistente" a "permanente": 12 meses en pacientes con lesión traumática y 3 meses en aquellos con lesión no traumática. En el grupo, 23 pacientes surgieron deL SEVI, sólo 9 surgieron de EMC. De los 43 pacientes del grupo, 26 pacientes salieron de ese estado durante el seguimiento. Ocho de los 23 pacientes (34,7%) que surgieron de SEVI y 17 de los 35 (48,6%) que surgieron de EMC se recuperaron después de los tiempos propuestos por el Multi-Society-Task-Force. Según el análisis de regresión multivariante, la etiología ($p<0,01$), la cronicidad ($p=0,01$) y las puntuaciones del ERC-R al ingreso ($p<0,001$) predijeron correctamente la aparición de SQM en el 77,5% de los casos. Es necesario reevaluar algunos de los factores tradicionalmente asociados con un mal pronóstico, como el tiempo transcurrido desde la lesión y la probabilidad de recuperación (Noe y col., 2019).

20.2 Estructuras reguladoras de la conciencia (fig. 20.7):

1. Hemisferios cerebrales: zonas de asociación primaria y secundaria.

2. Sistema reticular activador (SRA).

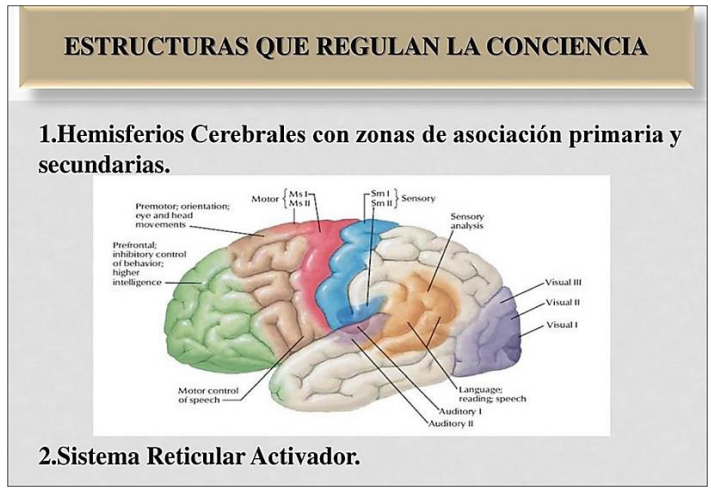


Fig. 20.7 Estructuras que regulan la conciencia (slideplayer).

- Muerte cerebral (fig. 20.8).

- Ausencia de funciones cerebrales.

- Ausencia de las funciones del tronco cerebral: apnea.

- Irreversibilidad.

- EEG: silencio eléctrico.

- Cese de la función cerebral mientras con mantenimiento de la función somática mediante medios artificiales.

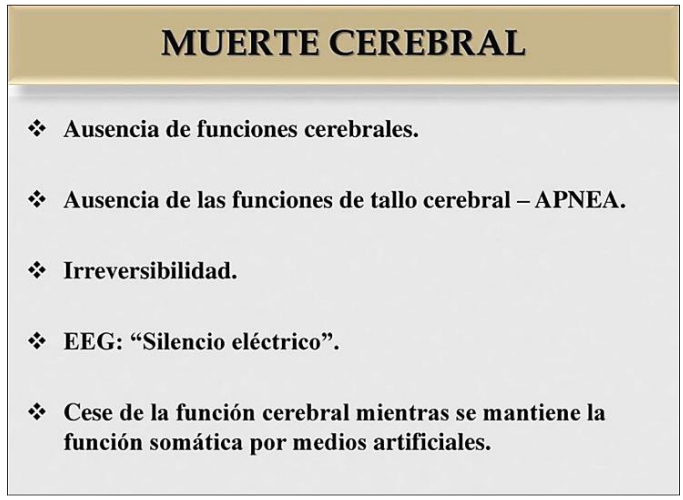


Fig. 20.8 Muerte cerebral (slideplayer).

20.3 Fisiopatología del coma.

El nivel *normal de conciencia* depende de la activación de los hemisferios cerebrales en el *sistema reticular activador (SRA) del tronco encefálico,* localizado entre la porción rostral de la protuberancia y la parte caudal del diencéfalo, y tiene una importancia básica para el mantenimiento del estado de vigilia. Las lesiones hemisféricas también pueden causar coma por alguno de los siguientes mecanismos:

- Lesiones estructurales generalizadas o bilaterales.

- Lesiones unilaterales que comprimen el hemisferio contralateral.

- Compresión troncoencefálica secundaria a herniación.

Los trastornos tóxico-metabólicos son la causa más frecuente de coma sin signos de focalidad y función troncoencefálica intacta.

a. Alteraciones de los hemisferios que llevan al coma:

- TCE.

- Neoplasias.

- Infartos.

b. Otras alteraciones:

- Anomalías metabólicas. Intoxicación.

- Daño directo o compresión del sistema reticular activador (SRA).

- Afección del sistema reticular activador (SRA).

- Nivel morfológico:

1. Señales excitatorias del mesencéfalo y SRA que ascienden al tálamo: se proyectan a la corteza. EL SRA mantiene la activación cerebral.

2. Las neuronas retículo-talámicas ascendentes son colinérgicas.

3. SRA y sistemas corticales: de los mismos depende la atención.

- Corteza de lóbulos parietales posteriores: conciencia sensitiva.

- Corteza frontal de asociación: atención motora.

- Corteza del cíngulo: aspectos motivacionales de la atención.

20.4 Etiología del coma (figs. 20.9-20.10).

1. Lesiones estructurales: hemisferios cerebrales, tallo cerebral.

- Hematomas intracraneanos: hemorragias epidural, subdural, parenquimatosa.

- Infarto cerebral, infarto talámico, apoplejía pituitaria.

- Neoplasias encefálicas.

- Absceso cerebral.

- TCE cerrado.

- Lesiones cerebelosas.

b. Infecciones: meningoencefalitis.

c. Trastornos metabólicos:

- Encefalopatías: hepática, urémica, hipertensiva, carenciales.

- Trastornos iónicos y del equilibrio ácido-base.

d. Trastornos endocrinos.

Fig. 20.9 Etiología (slideplayer).

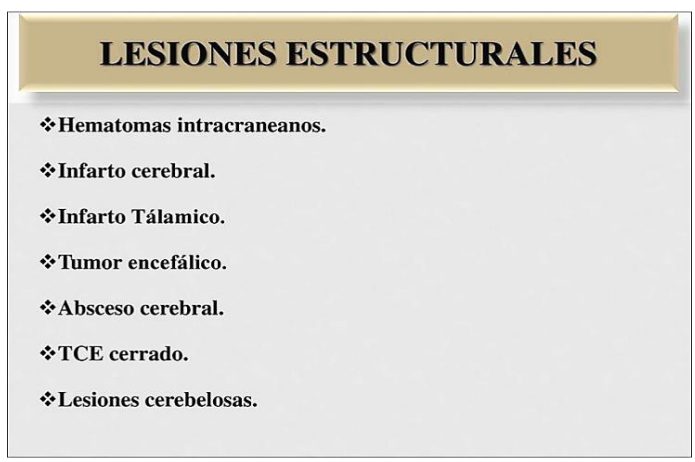


Fig. 20.10 Lesiones estructurales (slideplayer).

a. Coma no traumático:

- Edad promedio: 67 años.
- Ambos sexos por igual.
- Intoxicaciones exógenas (40%), mortalidad: 50 %.
- Encefalopatía hipóxica (25%), mortalidad: 79%.
- Enfermedad cerebrovascular (20%).
- Enfermedades sistémicas (15%).

b. Coma traumático: edad promedio: 33 años.
- Mortalidad: 50%.
- Predomina en sexo masculino.

c. Coma metabólico:

- Hipo-hiperglucemia.
- Hipo-hipernatremia.
- Narcosis por CO_2.
- Encefalopatía hepática.
- Encefalopatía urémica.
- Enfermedad de Addison.
- Hipotiroidismo-hpertiroidismo.
- Hipopituitarismo.
- Hipercalcemia.

Diagnóstico diferencial entre coma estructural y metabólico (fig. 20.11):

1. Coma estructural:

- Comienzo súbito.
- Coma profundo.
- Constante o progresivo.
- Signos de focalización.
- Fondo de ojo patológico: hemorragia y edema.
- Asimetría en la motilidad ocular.
- Asimetrías motoras.
- Asimetría del tono muscular.

2. Coma toxicometabólico:

- Progresivo.
- Coma superficial.
- Fluctuante.
- Ausencia de focalización.
- Pupilas simétricas, pequeñas y reactivas.
- Movimientos oculares conservados.
- Inquietud motora, temblores y mioclonías.
- Tono muscular normal o disminuido, simétrico.

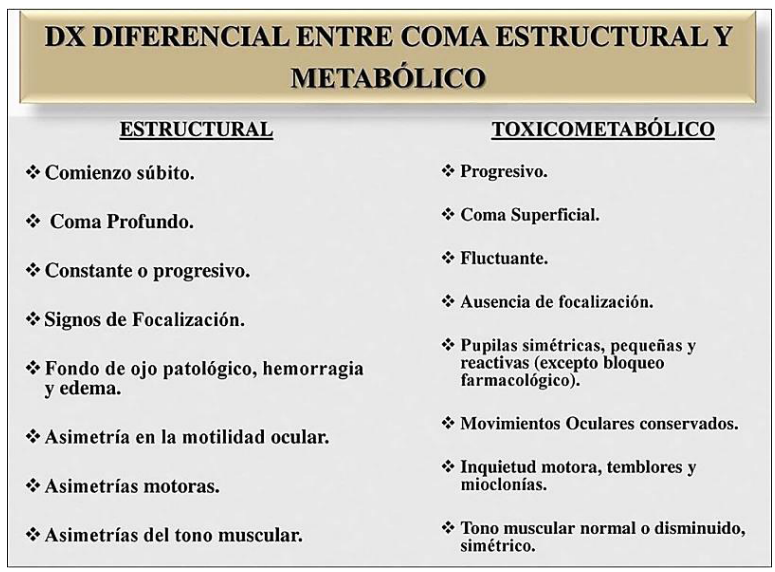


Fig. 20.11 Dx diferencial entre coma estructural y metabólico (slideplayer).

20.5 Clínica del coma (figs. 20.12 a 20.x):

Historia clínica:

- Interrogatorio.
- Principio del coma: abrupto, gradual.
- Cefaleas, debilidad focal, vértigo.
- Enfermedades previas: DM, HTA.
- Historia psiquiátrica.
- Drogas.

Examen físico:

- Signos vitales.
- Traumatismos.
- Ingesta de drogas.
- Historia psiquiátrica previa.
- Alcohol.
- Rigidez de nuca.

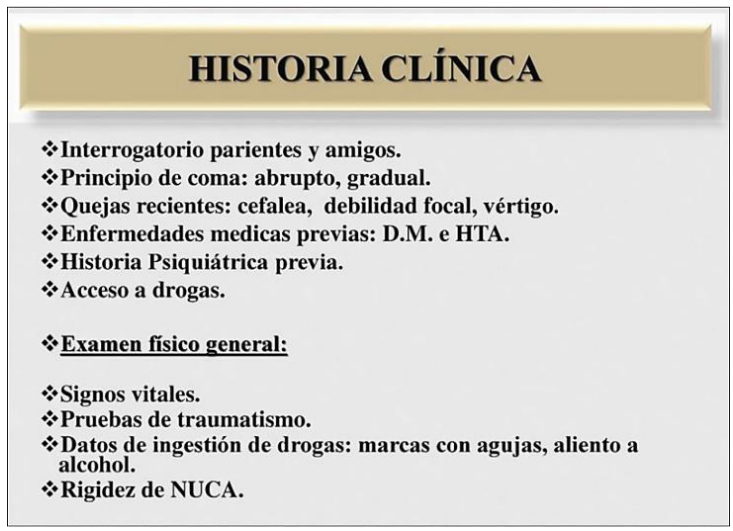


Fig. 20.12 Historia clínica (slideplayer).

Exploración del paciente (fig. 20.13):

1. Nivel de conciencia: escala de Glasgow.
2. Pupilas.
3. Patrón respiratorio.
4. Reflejos del tallo cerebral.
5. Respuestas motoras.

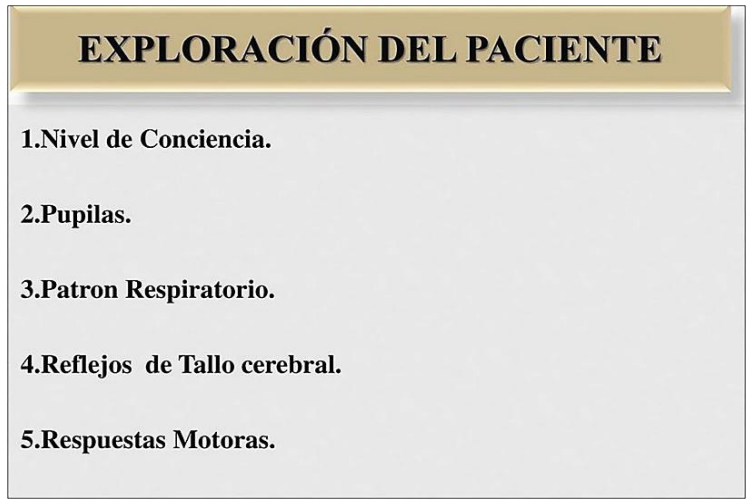


Fig. 20.13 Exploración del paciente (slideplayer).

Escala de Glasgow:

- Paciente normal: 15.
- TCE leve: 14-15.
- TCE moderado: 9-13.
- TCE severo: < 7. Mal pronóstico, requiere intubación y reanimación inmediata.

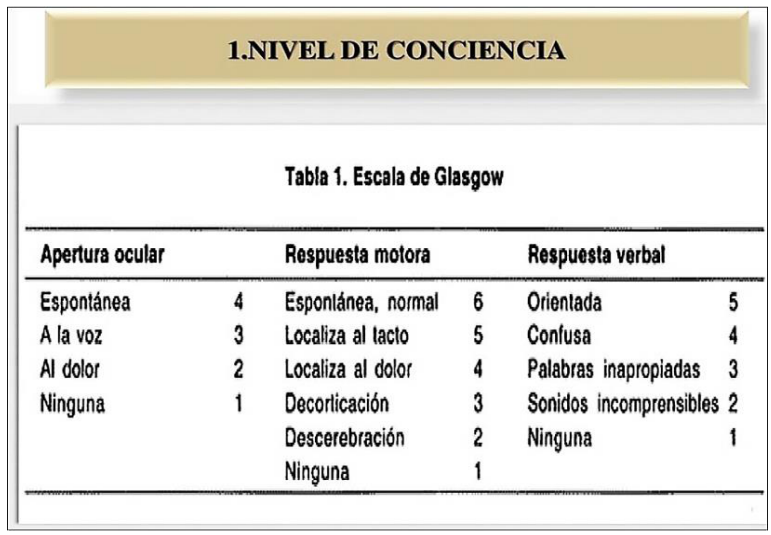


Fig. 20.14 Nivel de conciencia: escala de Glasgow (slideplayer).

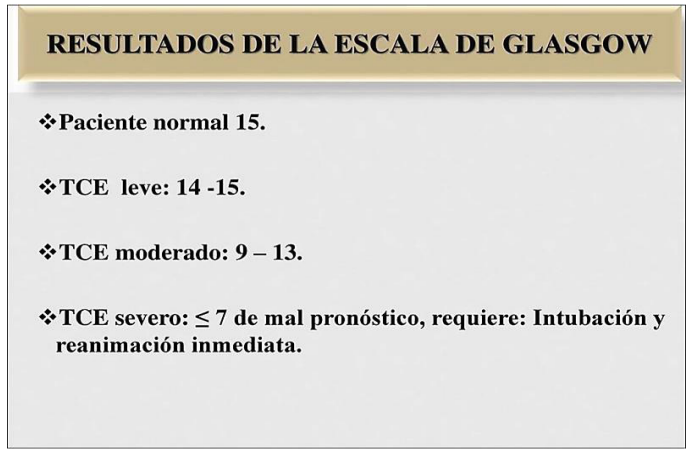


Fig. 20.15 Resultados de la escala de Glasgow (slideplayer).

2. Pupilas (figs. 20.16-20.17).

Las pupilas pueden presentar isocoria, midriasis, miosis, anisocoria. Si la respuesta pupilar está conservada indica que el nervio óptico, el óculomotor y el tegmento mesencefálico están intactos. Una buena respuesta sugiere coma metabólico. La ausencia de reflejo corneano unilateral puede indicar lesión del puente. La ausencia de parapadeo unilateral sugiere afectación facial.

Las lesiones diencefálicas lesionan las fibras descendentes simpáticas y dan *síndrome de Horner* (miosis ipsilateral, ptosis, anhidrosis). Las lesiones mesencefálicas (nivel tectal) alteran la respuesta luminosa pero respetan la acomodación. Las lesiones del núcleo del nervio a nivel mesencefálico producen pupilas intermedias fijas. La acomodación con lesión simpática-parasimpática da pupilas irregulares. En las lesiones pontinas aparecen pupilas en punta de alfiler que reaccionan a la luz.

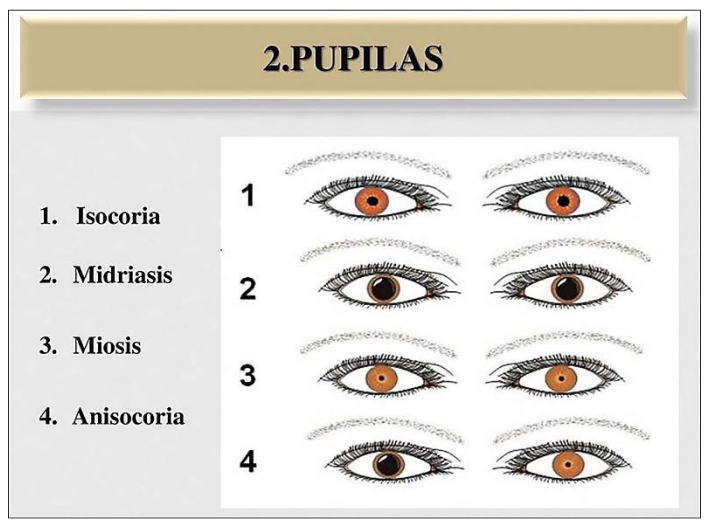


Fig. 20.16 Pupilas (slideplayer).

- **Pupilas mióticas:** intoxicaciones (opiáceos, organofosforados, barbitúricos).

- **Pupilas midriáticas:** fármacos con efecto atropínico (antidepresivos, anticolinérgicos), drogas (anfetaminas, cocaína), TCE.

- **Pupilas arreactivas:** lesiones cerebrales severas.

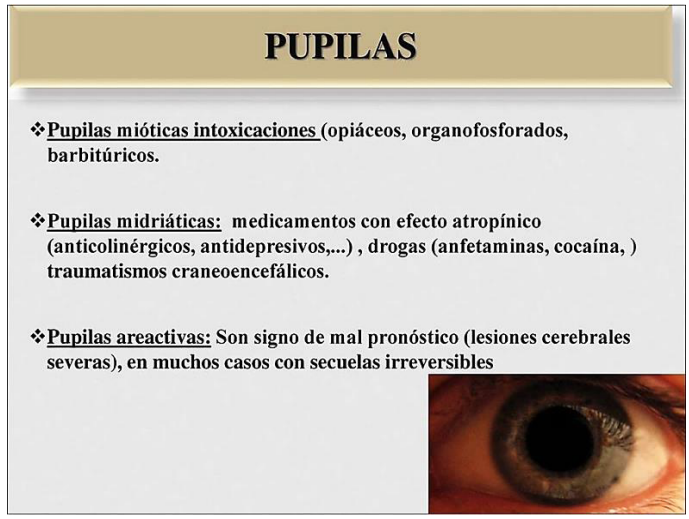


Fig. 20.17 Pupilas (slideplayer).

Simetría pupilar: metabólica: poco reactiva.

Asimetría pupilar: diencefálica: poco reactiva; III nervio: dilatada, fija; mesencéfalo: posición media, fija; protuberancia: en punta de alfiler; tectal: gran *hippus* fijo.

3. Patrón respiratorio (fig. 20.18).

A. Normal.

B. Cheyne-Stokes: períodos de taquipnea con pausas de apnea. Lesión cerebral difusa, encefalopatía hipertensiva, herniación temprana.

C. Atáxica: Respiración errática sin ningún tipo de periodicidad. Lesión en centros medulares.

D. Hiperventilación neurogénica: rápida, profunda, sostenida. Refleja lesiones del tegmento mesencefálico.

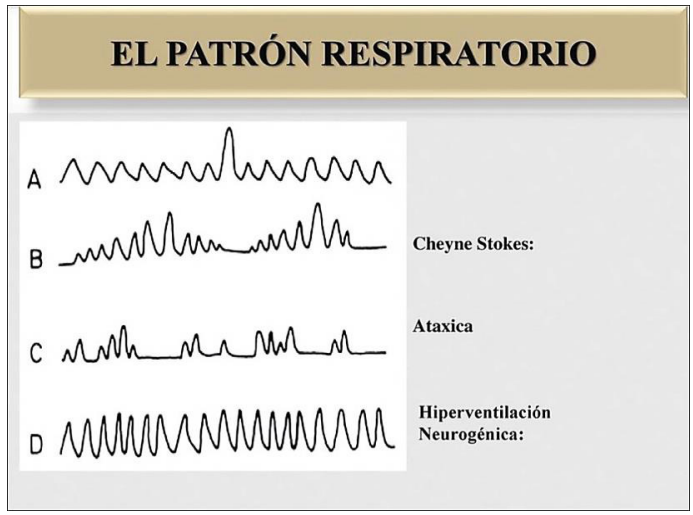


Fig. 20.18 Patrón respiratorio (slideplayer).

4. Reflejos del tallo cerebral (fig. 20.19).

a. Reflejo oculocefálico: ojos de muñeca.

b. Reflejo oculovestibular.

c. Reflejo corneal.

d. Reflejo nauseoso.

e. Reflejo tusígeno.

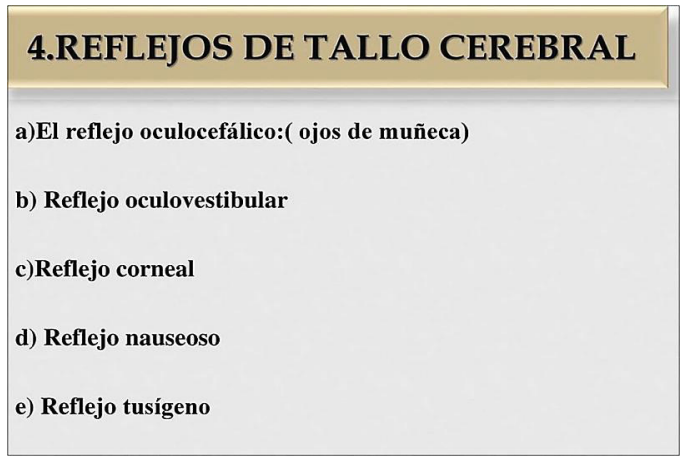


Fig. 20.19 Reflejos del tallo cerebral (slideplayer).

a. Reflejo oculocefálico: ojos de muñeca (fig. 20.20):

Tallo encefálico intacto dirigirá los ojos en la dirección opuesta a aquella en que gira la cabeza. Vía aferente: VIII par. - Vía eferente: III, IV y VI PAR.

A pesar del movimiento cefálico, el paciente mantendrá la mirada al frente, hacia el mismo punto. Para que el paciente tenga "ojos de muñeca" se requiere: integridad de un circuito en el cual el movimiento de la cabeza es percibido por los núcleos vestibulares (VIII nervio craneal) y el movimiento ocular es realizado por los pares craneales III, IV y VI. Si la lesión es mesencefálica o protuberancial se perderá el reflejo de "ojos de muñeca".

Fig. 20.20 Reflejo oculocefálico: ojos de muñeca (slideplayer).

b. Reflejo oculovestibular (fig. 20.21).

El tallo encefálico intacto reaccionará con una desviación conjugada de los ojos hacia el oído en que se esté introduciendo agua.

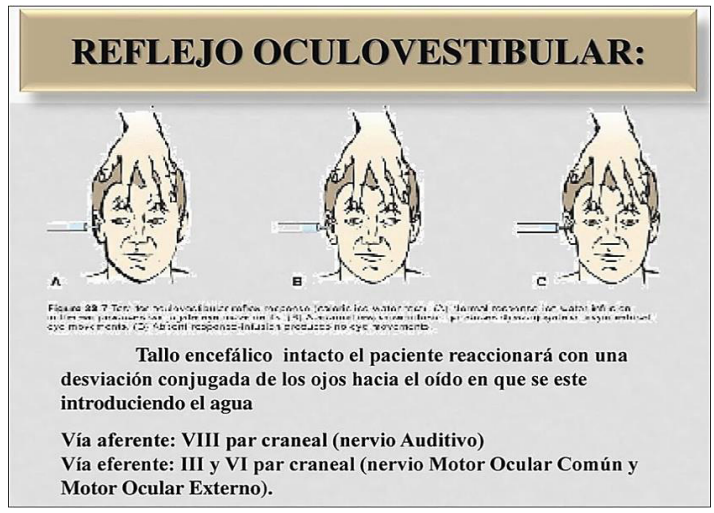


Fig. 20.21 Reflejo oculovestibular (slideplayer).

c. Reflejo nauseoso y tusígeno (fig. 20.22).

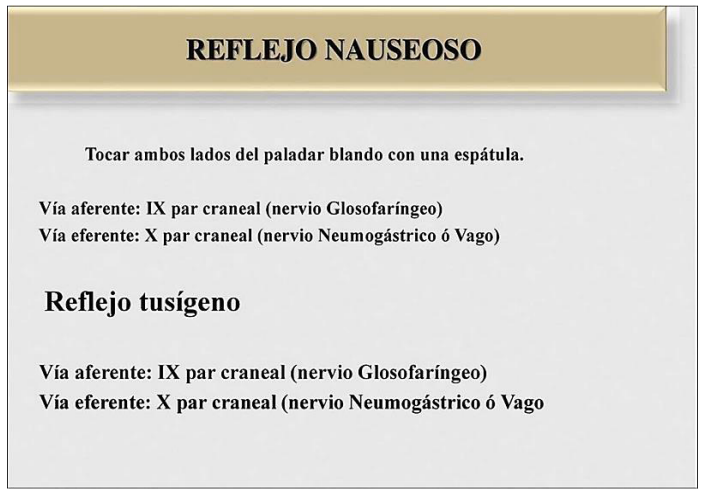


Fig. 20.22 Reflejo nauseoso y tusígeno (slideplayer).

5. Respuestas motoras (fig. 20.23).

- Al dolor.
- Localización.
- De retiro.
- Flexión anormal.
- Extensión anormal.
- Respuesta plantar.

Fig. 20.23 Respuestas motoras (slideplayer).

Postura de decorticación (fig. 20.24).

- Flexión de brazos, extensión de piernas.
- Los brazos están doblados hacia dentro y hacia el cuerpo. Las muñecas y los dedos están doblados y sostenidos sobre el pecho.
- Lesiones hemisféricas difusas o diencefálicas.
- Tallo cerebral preservado.

Fig. 20.24 Postura de decorticación (slideplayer).

Postura de descerebración (fig. 20.25).

- Extensión de piernas y brazos.
- Implica daño en las vías motoras.
- Aparece en lesiones del tallo cerebral.

Fig. 20.25 Postura de descerebración (slideplayer).

La decorticación y descerebración corresponden a unas puntuaciones de 3 y 2, en la valoración de la respuesta motora en la escala de Glasgow.

20.6 Diagnóstico del coma.

Clínica:

1. Coma estructural, de etiología conocida y carácter irreversible

2. Condiciones clínicas generales durante la exploración neurológica:

- Estabilidad cardiocirculatoria

- Oxigenación y ventilación adecuadas

- Ausencia de hipotermia < 32 °C, enfermedades metabólicas importantes, de tóxicos o fármacos depresores del SNC

3. Exploración clínica neurológica: coma arreactivo y respuesta troncoencefálica abolida con respiración espontánea y respuesta al test de atropina.

4. Puede haber actividad motriz de origen medular, tanto refleja como espontánea.

5. Período de observación: 6 a 24 horas.

6. Lesiones infratentoriales: exploración clínica más EEG y/o un método diagnóstico instrumental que confirme la ausencia de función de los hemisferios cerebrales

Pruebas instrumentales:

1. Electrofisiológicas: EEG, bispectral index scale, potenciales evocados.

2. Valorar la circulación cerebral: sonografía Doppler transcraneal, otras técnicas de neuroimagen.

20.7 Tratamiento del coma.

Manejo inicial: control de la vía aérea (fig. 20.26).

- Hiperextensión cervical.

- Aspiración de secreciones.

- Administración de oxígeno por mascarilla.

- Valorar si precisa respiración mecánica.

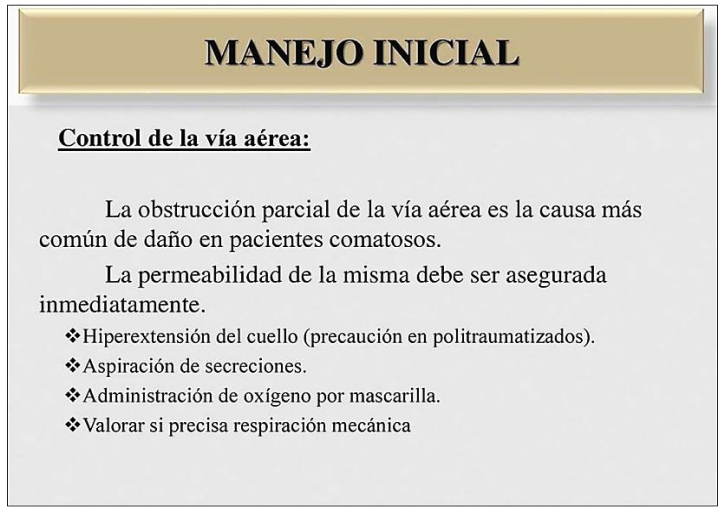


Fig. 20.26 Manejo inicial: control de la vía aérea (slideplayer).

Control hemodinámico (fig. 20.27).

- Monitoreo cardíaco.
- Monitoreo respiratorio.
- Tensión arterial y temperatura.
- Asegurar vía de perfusión.
- Colocar sonda gástrica.
- Colocar sonda vesical.

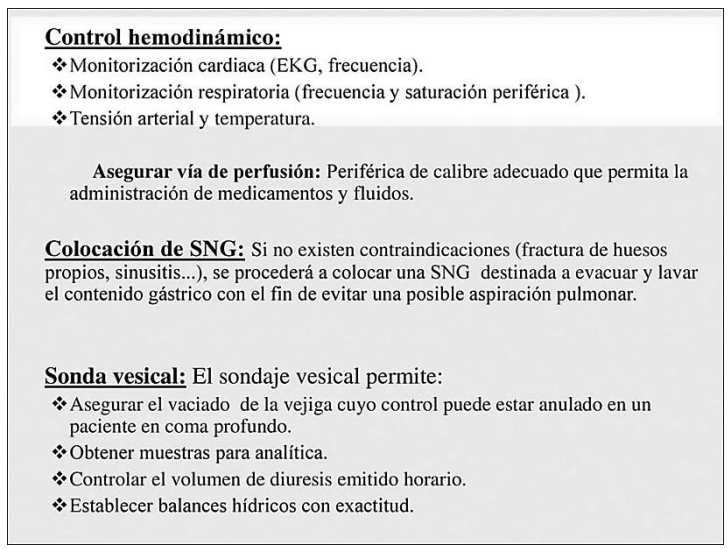


Fig. 20.27 Control hemodinámico (slideplayer).

Laboratorios (fig. 20.28).

- Glusometría, glucosa central.
- Electrolitos.
- Creatinina.
- Gasometría.
- LCR.
- ECG.
- Rx de tórax, cervical, columna, abdomen por trauma.
- Drogas sedantes.
- Función hepática.
- Hemograma, tiempo de coagulación.
- Función tiroidea.
- Hemocultivos.

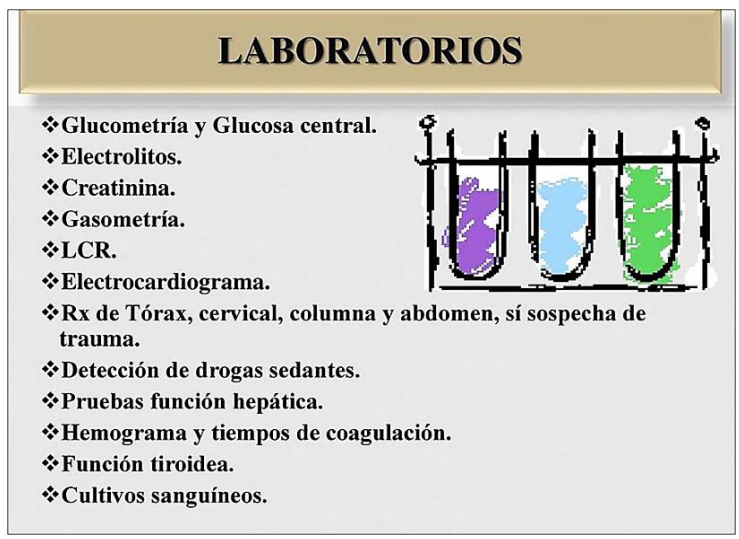


Fig. 20.28 Laboratorios (slideplayer).

Neuroimagen (fig. 20.29).

- TC.
- RM.

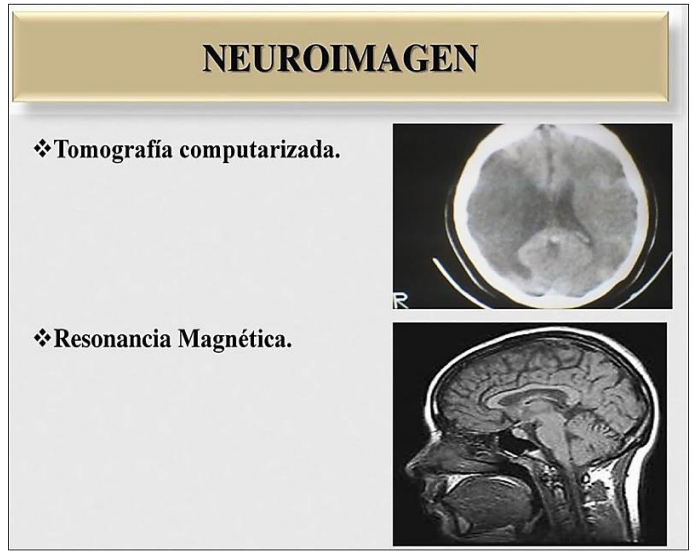


Fig. 20.29 Neuroimagen (slideplayer).

Tratamiento (fig. 20.30).

- Asegurar oxigenación.
- Mantener circulación.
- Bajar presión intracraneana.
- Detener convulsiones.
- Tratar infección.
- Considerar antídotos si hay intoxicaciones.
- Restaurar equilibrio ácido-base.
- Ajustar temperatura corporal.
- Restaurar equilibrio electrolítico.

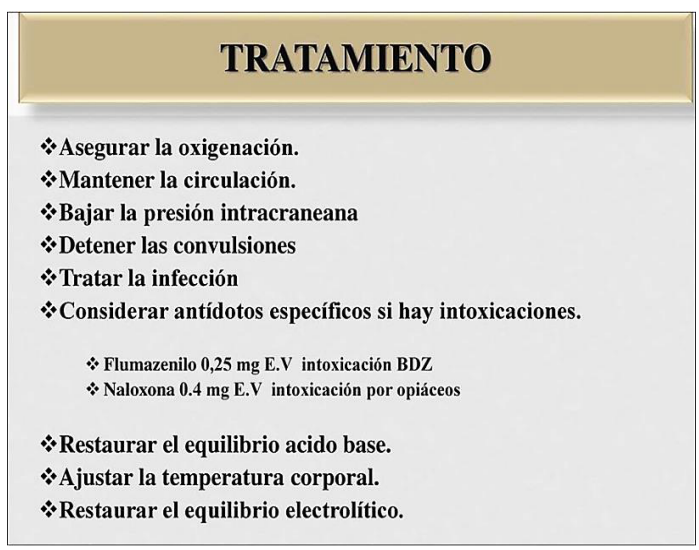


Fig. 20.30 Tratamiento (slideplayer).

El **coma** es el trastorno de la conciencia debido al daño a la corteza cerebral bilateral difusa del hemisferio o al sistema de activación reticular. El coma puede ser causado por factores neurogénicos (lesión cerebral), metabólicos (endógenos) y tóxicos (exógenos). Para determinar la causa del coma metabólico y tóxico se realizan pruebas de laboratorio; en caso de coma neurogénico, es fundamental el examen neurológico, cuando se evalúan 5 sistemas: el nivel de conciencia (según Escala de Coma de Glasgow), la fotorreacción de las pupilas y el examen oftalmoscópico, los sistemas oculomotor, motor y cardiopulmonar. Para el tratamiento del coma es importante una oxigenación adecuada y la corrección de los trastornos de la circulación sanguínea. El tratamiento del coma metabólico se rige por esquemas especiales; a menudo se necesitan antídotos en el tratamiento del coma tóxico y la cirugía ayuda si hay una lesión cerebral traumática. El pronóstico y los resultados del paciente comatoso dependen de la edad y las comorbilidades del paciente, la causa subyacente del coma, la atención médica oportuna y su calidad, y el tratamiento y cuidados intensivos del paciente en coma (Adukauskiene y col., 2008).

Los avances tecnológicos han detallado la comprensión de la fisiología de la conciencia y el espectro de trastornos de la conciencia y prometen mejorar la precisión del pronóstico. Sin embargo, los principios clínicos para la evaluación y el tratamiento del coma permanecen inalterados. Los estándares clínicos para la determinación de la muerte mediante criterios neurológicos (muerte cerebral) también están bien establecidos, aunque las variabilidades en los protocolos locales y los requisitos legales siguen siendo un problema por resolver. La evaluación eficaz del coma exige un enfoque sistemático basado en información clínica para garantizar el uso racional de las pruebas de laboratorio y de imagen. Cuando la causa del coma se considera irreversible en el contexto de una lesión cerebral catastrófica y no existe evidencia clínica de la función del cerebro y del tronco encefálico, se debe evaluar a los pacientes para detectar la posibilidad de muerte cerebral siguiendo los criterios clínicos especificados en las pautas de la Academia Estadounidense de Neurología (Rabinstein y col., 2018).

El diagnóstico diferencial del paciente comatoso incluye anomalías estructurales, convulsiones, encefalitis, trastornos metabólicos y etiologías toxicológicas. Identificar y tratar la patología subyacente de manera oportuna es fundamental para el resultado. Se proporciona un enfoque estructurado para tomar una historia y realizar un examen físico para esta población de pacientes. Se discuten las pruebas de diagnóstico y las metodologías de tratamiento para cada una de las causas comunes de coma. El conocimiento actual de los mecanismos del coma es insuficiente para predecir con precisión la trayectoria clínica del paciente y es necesario trabajar más para investigar posibles tratamientos para este trastorno a menudo mortal (Karpenko y Keegan, 2021).

Existen inconsistencias en el concepto, los criterios, la práctica y la documentación de la **muerte cerebral (MC)** según criterios neurológicos tanto a nivel internacional como dentro de los países. Se busca formular una declaración de consenso de recomendaciones sobre la determinación de MC basada en la revisión de la literatura y la opinión de expertos de un gran panel internacional multidisciplinario. Basándose en la revisión de la literatura y el consenso de un gran panel internacional multidisciplinario, se desarrollaron los criterios clínicos mínimos necesarios para determinar MC en diversas circunstancias. Antes de evaluar a un paciente para MC, el paciente debe tener un diagnóstico neurológico establecido que pueda conducir a la pérdida completa e irreversible de toda la función cerebral y condiciones que puedan confundir el examen clínico y enfermedades que puedan imitar MC. Su determinación se puede realizar con un examen clínico que demuestre *coma, arreflexia del tronco encefálico y apnea.* Esto se observa: cuando no hay evidencia de excitación o conciencia de la estimulación externa máxima,

incluida la estimulación visual, auditiva y táctil nociva; las pupilas están fijas en una posición mediana o dilatada y no reaccionan a la luz; hay ausencia de reflejos corneales, oculocefálicos y oculovestibulares; no hay movimiento facial ante estimulación nociva; el reflejo nauseoso está ausente ante la estimulación faríngea posterior bilateral; el reflejo de la tos está ausente durante la succión traqueal profunda; no existe una respuesta motora mediada por el cerebro a la estimulación nociva de las extremidades; y no se observan respiraciones espontáneas cuando los objetivos de la prueba de apnea alcanzan un pH <7,30 y una PA 2≥60 mm Hg. Si no se puede completar el examen clínico, se pueden considerar pruebas auxiliares con estudios de flujo sanguíneo o pruebas electrofisiológicas. Se necesita una consideración especial para los niños, las personas que reciben oxigenación por membrana extracorpórea y las que reciben hipotermia terapéutica; y disponibilidad de recursos (Greer y col., 2020).

La **escala de coma de Glasgow** fue publicada por primera vez en 1974 y se utiliza para describir objetivamente el grado de deterioro de la conciencia en todo tipo de pacientes y traumatizados agudos. La escala evalúa a los pacientes según tres aspectos de la capacidad de respuesta: *respuestas reveladoras, motoras y verbales.* Informar cada uno de estos por separado proporciona una imagen clara y comunicable del estado del paciente.

Los hallazgos en cada componente de la escala se pueden agregar en una puntuación de coma de Glasgow total que brinda una descripción menos detallada pero que puede proporcionar un resumen "abreviado" útil de la gravedad general. La expresión de puntuación es la suma de las puntuaciones y de los elementos individuales. Por ejemplo, una puntuación de 10 podría expresarse como GCS10 = E3V4M3. La escala de coma de Glasgow y su puntuación total se han incorporado en numerosas guías clínicas y sistemas de puntuación para víctimas de traumatismos o situaciones críticas. Estos cubren a pacientes de todas las edades, incluidos los niños preverbales (Jain y Iverson, 2024).

La determinación de muerte debe realizarse de acuerdo con los estándares médicos aceptados y debe incluir adicionalmente uno de los siguientes:

1. Cese irreversible de las funciones circulatoria y pulmonar.

2. El cese irreversible de todas las funciones de todo el cerebro, incluido el tronco encefálico.

La reciente declaración de posición de la AAN sobre la muerte cerebral respalda la definición de muerte de la UDDA como **"la pérdida irreversible de todo el cerebro, incluido el tronco encefálico, ha sido determinada por la demostración de la pérdida completa del conocimiento (coma), los reflejos del tronco encefálico y la capacidad independiente para el impulso ventilatorio (apnea), en ausencia de factores que impliquen una posible reversibilidad."** La AAN, además, cree que "la función neuroendocrina preservada puede estar presente a pesar de una lesión irreversible de los hemisferios cerebrales y del tronco encefálico y no es inconsistente con el estándar de muerte cerebral total". En 2012, la OMS se asoció con un foro internacional para respaldar la muerte cerebral como diagnóstico oficial de muerte. Es esencial distinguir entre el término **"muerte cerebral"** y **"coma"** para el público, ya que el coma puede implicar una forma de vida limitada. Un tema fundamental que evolucionó paralelamente a la muerte cerebral es la obtención de órganos para trasplantes. Según la "regla del donante muerto", la obtención de órganos sólo puede realizarse después de que se haya declarado la muerte cerebral. Por lo tanto, para los pacientes con muerte cerebral, se permite la obtención de órganos viables, incluso si el paciente todavía tiene alguna función circulatoria y pulmonar. Este con-

cepto continúa dando lugar a debates y controversias en curso. Es crucial diferenciar la muerte cerebral de otras formas de daño cerebral grave, incluido el estado vegetativo y el estado de mínima respuesta. En un *estado vegetativo y en un estado de respuesta mínima,* algunas funciones cerebrales se mantienen, lo que genera posibilidades de recuperación, incluso ocasionalmente después de períodos prolongados, especialmente en pacientes con lesión cerebral traumática (Starr y col., 2024).

20.8 Pseudocoma (coma psicógeno) (fig. 20.31):

- *Falta de respuesta psicógena:* el paciente aparece sin respuesta, pero está fisiológicamente despierto. Exploración: normal. Respuesta oculovestibular: intacta.

- *Mutismo akinético:* estado de vigilia sin posibilidad de elaborar respuesta. Causas: daño: cerebral bilateral, porción superior del mesencéfalo y diencéfalo o hidrocefalia aguda.

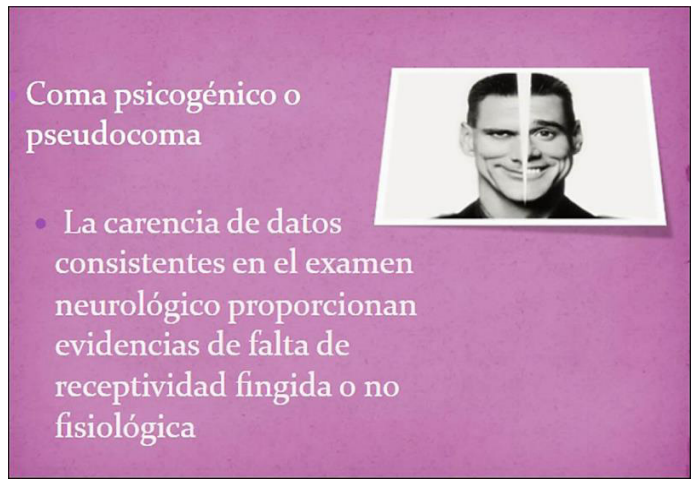


Fig. 20.31 Pseudocoma (slideplayer).

Referencias

- Adukauskiene D et al. Coma: etiología, diagnóstico y tratamiento. Medicina (Kaunas) 44(10):812-9, 2008.

- Diao Y et al. El valor predictivo del método de evaluación de la confusión: unidad de cuidados intensivos y lista de verificación de detección del delirio en cuidados intensivos para el delirio en pacientes críticos en la unidad de cuidados intensivos: una revisión sistemática y un metanálisis. Cuidados críticos de enfermería. doi: 10.1111/nicc.13064.

- Greer D et al. Determinación de la muerte cerebral/muerte mediante criterios neurológicos: Proyecto Mundial de Muerte Cerebral. JAMA 324(11):1078-1097, 2020.

- Inouye SK et al. Aclarar la confusión: el método de evaluación de la confusión. Un nuevo método para la detección de delirio. Ann Intern Med 113 (12): 941-8, 1990.

- Jain S, Iverson L. En: StatPearls [Internet]. Isla del Tesoro (FL): StatPearls Publishing; 2024.

- Karpenko A, Keegan J. Diagnóstico de coma. Emerg Med Clin North Am 39(1):155-172, 2021.

- Noe E et al. Validez actual del diagnóstico de estado vegetativo permanente: un estudio longitudinal en una muestra de pacientes con estados alterados de conciencia. Neurology (Ed. Inglesa) 34(9):589-595, 2019.

- Rabinstein AA et al. Coma y muerte cerebral. Continuo (Minneap Minn) 24(6):1708-1731, 2018.

- Starr R et al. Muerte cerebral. En: StatPearls. Isla del Tesoro (FL): StatPearls Publishing; 2024.

- Zhou CH. Precisión diagnóstica del método de evaluación de la confusión familiar para la detección del delirio: una revisión sistemática y un metanálisis. J Am Geriatr Soc 72 (3): 892-902, 2024.

CAPÍTULO 21

CEFALEAS

La cefalea es el motivo de consulta neurológica más frecuente. Es dolor en la parte superior de la cabeza, desde la zona occipital hasta la zona orbitaria y se produce por:

- Dilatación-tracción-inflamación de vasos sanguíneos.
- Compresión-tracción, inflamación-isquemia de nervios craneales o cervicales.
- Contractura-inflamación de musculatura craneal o cervical.
- Inflamación meníngea y elevación de la presión intracraneal.

21.1 Clasificación (figs. 21.1-21.2).

- Primarias: migraña, cefalea tensional, cefalea en racimos.
- Secundarias.
- Neuralgias.
- Inclasificables.

Fig. 21.1 Clasificación (slideplayer).

Fig. 21.2 Cefaleas primarias (slideplayer).

21.2 Cefaleas primarias.

21.2.1 Migraña (figs. 21.3-21.4).

Es un trastorno neurovascular incapacitante y con ataques de cefalea intensa. Es la segunda cefalea más frecuente, generalmente comienza entre los 10-30 años y el 60-75% de los casos son mujeres. Existe una predisposición hereditaria poligénica y gran influencia de factores ambientales.

La patogénesis de la migraña puede ser considerada en tres fases:

1. Génesis troncoencefálica con participación de los núcleos dorsal del rafe y *locus coeruleus* (serotoninérgicos). Pródromos: fatiga e irritabilidad.

2. Depresión cortical propagada: onda de despolarización neuronal y glial con cambios en el calibre vascular y flujo sanguíneo: una fase inicial de hiperemia cortical de pocos minutos seguida de otra de hipoperfusión más prolongada, que justificaría la focalidad neurológica en la migraña con aura.

3. Activación de neuronas del núcleo caudal del trigémino a nivel bulbar y activación del sistema trigeminovascular con liberación de neuropéptidos vasoactivos (CGRP, PACAP). Esta fase condiciona los síntomas autonómicos en el territorio trigeminal y la cefalea.

Fisiopatología (teorías): vascular, neuronal, inflamación neurogénica, inestabilidad del receptor de serotonina, estado hiperdopaminérgico. El dolor puede originarse a nivel:

a. Periférico: aferentes sensitivos en meninges, senos venosos y vasos.

b. Central: sustancia gris periacueductal, tálamo, corteza sensitiva.

La migraña es la segunda en prevalencia entre las cefaleas. Es una de las patologías crónicas con peor calidad de vida. La padece el 10% de la población (hombres: 6%; mujeres: 15%).

Fases:

1. Prodrómica.
2. Aura.
3. Cefalea.
4. Resolución.
5. Resaca.

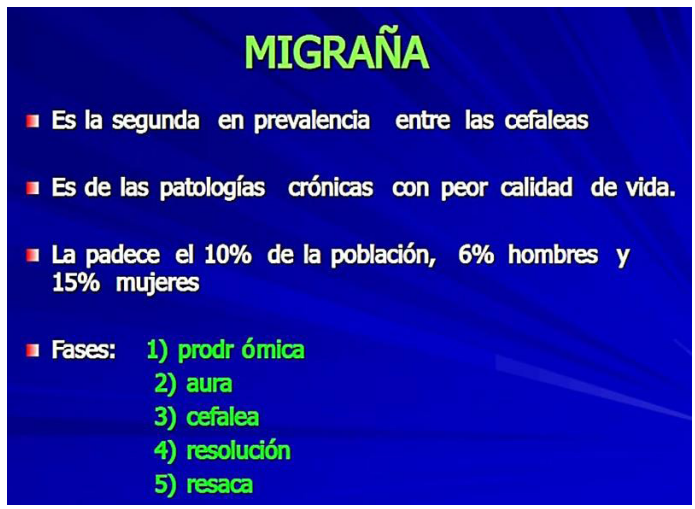


Fig. 21.3 Migraña (slideplayer).

- Dolor:

- Unilateral, pulsátil, moderado a severo, se agrava con la actividad física rutinaria.

- Síntomas:

- Náuseas.
- Vómitos.
- Fotofobia.
- Sonofobia.

Fig. 21.4 Migraña (slideplayer).

Subtipos clínicos:

a. Migraña con aura o migraña clásica: representa el 20% de la migraña.

Es una cefalea recurrente, de predominio hemicraneal y cualidad pulsátil, que puede acompañarse de náuseas, vómitos, fotofobia y sonofobia, intensidad moderada-alta, duración entre 4 y 72 horas. Tiene clínica de focalidad neurológica (aura), siendo las manifestaciones visuales las más frecuentes, tanto positivas (escotomas centelleantes, espectro de fortificación, luces, líneas) como negativas (visión borrosa, defectos campimétricos). También puede haber síntomas sensitivos, motores o del lenguaje. Preceden a la cefalea en 5-60 minutos, y desaparecen minutos antes de comenzar la cefalea.

b. Migraña sin aura o migraña común: representa el 75% de los casos de migraña.

Consiste en cefaleas de análogas características a las descritas en la migraña con aura, pero sin clínica de focalidad neurológica precediendo a la cefalea. Ambos tipos de migraña pueden ocurrir en el mismo paciente. Las crisis se pueden desencadenar por diversos factores dietéticos (vino tinto), ambientales (cambios meteorológicos), psicológicos (estrés), hormonales (menstruación), alteración del sueño y farmacológicos.

c. Migraña crónica: se padecen más de 15 episodios al mes, durante al menos 3 meses. Requiere tratamiento preventivo siempre, y hay que vigilar que no esté favorecida por el uso excesivo de medicación sintomática, que puede fomentar la cronificación.

d. Estado de mal migrañoso: más de 72 horas de duración, a pesar del tratamiento.

e. Infarto migrañoso: cuando los síntomas del aura migrañosa persisten más allá de la duración de la cefalea, y se asocian a una lesión isquémica cerebral del mismo territorio vascular, demostrado por imagen. Son más frecuentes en mujeres mayores de 45 años, fumadoras, en tratamiento con anticonceptivos.

Tratamiento (figs. 21.5 a 21.7).

a. No farmacológico:

- Educación.

- Estilo de vida: ejercicio, sueño, dieta, stress.

- Evitar situaciones disparadoras de la crisis.

- Técnicas de relajación.

b. Farmacológico.

- Preventivo.

- De los ataques agudos: dolores leves a moderados:

- Analgésicos comunes: dipirona, ibuprofeno, paracetamol, AAS.

- AINES: ketoprofeno, ketorolac, indometacina, naproxeno.

Dolores moderados a severos: Agonistas serotoninérgicos:

- Ergotamina (útil asociada a AINES).

- Triptanes: si no responde a AINES: agonistas de receptores de serotonina, sumatriptan.

Opioides:

- Tramadol, propoxifeno, codeína. Fuertes: morfina, meperidina.

Fig. 21.5 Migraña: tratamiento (slideplayer).

Fig. 21.6 Migraña: tratamiento de los ataques agudos (slideplayer).

Fig. 21.7 Migraña: dolores moderados a severos (slideplayer).

1. Edad de comienzo y forma de inicio.

2. Desencadenantes y evolución.

3. Localización.

4. Frecuencia y duración.

5. Intensidad y tipo: leve, moderada, severa. Pulsátil, continua, punzante.

6. Premonitorios (auras).

7. Gatillo: a. alimentos: alcohol, chocolate, glutamato, cafeína; estrés, ciclo menstrual, ejercicios, medicamentos: vasodilatadores.

8. Respuesta al tratamiento.

9. Antecedentes del paciente y familiares.

10. Manifestaciones asociadas:

- Alteración psíquica progresiva, cambios conductuales y alteración del nivel de conciencia. Crisis epilépticas.

- Síntomas o signos exploratorios neurológicos focales.

- Fiebre sin foco. Vómitos. Signos meníngeos.

MIGRAÑA	
Edad de inicio	10-30 años
Sexo Frecuencia Duración	Mujeres Semanal-mensual 4-72 hs
Localización Intensidad Cualidad	Unilateral Moderada-intensa Pulsátil
Tratamiento	AINES- antieméticos Triptanes
Profilaxis	Betabloqueantes Antagonistas del calcio Amitriptilina Naproxeno sódico

Fig. 21.8 Migraña.

La **migraña** sigue siendo la segunda causa de discapacidad en el mundo. El diagnóstico se basa en la anamnesis y el examen clínico y, por lo general, no son necesarias las imágenes. La migraña se puede subdividir según si hay aura o no y según la frecuencia de los dolores de cabeza. El número de días con dolor de cabeza determina si el paciente tiene migraña episódica o migraña crónica. El tratamiento de las migrañas se puede realizar para tratar la migraña en sí y prevenir su aparición. Se aborda la migraña desde un punto de vista práctico con información actualizada (Aguilar Shea y col., 2022).

Se aconseja el tratamiento de las **crisis de migraña** en todos los pacientes, utilizando antiinflamatorios no esteroides cuando el dolor es leve y triptanos cuando la intensidad del dolor es moderada-severa. Sin embargo, la eficacia de estos fármacos es moderada, un alto porcentaje de pacientes presentan efectos secundarios y los triptanos están contraindicados en personas con antecedentes de ictus, cardiopatía isquémica o hipertensión mal controlada. De ahí que exista una necesidad urgente de nuevas alternativas terapéuticas. En los últimos años, han aparecido nuevos fármacos para los ataques de migraña, sobre todo **ditans (lasmiditan), gepants (ubrogepant** y **rimegepant).** Además, el **eptinezumab,** que ha sido aprobado para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos, también se ha utilizado para los ataques de migraña (Mínguez-Olaondo y col., 2024).

21.2.3 Cefalea tensional (figs. 21.9-21.13).

Es el tipo de cefalea más frecuente y predomina en la mujer. Presenta episodios de cefalea que duren entre 30 minutos y 7 días, de cualidad opresiva (no pulsátil), intensidad leve o moderada, localización bilateral, no agravada por esfuerzos físicos y no asociada a náuseas ni vómitos.

Fig. 21.9 Cefalea tensional (slideplayer).

Tipos:

- Episódica.
- Crónica.
- Dolor opresivo (casco).
- Holocráneo.
- Mayor intensidad: occipitonucal.
- Asociada con dolor en el músculo trapecio.
- Sin síntomas digestivos.

- No empeora con la actividad física.

- Aumenta en el transcurso del día.

Fig. 21.10 Cefalea tensional (slideplayer).

Tratamiento.

Episódica:

No farmacológico:

- Técnicas de relajación.

- Psicoterapia.

- Medidas físicas.

Farmacológico:

- AINES, relajantes musculares.

Crónica:

- Antidepresivos tricíclicos.

Profilaxis:

- Amitriptilina.

Fig. 21.11 Tratamiento de la cefalea tensional episódica (slideplayer).

Fig. 21.12 Tratamiento de la cefalea tensional crónica (slideplayer).

CEFALEA TENSIONAL	
Edad de inicio	20-50 años
Sexo Frecuencia Duración	Mujeres Variable 30 min-7 días
Localización Intensidad Cualidad	Bilateral- Holocraneal Ondulante Opresiva
Síntomas asociados	Mareo (raro), contractura pericraneal Empeora durante el día Base depresiva Mejora con alcohol
Tratamiento	Episódica: analgésicos comunes, AINES
Profilaxis	Amitriptilina, no abuso de analgésicos

Fig. 21.13 Cefalea tensional.

La **cefalea tensional** es la cefalea primaria más común, con una alta prevalencia y un impacto socioeconómico considerable. Las técnicas de fisioterapia manual son ampliamente utilizadas en el ámbito clínico para tratar los síntomas asociados a la cefalea tensional. Esta revisión sistemática tiene como objetivo determinar la efectividad de las terapias manuales y no invasivas en el tratamiento de pacientes con cefalea tensional. La terapia manual tiene efectos positivos sobre la intensidad del dolor, la frecuencia del dolor, la discapacidad, el impacto general, la calidad de vida y el rango de movimiento craneocervical en adultos con cefalea tensional. Ninguna de las técnicas resultó ser superior a las demás; combinar diferentes técnicas parece ser el enfoque más eficaz (Cumplido-Trasmonte y col., 2021).

21.2.4 Cefaleas trigeminoautonómicas.

Son un grupo de cefaleas que tienen como característica principal que durante los episodios de cefalea los pacientes presentan síntomas trigeminoautonómicos ipsilaterales al dolor: hiperemia ocular, lagrimeo, rinorrea, sensación de ocupación nasal, edema palpebral, ptosis, miosis, sudoración, rubefacción, taponamiento de oídos. Además, durante los episodios los pacientes suelen presentar intranquilidad motora.

- Clasificación:

- Cefalea en racimos o cluster, histamínica o de Horton (figs. 21.14 a 21.16).

El paciente suele tener períodos en los que durante varios días presentan episodios diarios, quedando luego asintomáticos hasta el siguiente acúmulo o cluster. Formas: episódica y crónica.

Se caracteriza por presentar episodios de cefalea unilateral, localizada a nivel periocular, de gran intensidad, y cuya duración puede variar entre 15 min-3 hs, desde una vez cada 2 días, hasta 8 veces al día. Aparece por la noche, aproximadamente 1 hora después de conciliar el sueño, y puede recurrir durante el día, a menudo a la misma hora.

Los ataques se acompañan de uno o varios signos vegetativos ipsilaterales al lado doloroso: lagrimeo, rinorrea, congestión ocular y obstrucción nasal ipsilateral al dolor, sudoración frontal y facial, edema palpebral ipsilateral, miosis-ptosis ipsilateral, e inquietud motora y desasosiego.

En el 25% de los casos se acompaña de un síndrome de Horner. No se acompaña de aura, náuseas ni historia familiar.

- Predominio en mujeres (6:1).

- Tercera-cuarta década.

- Afecta primera rama del V par.

- Episódica.

- Crónica.

- Inicio brusco, intenso, terebrante (despierta durante el sueño).

- Continua.

- Unilateral (zonas ocular, frontal, temporal).

- 15 min a 3 hs.

- Signos autonómicos: ptosis palpebral, edema palpebral, miosis, lagrimeo, rinorrea, hiperemia conjuntival.

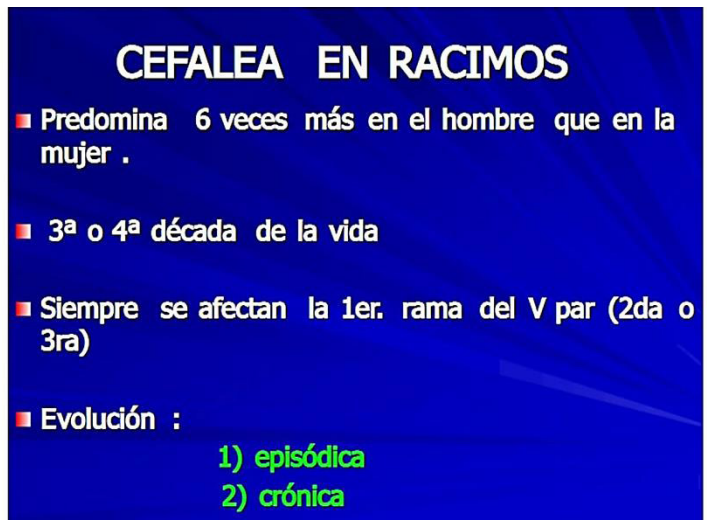


Fig. 21.14 Cefalea en racimos (slideplayer).

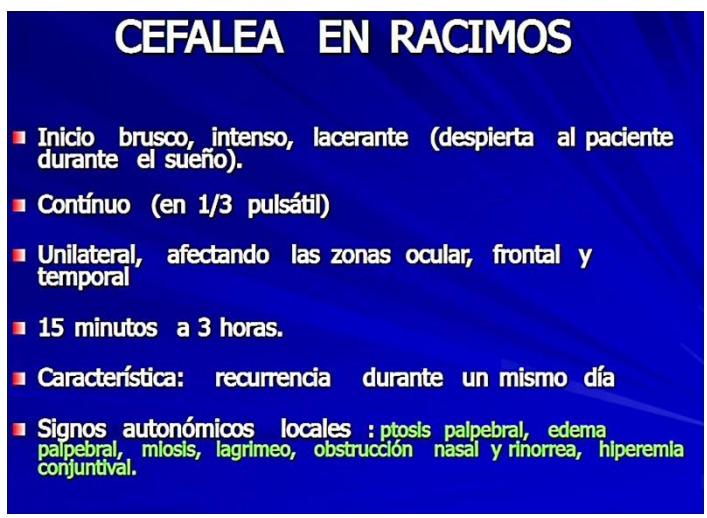


Fig. 21.15 Cefalea en racimos (slideplayer).

Tratamiento de brotes.

- Oxígeno.
- Triptanes.
- Ergotamínicos.
- Lidocaína 2%.

Preventivo:

- Corticoides.
- Otros.

Fig. 21.16 Cefalea en racimos: tratamiento (slideplayer).

CEFALEA EN RACIMOS	
Edad de inicio	30-40 años
Sexo Frecuencia Duración	Mujeres (6:1) 2-8 veces por día 15 min a 3 hs
Localización Intensidad Cualidad	Unilateral, periorbital Intensa, continua Terebrante
Síntomas asociados	Inyección conjuntival ptosis, miosis, lagrimeo
Tratamiento	O2, triptanes Profilaxis: corticoides

Fig. 21.17 Cefalea en racimos.

La **cefalea en racimos (RC)** es la cefalea humana más grave y es crónica en el 10%-20% de los pacientes, y el 10% puede volverse refractaria a todos los fármacos eficaces. En este escenario están indicados los procedimientos quirúrgicos: *radiofrecuencias del ganglio esfenopalatino ipsilateral al dolor (RF-SPG), estimulación bilateral de los nervios occipitales (NOM-S) y estimulación cerebral profunda (DBS) del hipotálamo posterior ipsilateral.* Pacientes con RC crónica se sometieron a RF-SPG, NOM-S secuencialmente si el procedimiento anterior había sido ineficaz y DBS si el procedimiento anterior había sido ineficaz. Se incluyeron prospectivamente 44 pacientes entre 2003 y 2018 con una edad promedio de 38,3 años; El 70% eran hombres. El seguimiento medio fue de 87,4 meses. Diecinueve pacientes respondieron a 74 procedimientos de RF-SPG (33,3%). De los 25 pacientes restantes, en 22 se implantó un dispositivo NOM-S, mostrando una eficacia del 50%. Finalmente, a 9 pacientes se les realizó ECP del hipotálamo posterior inferior ipsilateral con una eficacia del 88,8%. No se encontraron complicaciones graves después de ninguno de estos 3 procedimientos. Se concluye que la aplicación secuencial de estos

3 procedimientos quirúrgicos logró revertir la grave situación de RC crónica refractaria a RC episódica en el 93% de los pacientes con morbilidad quirúrgica aceptable (Belvis y col., 2020).

- Otras cefaleas trigeminoautonómicas:

- **Hemicránea paroxística.** Predomina en la mujer, de inicio en la edad adulta. Duración más breve que la cefalea en racimos (2-30 minutos) y una frecuencia mayor (5-30 episodios al día). La buena respuesta a indometacina es un criterio diagnóstico.

- **Hemicránea continua:** cefalea hemicraneal estricta en la que suele haber en el momento actual o durante su evolución síntomas trigeminoautonómicos ipsilaterales. La excelente respuesta a indometacina constituye el tratamiento y es criterio diagnóstico.

21.3 Cefaleas secundarias (fig. 21.18).

Neurológicas: cefalea asociada a:

- TCE.

- Trastornos vasculares.

- Trastornos no vasculares.

Sistémicas: cefalea asociada a:

- Uso o supresión de sustancias.

- Infección no cefálica.

- Trastornos metabólicos.

- Alteraciones de cuello, cara o cráneo.

Por lesión de nervios craneales y de causa central.

- Neuralgias craneales, dolor de troncos nerviosos.

Cefaleas no clasificables.

Tabla 1. Clasificación de las cefaleas según la Sociedad Internacional para el Estudio de la Cefaleas (1988)

Primarias
– Migraña
– Cefalea tensional
– Cefalea en racimos y hemicránea paroxística
– Miscelánea de cefaleas no asociadas a lesión estructural

Secundarias
Neurológicas
– Cefalea asociada con traumatismo craneal
– Cefalea asociada con trastornos vasculares
– Cefalea asociada con trastornos no vasculares

Sistémicas
– Cefalea asociada al uso o supresión de sustancias
– Cefalea asociada a infección no cefálica
– Cefalea asociada a trastornos metabólicos
– Cefalea asociada a alteraciones del cuello, cara o cráneo

Por lesión de nervios craneales y de causa central
Neuralgias craneales, dolor de troncos nerviosos y dolor por desaferentización

Cefaleas no clasificables

Fig. 21.18 Cefaleas secundarias (Elsevier).

Son cefaleas atribuidas a procesos clínicos de naturaleza variada. Se resuelven tras un tratamiento exitoso o una remisión espontánea del trastorno causal.

- Arteritis temporal.

- Vasculitis, lupus.

- Infecciones.

- Alteraciones hormonales (hipofisarias o tiroideas).

- Insuficiencia renal.

- Anemia, policitemia, púrpura trombocitopénica.

- Alteraciones iónicas (Na, Ca).

- Feocromocitoma.

- Síndrome antifosfolípido.

- Consumo de tóxicos.

- Neurosarcoidosis.

- Síndrome de boca ardiente.

- Síndrome de Tolosa- Hunt.

- Hipoxia- hipercapnia.

- Cardiogénica.

- Administración de sustancias (alcohol, fármacos).

Diagnóstico (fig. 21.19).

- Hemograma.
- Rx simple cráneo.
- Rx columna cervical.
- Punción lumbar.
- TC-RM craneal.

Fig. 21.19 Exploraciones complementarias (slideplayer).

A. Arteritis de Horton (fig. 21.20).

- Cefalea: > 50 años.
- Pulsátil, continua, holocraneal a predominio temporal.
- Síntomas generales: febrícula, polimialgia, alteraciones visuales.
- Tratamiento: corticoides.

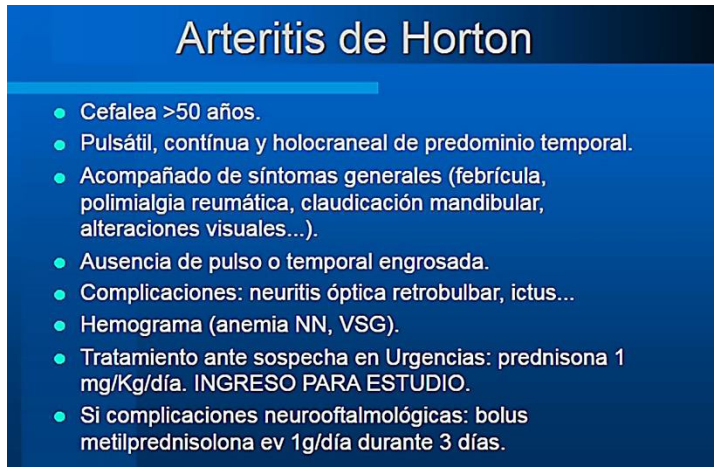


Fig. 21.20 Arteritis de Horton (slideplayer).

B. Cefalea por meningitis-encefalitis (FIG. 21.21).

- Cefalea con fiebre, confusión y signos meníngeos (rigidez de nuca).

-Encefalitis con signos focales, afasia, convulsiones en encefalitis herpética).

- TC.

- Punción lumbar.

- Estudio del LCR:

- Presión de salida.

- Bioquímica.

- Cultivos.

- PCR.

Fig. 21.21 Meningitis y encefalitis (slideplayer).

C. Cefalea por ictus isquémico/hemorrágico (fig. 21.22).

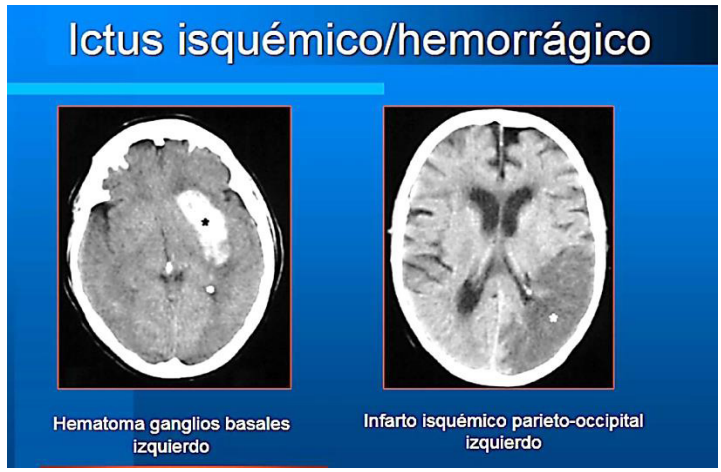


Fig. 21.22 Ictus isquémico/hemorrágico (slideplayer).

D. Cefalea por trombosis de los senos venosos (fig. 21.23).

- Cefalea con hipertensión endocraneal, confusión, signos focales.
- Factores predisponentes protrombóticos.
- Infartos hemorrágicos no territoriales.
- Fondo de ojo.
- TC con contraste.
- Tratamiento anticoagulante.

Fig. 21.23 Trombosis de senos venosos (slideplayer).

E. Cefalea por pseudotumor cerebrii (fig. 21.24).

- Cefalea.
- Hipertensión endocraneal benigna.
- Mujeres obesas.
- Alteraciones visuales.
- Fondo de ojo: edema de papila.
- TC craneal normal.
- Punción lumbar: aumento presión LCR.
- Tratamiento: acetazolamida, punciones lumbares repetidas.

Fig. 21.24 Pseudotumor cerebrii (slideplayer).

F. Cefalea por disección carotídea (fig. 21.25).

- Triada: cefalea ipsilateral, signos de isquemia cerebral, síndrome de Horner ipsilateral.
- Diagnóstico: ultrasonografía, RM, angiografía.

Fig. 21.25 Disección carotídea (slideplayer).

G. Neuralgia del trigémino (fig. 21.26).

- Algias faciales (90%). Sintomáticas: 10%.

- Edad: > 50 años.

- Cefalea unilateral. Frecuente en segunda-tercera ramas del trigémino.

- Lancinante, eléctrica, corta duración, incapacitante.

- Ausencia de déficit sensitivo.

- Zonas gatillo.

- Exploración normal.

Fig. 21.26 Neuralgia del trigémino (slideplayer).

- Neuralgia del trigémino.

En el campo de las cefaleas, la **onabotulinumtoxinA (onabotA)** está bien establecida como tratamiento para la migraña crónica (MC). En los últimos años, se ha utilizado cada vez más para tratar otras cefaleas primarias (migraña episódica de alta frecuencia, cefaleas trigémino-autonómicas, cefalea numular) y **neuralgia del trigémino.**

El objetivo del documento es servir de guía para los profesionales que administran el tratamiento con onabotA. Se aborda el mecanismo de acción de onabotA y los motivos de su uso en otros tipos de cefaleas, desde una perspectiva fisiopatológica y clínica. Se revisa la evidencia disponible y los estudios publicados en los últimos años. El tratamiento con onabotA siempre debe individualizarse y considerarse en pacientes seleccionados que no han respondido a la terapia convencional (Santos-Lasaosa y col., 2020).

La **descompresión microvascular** se considera el tratamiento quirúrgico etiológico más eficaz y único de la **neuralgia del trigémino clásica,** aliviando hasta en el 95% de los casos. Se informan los resultados a largo plazo y se identifican los factores pronósticos en una serie de pacientes con neuralgia del trigémino tratados mediante descompresión microvascular. Se hizo un estudio observacional retrospectivo de 152 pacientes consecutivos operados por descompresión microvascular con al menos 6 meses de seguimiento. Se revisaron los resultados quirúrgicos, incluido el alivio del dolor según la escala de dolor del Instituto Neurológico de Barrow, las complicaciones y el tratamiento médico durante el período de seguimiento. Se incluyeron un 152 pacientes con una edad media de 60 años y un seguimiento medio de 43 meses. En la visita de seguimiento final, el 83% de los pacientes había logrado un alivio significativo del dolor y el 63% pudo reducir las dosis absolutas del fármaco en un 50% o más. Las complicaciones más frecuentes fueron la infección de la herida (4,5%) y la fístula de LCR (7%). Tener más de 70 años y tener dolor paroxístico se asociaron con un alivio del dolor a largo plazo. Los resultados apoyan la idea de que la **descompresión microvascular** es una terapia eficaz y segura en pacientes con neuralgia del trigémino (Amaya Pascasio y col., 2021).

H. Hematoma subdural (fig. 21.27).

- Pacientes ancianos sin TCE.

- Traumatismos banales.

- Cefalea, confusión, trastornos de la marcha, signos focales.

- Tratamiento quirúrgico.

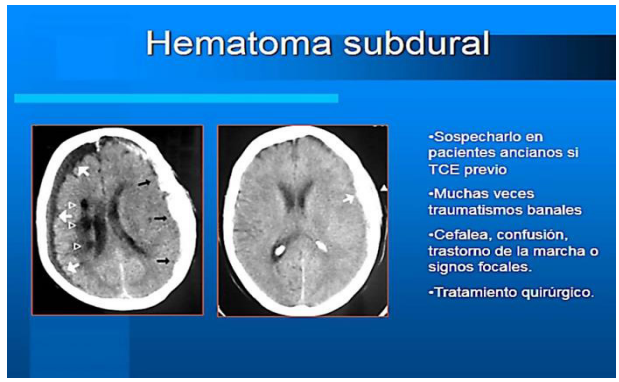


Fig. 21.27 Hematoma subdural (slideplayer).

I. Neoplasias malignas (fig. 21.28).

Ej.: astrocitoma grado IV.

- Cefalea intensa hemicraneal izquierda.

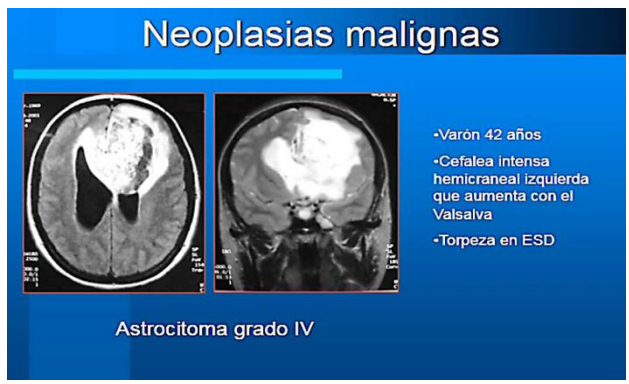


Fig. 21.28 Neoplasias malignas (slideplayer).

J. Neoplasias benignas (fig. 21.29).

Ej.: Meningiona frontal derecho.

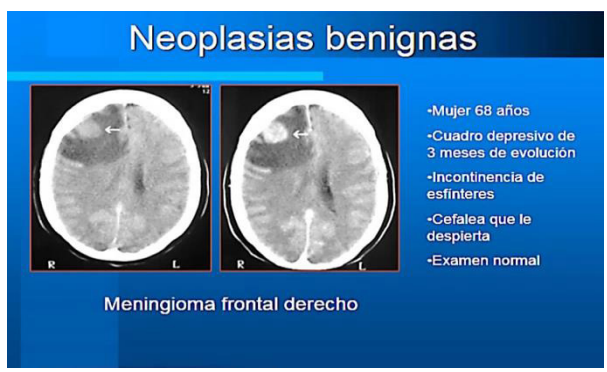


Fig. 21.29 Neoplasias benignas (slideplayer).

Referencias

- Aguilar Shea AL et al. Revisión de migraña para la práctica general. Aten Primaria 54(2):102208, 2022.

- Amaya Pascasio L et al. Descompresión microvascular para la neuralgia del trigémino: un análisis retrospectivo de resultados a largo plazo y factores pronósticos. Neurology S0213-4853(21)00071-2, 2021.

- Belvis R et al. Eficacia y seguridad del tratamiento quirúrgico de la cefalea en racimos. Clínica Médica (Barc) 154 (3): 75-79, 2020.

- Cumplido-Trasmonte C et al. Terapia manual en adultos con cefalea tensional: una revisión sistemática. Neurology (Ed. Inglesa) 36(7):537-547, 2021.

- Mínguez-Olaondo A et al. Nueva era terapéutica para las crisis de migraña con anticuerpos monoclonales, ditans y gepants recientemente aprobados. Rev Neurol 78 (2): 47-57, 2024.

- Santos-Lasaosa S et al. Evidencia y experiencia con el uso de onabotulinumtoxinA en la neuralgia del trigémino y cefaleas primarias distintas de la migraña crónica. Neurology (Ed. Inglesa) 35(8):568-578, 2020.

CAPÍTULO 22

DEMENCIAS

22.1. Concepto y clasificación.

La demencia constituye la causa principal de incapacidad en la tercera edad. Afecta al 2% de la población entre 65-70 años y al 20% de los mayores de 80 años. Se define como un deterioro crónico y adquirido de las funciones superiores que interfiere con las actividades de la vida diaria.

Se define demencia como el deterioro progresivo de las funciones superiores, adquirido y con preservación del nivel de conciencia que afecta a las actividades basales de la vida diaria. La prevalencia de la demencia aumenta con la edad. Las demencias se clasifican en irreversibles (la mayoría) o reversibles, y según su topografía, en corticales o subcorticales. La principal diferencia entre demencia y delirium es que, en este último, está disminuido el nivel de conciencia y está alterada la memoria inmediata.

Las demencias son procesos que se caracterizan por un agotamiento neuronal progresivo que resulta en una variedad de déficits cognitivos, incluido un deterioro en la capacidad de aprender y una tendencia a olvidar lo aprendido. Las principales enfermedades neurodegenerativas que provocan demencia incluyen: **Alzheimer, Parkinson, Huntington, Pick y Creutzfeld-Jakob.** La población con mayor probabilidad de padecer alguna de estas enfermedades son los mayores de 50 años, porque tienen niveles circulantes reducidos de hormonas gonadales, uno de los varios factores de riesgo asociados a la aparición de demencia. Las áreas anatómicas más comúnmente afectadas incluyen el hipocampo, las áreas motora primaria y somatosensorial, varias estructuras límbicas y las cortezas parietotemporal, frontal y entorrinal. Se ha sugerido que la aflicción de esta última área explica la disfunción olfativa temprana que a menudo muestran los pacientes después de la aparición de Alzheimer y Parkinson, lo que lleva a sugerir que las pruebas olfativas podrían ser útiles en el diagnóstico temprano de tales enfermedades neurodegenerativas (Navarrete y col., 2000).

Los polimorfismos en ciertos genes relacionados con la inflamación se han identificado como supuestos factores de riesgo diferenciales de enfermedades neurodegenerativas con agregados proteicos anormales, como la enfermedad de Alzheimer esporádica (EAe) y la enfermedad de

Parkinson esporádica (EPe). Se han realizado estudios de expresión génica de citoquinas y mediadores de la respuesta inmune en muestras de cerebro humano *post-mortem* en EAe, EPe, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esprádica (CJDe) subtipos MM1 y VV2, enfermedad de Pick (EPi), parálisis supranuclear progresiva (PSP) y degeneración lobar frontotemporal (DLFT) vinculada a la mutación P301L en MAPT degeneración lobar frontotemporal-tau (DLFT-tau). Los estudios han revelado una regulación genética variable que es: (1) dependiente de la enfermedad en el área 8 de la corteza frontal en EA, EPe, CJDe MM1 y VV2, EPi, PSP y DLFT-tau; (2) dependiente de la región, como se ve al comparar la corteza entorrinal, la corteza orbitofrontal y el área 8 (FC) de la corteza frontal en la EA; la sustancia niegra, el putamen, la FC y la circunvolución angular en la EP, así como la FC y el cerebelo en la CJD; (3) genotipo dependiente como se ve considerando CJDe MM1 y VV2; y (4) dependiente del estadío, como se observa en la EA en diferentes etapas de progresión de la enfermedad. Estas observaciones muestran que la regulación de la inflamación es mucho más complicada y diversa de lo que se entiende actualmente, y que se deben diseñar nuevos enfoques terapéuticos para actuar selectivamente sobre objetivos específicos en enfermedades particulares y en diferentes momentos de progresión de la enfermedad (López González y col., 2016).

Clasificación etiológica (fig. 22.1):

- Enfermedad de Alzheimer (EA) (50-90%).

- Infartos cerebrales múltiples (5-10%).

- Demencias tóxicas: alcohol (5-10%), fármacos, metales pesados.

- Trastornos endocrinometabólicos: hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12.

- Neoplasias intracraneales.

- TCE.

- Hematoma subdural crónico.

- Hidrocefalia.

- Otras enfermedades neurodegenerativas: enfermedad de Pick (EPi), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad de Huntington (EH), parálisis supranuclear progresiva (PSP).

- Infecciones del SNC: VIH, sífilis.

- Creutzfeldt-Jakob (C-J).

La mayor parte de las demencias son irreversibles (70%) y no tienen tratamiento.

Las pseudodemencias son deterioros cognitivos reversibles que pueden aparecer en trastornos depresivos. Pueden confundirse con la demencia por su bajo desempeño en las pruebas neuropsicológicas debido a la apatía. Mejoran con la privación de sueño.

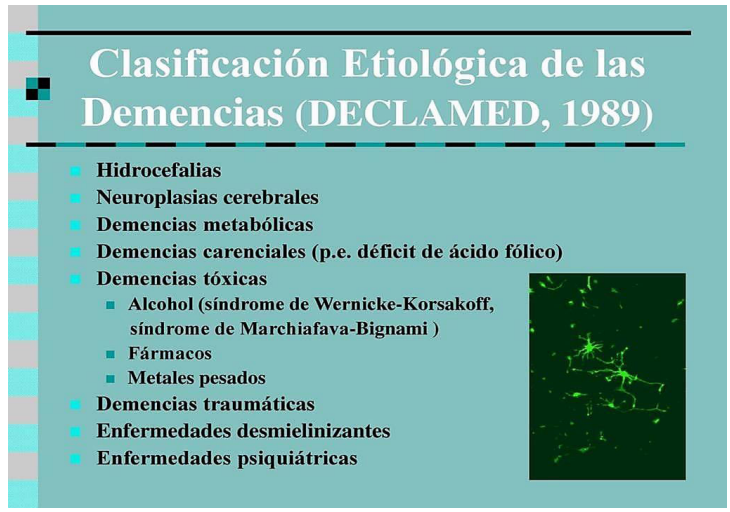


Fig. 22.1 Demencias: clasificación etiológica (slideplayer).

Clasificación neuroanatómica (fig. 22.2).

Demencias corticales:

- EA.

- Enfermedad de Pick (EPi).

Demencias subcorticales:

- Enfermedad de Parkinson (EP).

- Enfermedad de Huntington (EH).

Fig. 22.2 Demencias: clasificación neuroanatómica (slideplayer).

Clasificación clínica (fig. 22.3):

- Mínima.

- Ligera.

- Moderada.

- Severa.

Fig. 22.3 Demencias: clasificación clínica (slideplayer).

22.2 Diagnóstico (fig. 22.4).

- *Clínica:* afasia, apraxia, agnosia, acalculia, retardo psicomotor, movimientos anormales, disartria, alteraciones posturales, depresión.

- *Alteración de niveles de biomarcadores en LCR* (beta-amiloide 42 disminuida y Tau aumentada): pacientes con EA.

- *Minimental test:* permite estudiar la memoria, la orientación temporoespacial, el lenguaje, la escritura, la lectura, el cálculo y las praxis visuoespaciales e ideomotoras. Se valora de 0 a 30 puntos y se consideran normales las puntuaciones iguales o superiores a 27. Por debajo de 27 se considera que existe una alteración cognitiva.

- *Neuroimágenes:* RM, volumetría de hipocampo o pruebas nucleares (SPECT/PET) que miden la perfusión cortical o el depósito de beta amiloide. En las pruebas de imagen es característica la atrofia temporal y las disfunciones temporoparietales en la fase inicial de la EA.

En la actualidad, la RM ya no se limita a descartar causas subyacentes del deterioro cognitivo y puede mostrar patrones de atrofia con valor predictivo de determinadas demencias que pueden ayudar a confirmar la sospecha diagnóstica o identificar determinados procesos (Raposo Rodriguez y col., 2018).

- *Anatomía patológica:* alteraciones en corteza de lóbulos frontales, parietales y temporales, hipocampo, núcleos grises profundos del encéfalo.

22.3 Enfermedad de Alzheimer (EA).

Epidemiología.

La EA es neurodegenerativa y de etiología desconocida. Es la causa más frecuente de demencia en Occidente. La edad de inicio de los síntomas es en torno a los 65 años, duplicando la prevalencia cada 5 años. Tiene comienzo insidioso y progresión lenta, con una evolución media de unos 8 o 10 años desde el inicio hasta la muerte.

Tipos:

- Presenil o temprana (1%).

- Senil o tardía (98%).

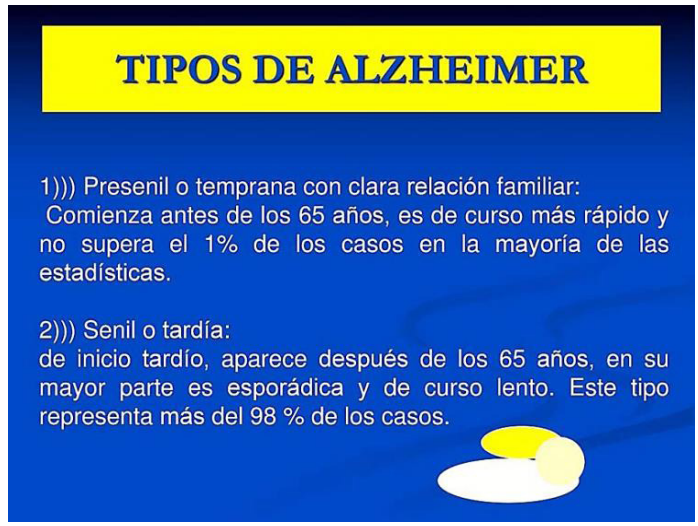


Fig. 22.4 Tipos de EA (slideplayer).

Hipótesis etiológicas (multifactorial) **(fig. 22.5).**

- Genéticas.

- Tóxicas.

- Virus lentos.

- Involución cerebral.

- Neurotransmisores alterados.

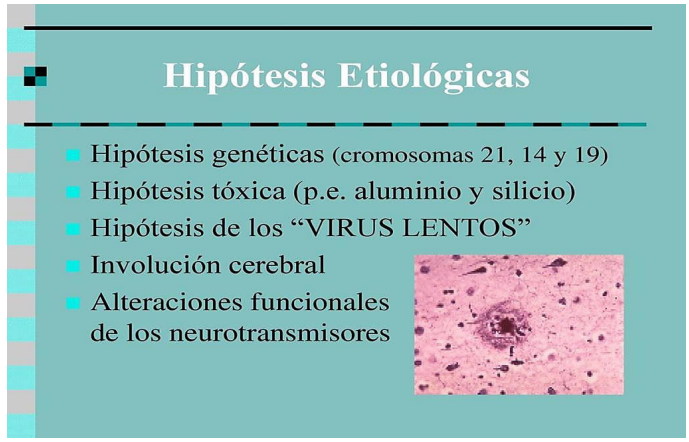


Fig. 22.5 Hipótesis etiológicas (slideplayer).

Anatomía patológica (figs. 22.6-22.7).

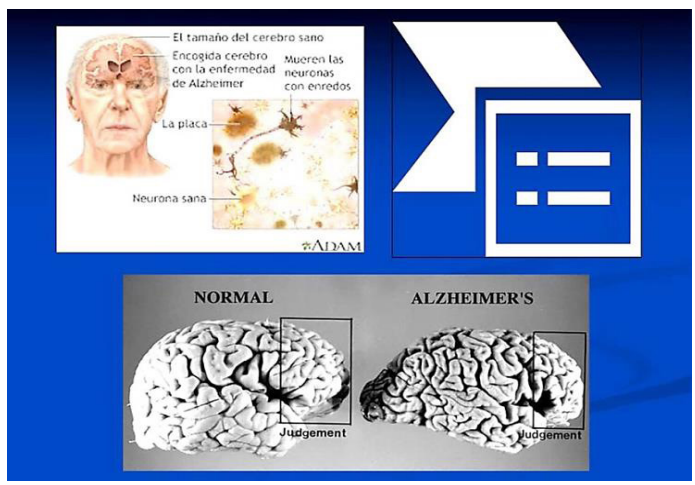


Fig. 22.6 Anatomía patológica (slideplayer).

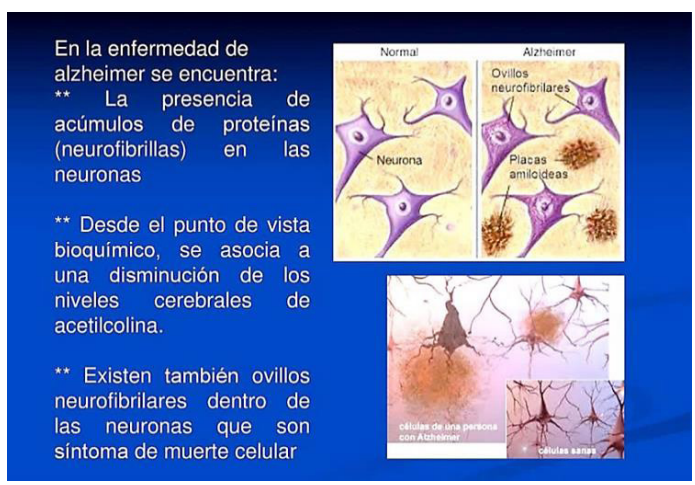


Fig. 22.7 Anatomía patológica (slideplayer).

Presenta una degeneración progresiva de las poblaciones neuronales en hipocampo, cortezas de asociación temporal, frontal y parietal, núcleos subcorticales y núcleos del tronco *(locus coeruleus* y núcleos del rafe). Hay *aumento marcado del sistema ventricular y de los surcos.* La cisura de Silvio y astas temporales de los ventrículos laterales son las más afectadas. Presenta una *atrofia generalizada,* más grave en los lóbulos temporales, que se acompaña de dilatación secundaria del sistema ventricular. Histológicamente, pueden encontrarse *ovillos neurofibrilares y placas de amiloide* (placas seniles) que aunque no son patognomónicas, en la EA son muy frecuentes en el hipocampo y en el lóbulo temporal. Las lesiones histológicas de la EA son los depósitos intracelulares de tau (τ) hiperfosforilada y las placas de beta-amiloide.

Factores de riesgo (figs. 22.8-22.9).

Fig. 22.8 Causas y factores de riesgo (slideplayer).

- *Edad:* es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la EA.

- *Genética:* sólo el 1-5% de casos se encuentra determinado genéticamente. Se han implicado tres locus cromosómicos cuyas mutaciones se han asociado a:

- Gen de la proteína precursora amiloide en el cromosoma 21.

- Gen de la presenilina 1: cromosoma 14. Es el locus más implicado en EA precoz (70%).

- Gen de la presenilina 2: cromosoma 1, con una incidencia muy baja.

- *Sexo:* más frecuente en mujeres.

- *TCE.*

- *Daño circulatorio cerebral.*

- *Acumulación de radicales libres.*

- *Inflamación cerebral.*

- *Actividad intelectual:* menos riesgo.

- *Dieta:* colesterol, azúcar. *Tabaco.*

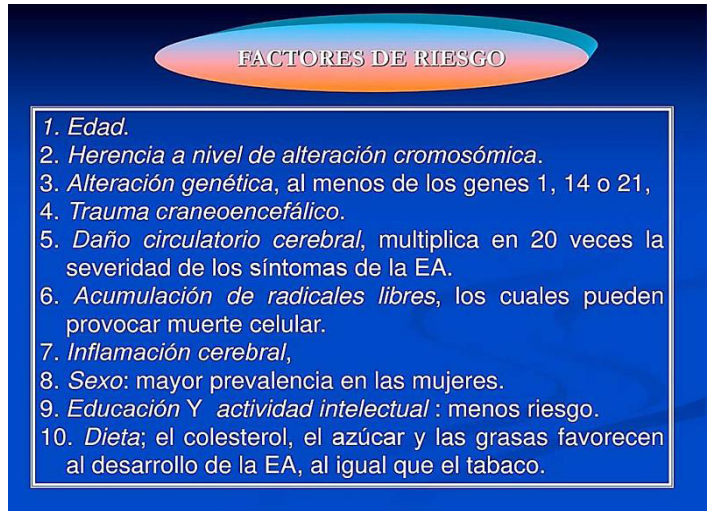


Fig. 22.9 Factores de riesgo (slideplayer).

Clínica (figs. 22.10 a 22.15).

Fase I.

1. Percepción subjetiva de pérdida real de memoria.

2. Dificultad para recordar hechos de cierta importancia.

3. Ligera desorientación témporo-espacial.

4. Dificultad para nuevos aprendizajes.

5. Ligeras alteraciones del lenguaje de expresión y comprensión.

6. Ligeras dificultades en la escritura.

7. Dificultad para el cálculo.

8. Ligeras dificultades en la praxis.

9. Cambios de personalidad y de carácter.

10. Alteraciones en el estado de ánimo y comportamiento.

Fig. 22.10 Fase I (slideplayer).

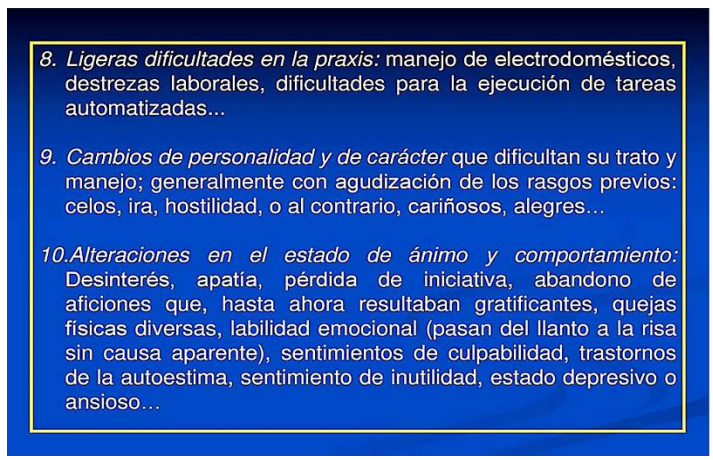


Fig. 22.11 Fase I (slideplayer).

Fase II (fig. 22.12).

1. Desorientación témporo-espacial grave.
2. Dificultad para reconocer lugares habituales.
3. Deterioro marcado de la memoria.
4. Incapacidad para reconocer personas, lugares, objetos familiares.
5. Incapacidad para asimilar acontecimientos personales/familiares muy significativos.
6. Dificultades serias para la praxis.
7. Pérdida de control de gestos/movimientos significativos.
8. Emprobrecimiento significativo del lenguaje.
9. Dificultades importantes para la escritura y el dibujo.
10. Disfuncionalidad y reacciones conductuales diversas.

11. Pérdida de actividad laboral extra e intradoméstica.
12. Modificación de la sexualidad.
13. Alucinaciones e ilusiones.
14. Alteración del sueño.
15. Pérdida del control de esfínteres.

Fig. 22.12 Fase II (slideplayer).

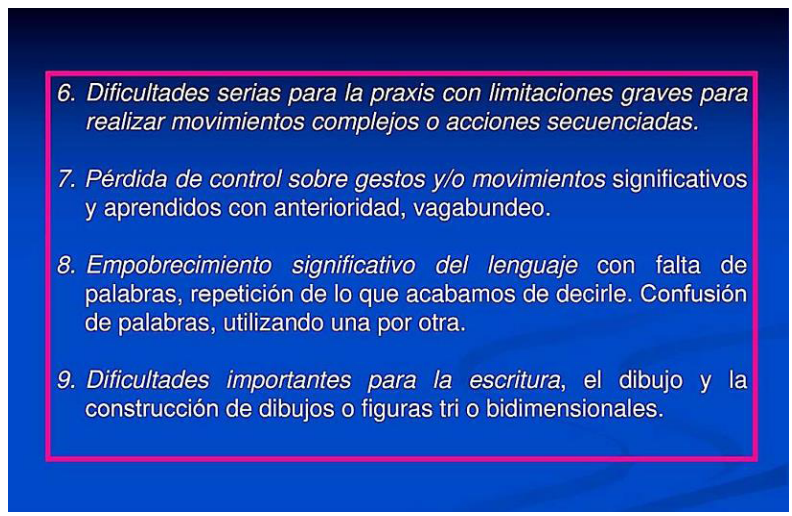


Fig. 22.13 Fase II (slideplayer).

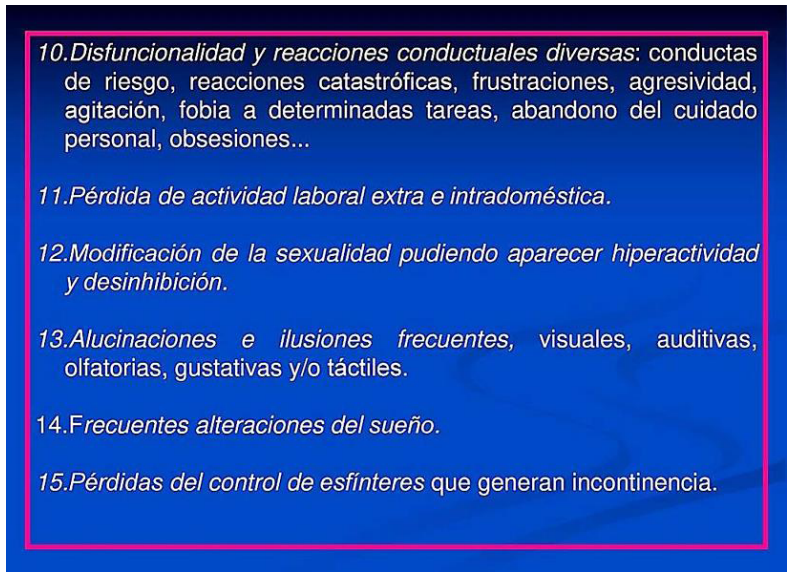


Fig. 22.14 Fase II (slideplayer).

Fase III.

1. Grave afectación del lenguaje y/o ausencia del mismo.
2. Grave alteración de la praxis.
3. Desorientación témporo-espacial total.
4. Incontinencia vesical y fecal.
5. Pérdida total de memoria excepto la afectiva.
6. Graves trastornos del movimiento.
7. Pérdida de reflejos (excepto aprensión, succión).
8. Aplanamiento emocional y desconexión total del entorno.
9. Alteración del descanso y sueño.
10. Muerte: por enfermedad asociada.
11. Cierta pérdida de respuesta al dolor.

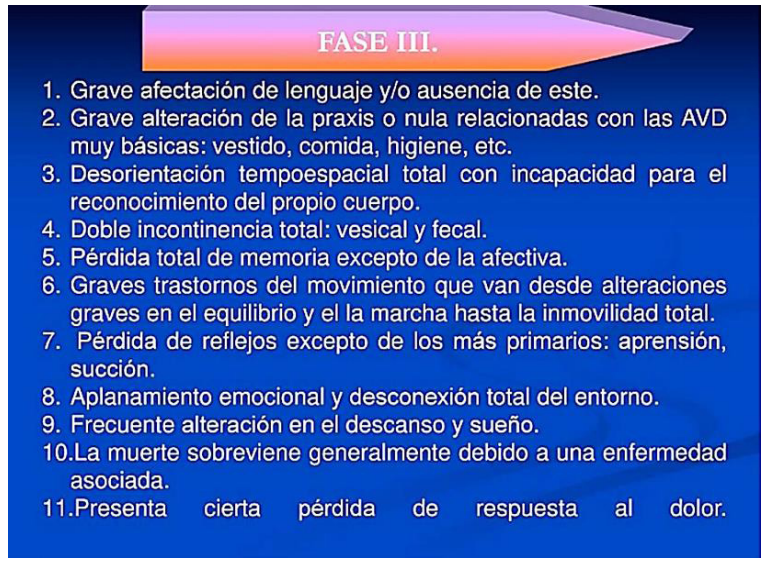


Fig. 22.15 Fase III (slideplayer).

Diagnóstico.

- *Exploraciones complementarias:* descartan tumor, hematoma, traumatismo ligero, hidrocefalia.

- *Tests neuropsicológicos.*

- *TAC-RM.*

Fig. 22.16 Diagnóstico (slideplayer).

Tratamiento farmacológico (figs. 22.17-22.18).

1. Mejoría cognitiva.

2. Enlentecimiento en la progresión.

3. Retraso en la aparición de la enfermedad.

En la actualidad, no hay ningún fármaco que garantice los dos últimos objetivos.

- **Inhibidores de la acetilcolinesterasa**: donepezilo, rivastigmina, galantamina. Indicados en las fases leve y moderada de la enfermedad. Producen una mejoría de las funciones cognitivas durante los primeros meses de tratamiento.

- **Antagonista de los receptores del glutamato (NMDA):** memantina, indicado en las fases moderadas y avanzadas de la enfermedad.

- **Antipsicóticos:** en casos que cursen con alteraciones conductuales como la agresividad.

- **Antidepresivos:** tienen un rol para el tratamiento de los síntomas anímicos que aparecen con relativa frecuencia en esta enfermedad: sertralina.

- **Neurolépticos atípicos:** quetiapina.

- **Ansiolíticos:** benzodiacepinas.

Fig. 22.17 Tratamiento farmacológico (slideplayer).

Fig. 22.18 Tratamiento farmacológico (slideplayer).

Tratamiento no farmacológico (fig. 22.19).

1. Psicoestimulación.
2. Orientación en la realidad.
3. Reminiscencia del pasado.
4. Musicoterapia.
5. Estimulación sensorial.
6. Ejercicios físicos.

Fig. 22.19 Tratamiento no farmacológico (slideplayer).

Se hizo un estudio transversal y analítico que incluyó a 42 personas con probable EA y 22 con probable demencia frontotemporal (DFT), todas mayores de 60 años. Se observó una edad promedio mayor entre los pacientes con EA. La capacidad de denominación fue mucho menor en pacientes con DFT en comparación con pacientes con EA, medida según el MINT y el coeficiente de denominación de sustantivos/verbos. Todos los pacientes con DFT, el 73,81% de los que tenían EA y sólo el 31,25% del grupo control no lograron reconocer la compleja figura de Benson. Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas (p <0,001). Este estudio confirma el perfil amnésico de los pacientes con EA y revela la disminución en la capacidad de nombrar en pacientes con DFT, un área del lenguaje que típicamente se ve afectada tempranamente con las funciones ejecutivas, según hallazgos recientes. Concluyendo, los pacientes con EA obtienen peores resultados en tareas de memoria episódica verbal y visual, mientras que los pacientes con DFT obtienen peores resultados en tareas de denominación. Estos hallazgos abren la posibilidad de explorar los mecanismos de participación prefrontal en la memoria episódica, típicamente atribuida al hipocampo (Custodio y col., 2020).

Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes de los que se disponía de resultados de *biomarcadores del LCR* de la enfermedad de Alzheimer (EA). Seleccionamos pacientes con diagnóstico de deterioro cognitivo leve, déficit neuropsicológico confirmado, puntuación de 3 en la Escala de Deterioro Global y perfil anormal de biomarcadores del LCR. De los 588 casos revisados, 110 cumplieron los criterios de inclusión. Durante el seguimiento, 50 casos (45,45%) progresaron a EA con demencia. Los niveles iniciales de tau total y fosforilada fueron más altos en el grupo de pacientes que progresaron a demencia que en aquéllos que permanecieron con deterioro cognitivo leve. Después de ajustar por edad, sexo, antecedentes de hipertensión, diabetes y nivel educativo, un aumento del 10% en los valores totales de proteína tau se asoció con un aumento del 7,60% en el riesgo de progresión a demencia (p=0,004). Entre los pacientes con deterioro cognitivo leve debido a la EA y perfiles anormales de biomarcadores del LCR, concentraciones progresivamente más altas de tau total o fosforilada se asociaron con un mayor riesgo de progresión a demencia (López-Cuevas y col., 2020).

22.4 Demencia frontotemporal (enfermedad de Pick) (fig. 22.20).

Es un trastorno degenerativo caracterizado por una marcada pérdida de neuronas en las regiones anteriores de los lóbulos frontales y temporales, con normalidad del resto del cerebro.

La demencia de Pick se diferencia de la EA en que aparece en más jóvenes; no cursa con amnesia, ni apraxias, ni agnosias en fases iniciales, pese a ser una demencia cortical; las alteraciones conductuales y del lenguaje son más precoces, y no aparecen ovillos ni placas neuríticas.

Se manifiesta como una demencia lentamente progresiva, donde las alteraciones de la personalidad son los síntomas más llamativos: dificultades en relaciones sociales, labilidad emocional, pérdida de las capacidades ejecutivas. A medida que avanza la enfermedad, la apatía y la abulia dominan el cuadro. Aparecen fallos en la memoria reciente y en la capacidad de aprendizaje. El lenguaje se ve afectado desde las fases iniciales, pudiendo presentarse como el primer síntoma y característica predominante. En fases avanzadas pueden tener alteración amplia de las funciones corticales al igual que otras demencias. El paciente puede mostrar depresión.

Histológicamente, hay dos datos característicos:

1) neuronas de Pick: tumefactas, pálidas, que no se tiñen con las tinciones habituales y localizadas en los lóbulos frontales.

2) cuerpos de Pick: inclusiones citoplasmáticas localizadas en las regiones temporales anteriores. No se observan ovillos neurofibrilares ni placas seniles.

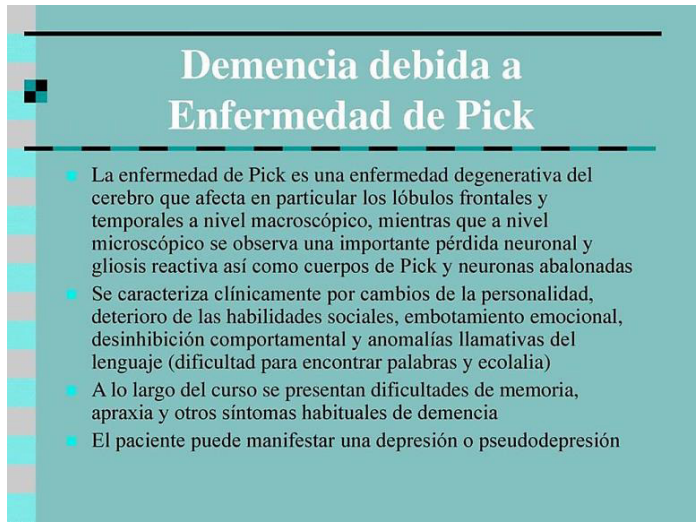


Fig. 22.20 Enfermedad de Pick (slideplayer).

Niemann-Pick tipo C (NPC) es un trastorno del metabolismo lisosomal debido a variantes patogénicas bialélicas en NPC1 o NPC2. El depósito intracelular de lípidos, principalmente colesterol no esterificado, da lugar a daño oxidativo en varios tejidos, principalmente neuronas, bazo e hígado. Esto, a su vez, se asocia con una gran variedad de síntomas neurológicos/psiquiátricos y viscerales, con una amplia variabilidad en la edad de presentación, desde formas prenatales/neonatales hasta formas de aparición de la enfermedad en la edad adulta. En los últimos años se han producido avances considerables en la comprensión de esta enfermedad y su tratamiento. En este consenso, un panel argentino de expertos analiza los enfoques actuales para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la NPC, incluido el uso de **miglustat**, el único fármaco específico aprobado en ese momento (Amartino y col., 2023).

22.5 Demencias vasculares (fig. 22.21).

Se producen como consecuencia de múltiples áreas de infarto cerebral. Hay que sospechar cuando la demencia tiene un inicio brusco con antecedentes de cualquier tipo de enfermedad vascular cerebral y se acompaña de signos de focalidad neurológica. La causa más frecuente es la *embolia cerebral bilateral recidivante.*

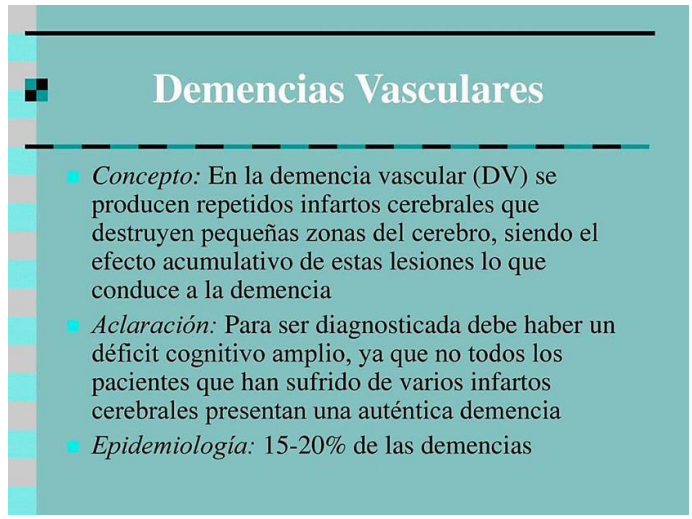


Fig. 22.21 Demencias vasculares (slideplayer).

Etiología (fig. 22.22).

- Infartos múltiples.
- Leucoencefalopatía subcortical.
- Arterirtis.
- Malformaciones vasculares.
- LES.
- Hemorragia subaracnoidea.

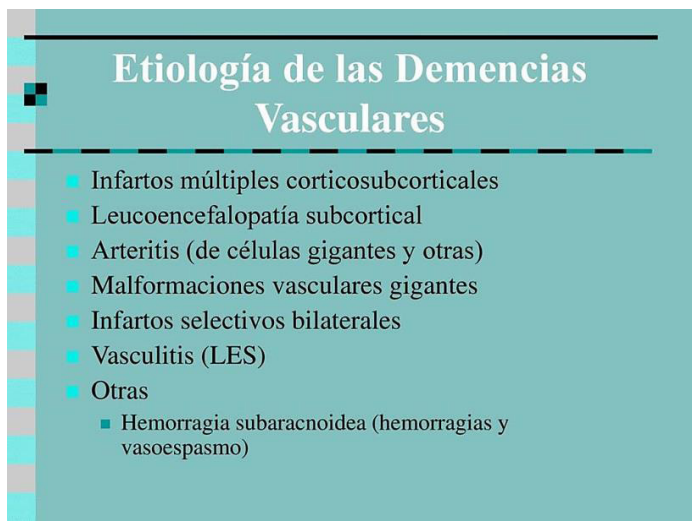


Fig. 22.22 Etiología de las demencias vasculares (slideplayer).

Clínica (fig. 22.23).

Afecta memoria, coordinación y lenguaje. Inicio brusco y evolución en brotes. Alteraciones:

- Personalidad.
- Incontinencia emocional.

- Confusión.

- Depresión.

Fig. 22.23 Clínica de las demencias vasculares (slideplayer).

Diagnóstico (fig. 22.24).

- *Clínica:* reflejo plantar, parálisis pseudobulbar, ataxia, reflejos tendinosos profundos exagerados, debilidad en una extremidad.

- *TAC.*

- *RM.*

Fig. 22.24 Diagnóstico de las demencias vasculares (slideplayer).

El *tratamiento de la demencia vascular* depende de un diagnóstico preciso y de criterios para la evaluación de respuestas terapéuticas que no están bien estandarizados. En los ensayos clínicos se deben seleccionar criterios diagnósticos estrictos con alta especificidad. Las herramientas para la evaluación secuencial no están estandarizadas. Los criterios de valoración clínicos de valor real para pacientes y cuidadores suelen excluirse del análisis. La prevención de eventos cerebrovasculares recurrentes es el único tratamiento conocido para la estabilización y la eventual recuperación de los trastornos cognitivos y conductuales. Se pueden obtener beneficios adaptando el entorno hospitalario o domiciliario e introduciendo rutinas diarias que minimicen el estrés y la fatiga. El uso de estimulantes cerebrales inespecíficos y de los llamados neuroprotectores es controvertido. También puede ser útil una evaluación neuropsicológica que oriente el tratamiento de déficits específicos y el uso de fármacos psiquiátricos en situaciones seleccionadas. En los ensayos farmacológicos se deben utilizar criterios estrictos para el diagnóstico de la demencia vascular y para la evaluación de las respuestas al tratamiento. Aparte de la prevención secundaria del ictus, ningún tratamiento farmacológico que influya en la cognición o el daño neuronal ha demostrado ser útil en pacientes con demencia vascular (Andre y col., 1998).

Enfermedad de Binswanger.

También denominada **encefalopatía subcortical ateroesclerótica,** es una forma de demencia vascular asociada a HTA y aterosclerosis, secundaria a enfermedad de pequeños vasos. Se caracteriza por una desmielinización difusa de la sustancia blanca subcortical con aumento del tamaño ventricular subyacente. Cursa como una demencia subcortical, con marcha típica a pequeños pasos y base de sustentación amplia, parálisis pseudobulbar y signos corticoespinales. La **leucoaraiosis** es un término neurorradiológico que describe las áreas hipodensas en la TC o hiperintensas en la RM, de distribución periventricular y en centro semioval, que reflejan la desmielinización. Es típica de esta enfermedad, pero no patognomónica. No existen medidas que puedan revertir los síntomas, aunque el adecuado control de los factores de riesgo vascular puede detener la progresión.

El deterioro cognitivo vascular y la demencia (VCID) es un grupo heterogéneo de enfermedades para las que no existen tratamientos probados. La **enfermedad vascular isquémica subcortical del tipo Binswanger (SIVD-BD)** tiene un conjunto de aspectos que pueden usarse tanto para identificar a los pacientes como para seguir el tratamiento. Los pacientes con SIVD-BD tienen características clínicas, neuropsicológicas, de LCR y de imágenes que pueden usarse como biomarcadores. Ninguna característica es diagnóstica, pero un enfoque multimodal define el trastorno del espectro SIVD-BD. Lo más importante son grandes lesiones de sustancia blanca con daño axonal, alteración de la barrera hematoencefálica (imágenes por RM) y el LCR, y evidencia neuropsicológica de disfunción ejecutiva. Hemos utilizado estas características para crear una escala de enfermedad de Binswanger y una probabilidad de SIVD-BD, utilizando un algoritmo de aprendizaje automático. Los biomarcadores no sólo ayudan en el diagnóstico temprano antes de que el proceso de la enfermedad haya progresado demasiado para el tratamiento, sino que también pueden indicar la respuesta al tratamiento. El uso de biomarcadores permitirá que el tratamiento de la demencia entre en la era de la medicina de precisión (Rosenberg, 2018).

La **enfermedad de Binswanger** es una forma de enfermedad vascular isquémica subcortical con cambios extensos en la sustancia blanca. Para probar la hipótesis de que los biomarcadores podrían mejorar su clasificación, se reclutaron 62 pacientes con deterioro cognitivo vascular

y demencia. Los biomarcadores multimodales se recolectaron al ingresar al estudio basándose en pruebas clínicas y neuropsicológicas, imágenes por RM multimodal y análisis del LCR. Los diagnósticos de los pacientes fueron confirmados mediante un seguimiento a largo plazo y formaron un conjunto de entrenamiento para probar métodos de clasificación, que incluyen (1) puntuación de enfermedad vascular isquémica subcortical, (2) análisis factorial exploratorio, (3) regresión logística y (4) bosque aleatorio. Una cohorte reclutada posteriormente de 43 pacientes con deterioro cognitivo vascular y demencia con diagnósticos provisiorios se utilizó como conjunto de prueba para calcular la probabilidad en función de los biomarcadores obtenidos al ingreso. Descubrimos que el N-acetilaspartato (NAA) en la espectroscopia de resonancia magnética de protones (^{1}H-MRS) fue la mejor variable para la clasificación, seguida de la metaloproteinasa-2 de la matriz en el LCR y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en la RM. El seguimiento de 2 años de los pacientes con diagnóstico provisorio confirmó la exactitud de las clasificaciones derivadas estadísticamente. Proponemos que los métodos de clasificación basados en biomarcadores podrían diagnosticar a los pacientes con una forma de enfermedad vascular isquémica subcortical antes, facilitando los ensayos clínicos (Barry Erhardt y col., 2018).

La *enfermedad cerebral de pequeños vasos (ECPV)* representa un grupo de diversos trastornos vasculares con diferentes antecedentes patológicos. La red vasculatura avanzada de vasos cerebrales, incluidas arterias pequeñas, capilares, arteriolas y vénulas, suele verse afectada. Los procesos de oxidación subyacen a la patología de la ECPV y promueven el estado degenerativo de la capa epitelial. Existen varias clasificaciones de enfermedades de pequeños vasos cerebrales; algunas de ellas incluyen enfermedades como la enfermedad de Binswanger, la leucoaraiosis, las microhemorragias cerebrales y los accidentes cerebrovasculares lacunares. Se presentan las características de la ECPV y el impacto del conocimiento actual en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes (Litak y col., 2020).

22.6 Demencia por EP (fig. 22.25) (20-60%).

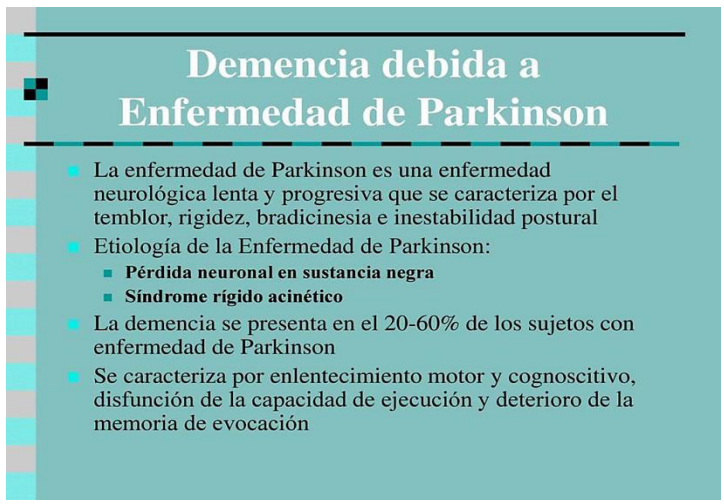


Fig. 22.25 Demencia por enfermedad de Parkinson (slideplayer).

Presenta enlentecimiento motor y cognoscitivo, disfunción ejecutiva y deterioro de la memoria evocativa.

Los trastornos cognitivos en la **enfermedad de Parkinson (EP)** se han asociado tradicionalmente con la presencia de demencia en etapas posteriores de la enfermedad. Estudios recientes, sin embargo, consideran que el deterioro cognitivo puede aparecer en etapas tempranas. Conocer el perfil cognitivo de la EP permite comprender mejor el fenotipo clínico, facilitando el diagnóstico oportuno y favoreciendo la intervención sobre los síntomas desde sus etapas iniciales. Varios estudios informaron que los pacientes con EP que tienen un tiempo prolongado hasta la progresión desarrollan demencia. Sin embargo, también ha habido informes que afirman que, desde las primeras etapas, los pacientes pueden presentar alteraciones cognitivas sutiles conocidas como deterioro cognitivo leve. El perfil neuropsicológico inicial es principalmente de tipo no amnésico, caracterizado por disfunción ejecutiva, alteraciones que afectan la atención, déficit de memoria operativa y mala recuperación de información. Cuando los pacientes desarrollan demencia surgirán trastornos en el almacenamiento de información, en la fluidez semántica y en las habilidades visoespaciales y visuoperceptivas. Actualmente existen criterios disponibles para diagnosticar el deterioro cognitivo leve y la demencia asociada a la EP, así como instrumentos válidos y fiables para detectar dichos trastornos. Los síntomas cognitivos son frecuentes en la EP. Desde las etapas iniciales de la enfermedad los pacientes pueden presentar un perfil cognitivo fronto-subcortical, mientras que la demencia suele desarrollarse en etapas posteriores, cuando también se observa un patrón de trastorno cognitivo cortical posterior (Bocanegra y col., 2014).

22.7 Demencia por enfermedad de Huntington (EH) (fig. 22.26).

Es una enfermedad hereditaria degenerativa que afecta funciones cognitivas, las emociones y el movimiento por lesión del caudado y putamen. Presenta alteraciones: memoria, capacidad ejecutiva, juicio, lenguaje.

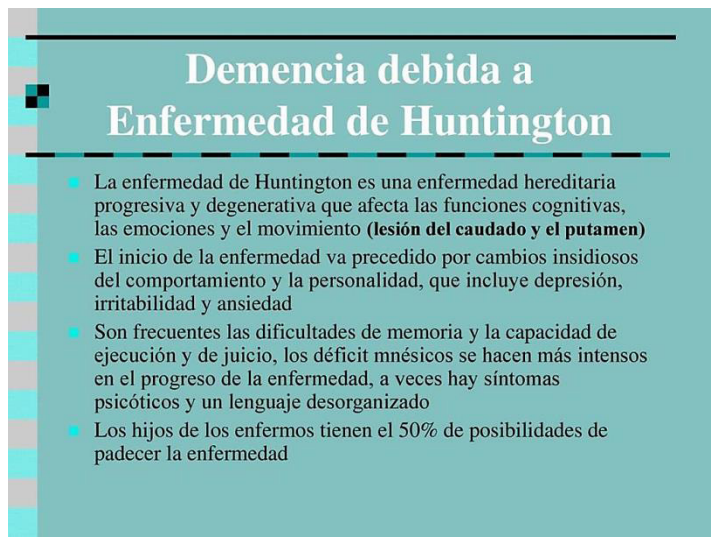


Fig. 22.26 Demencia por enfermedad de Huntington (slideplayer).

La **EH** es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria caracterizada por síntomas neuropsiquiátricos, un trastorno del movimiento (comúnmente coreiforme) y deterioro cognitivo progresivo. El diagnóstico se confirma mediante la identificación de una longitud de repetición CAG aumentada en el gen de la Huntingtina en un paciente con características clínicas de la afección. Aunque el diagnóstico suele ser sencillo, pueden ocurrir presentaciones inusuales y puede ser difícil saber cuándo alguien ha pasado de ser un portador asintomático a un estado de enfermedad. Un número creciente de afecciones pueden imitar la EH, incluidas causas genéticas raras, que deben tenerse en cuenta en caso de una prueba genética de EH negativa. El mejor tratamiento para los pacientes es multidisciplinario. Los tratamientos actuales son sintomáticos y en gran medida están dirigidos a la corea y los problemas neuroconductuales, aunque la evidencia de los ensayos que los respaldan suele ser limitada (Stoker y col., 2022).

La *enfermedad de Huntington (EH)* se caracteriza por neurodegeneración, en el cuerpo estriado y la corteza. Los primeros síntomas suelen aparecer en la mediana edad e incluyen déficits cognitivos y alteraciones motoras que progresan con el tiempo. Se han realizado numerosos estudios preclínicos y clínicos para probar la eficacia de los enfoques terapéuticos dirigidos a algunos de estos mecanismos con diferentes grados de éxito. Se revisan las opciones de tratamiento actualmente aprobadas para la EH y los ensayos clínicos para este trastorno neurodegenerativo que están en curso. Concluye analizando posibles tratamientos modificadores de la enfermedad que se han mostrado prometedores en estudios preclínicos, incluido el apoyo neurotrópico, la modulación de autofagia, manipulaciones epigenéticas y genéticas, y el uso de nanoportadores y células madre (Kim y col., 2021).

Los represores de la transcripción con dedos de zinc y las terapias CRISPR-Cas9 se dirigen al ADN HTT, previniendo así todos los mecanismos patogénicos posteriores. Estas terapias, junto con el ARN de interferencia (ARNi), requieren la administración intraparenquimatosa al cerebro de vectores virales, y solo se requiere una única administración, aunque pueden conllevar el riesgo de efectos secundarios irreversibles. Junto con el ARNi, los oligonucleótidos antisentido (ASO) se dirigen al ARNm, pero se administran periódicamente y por vía intratecal. Los ASO han disminuido de forma segura los niveles de proteína huntingtina mutante (mHTT) en el SNC de los pacientes. Además, recientemente se ha demostrado que las moléculas pequeñas disponibles por vía oral, que actúan sobre el empalme o la modificación postraduccional, disminuyen la mHTT en modelos animales (Estevez Fraga y col., 2020).

La **EH** es un trastorno neurodegenerativo monogénico que se presenta con síntomas motores, conductuales y cognitivos progresivos que conducen a discapacidad y mortalidad tempranas. La EH es causada por repeticiones CAG expandidas en el exón 1 del gen de la Huntingtina (HTT). El test genético permite un diagnóstico clínico definitivo en vida y la identificación de un portador de mutación plenamente penetrante en fase premanifiesta. Además del desarrollo de tratamientos sintomáticos que intentan abordar necesidades de atención no satisfechas, como la apatía, la irritabilidad y la cognición, se están desarrollando nuevas terapias que se dirigen a vías específicas de la biología de la EH con la intención de frenar la progresión de la enfermedad. Entre estos enfoques, las terapias reductoras de proteínas HTT son muy prometedoras. Actualmente existen programas activos que utilizan *oligonucleótidos antisentido (ASO), interferencia de ARN, moduladores de empalme de moléculas pequeñas y factor de transcripción de proteínas con dedos de zinc.* La evaluación de estas terapias requiere herramientas novedosas. Algunos ejemplos son los *biomarcadores dirigidos a la proteína HTT* para medir el compromiso del objetivo o la progresión de la enfermedad y escalas de calificación más sensibles. Estas he-

rramientas serán fundamentales en la siguiente fase de ensayos clínicos modificadores de la EH (Dash y Mestre, 2020).

Las expansiones de las *repeticiones del trinucleótido CAG que codifican la glutamina* causan una serie de enfermedades neurodegenerativas, incluida la EH y varias ataxias espinocerebelosas. En general, la edad de inicio de las enfermedades por poliglutamina está inversamente correlacionada con el tamaño de la respectiva repetición CAG expandida heredada. Las repeticiones CAG expandidas también son somáticamente inestables en ciertos tejidos, y la edad de inicio de la EH corregida para la longitud de repetición *HTT* CAG individual que se modifica mediante genes de mantenimiento y reparación del ADN relacionados con la inestabilidad repetida. También se ha planteado la hipótesis de la modificación de una enfermedad por poliglutamina por la duración de repetición de otra (por ejemplo, *ATXN3,* expansiones de CAG que causan ataxia espinocerebelosa 3). Se determinó si la edad de inicio de la EH es modificada por las repeticiones CAG de otros genes de la enfermedad de poliglutamina. Se descubrió que el CAG midió los tamaños de repetición de otros genes de la enfermedad de poliglutamina que eran polimórficos en los participantes con la EH pero que no influyeron en la edad de inicio de la enfermedad. Un análisis adicional centrado específicamente en *ATXN3* en un conjunto de muestras más grande (n=1388) confirmó la falta de asociación entre la edad de inicio residual de la EH y la longitud de repetición de CAG *de ATXN3*. Los estudios de asociación de todo el genoma con repeticiones cortas en tándem muestran que la modificación de la EH está asociada con repeticiones cortas en tándem que no involucran otros genes que causan la enfermedad por poliglutamina, resaltando la importancia de un análisis de datos riguroso, especialmente en estudios genéticos que prueban candidatos modificadores (Hong y col. 2024).

Al ser una enfermedad neurodegenerativa hereditaria con un defecto genético identificable, la EH es un candidato adecuado para una intervención temprana, incluso en la etapa presintomática. Los recientes avances en el esclarecimiento de la patogénesis de la EH han revelado una serie de nuevos objetivos terapéuticos potenciales, entre los que se buscan activamente inmunoterapias en experimentos preclínicos. La revisión se centra en el potencial de los *tratamientos basados en anticuerpos* dirigidos a diversos epítopos (huntingtina mutante y tau fosforilada). Las terapias basadas en anticuerpos han despertado un interés considerable en una serie de enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por el depósito de agregados de proteínas plegadas de forma aberrante, incluida la EH. Los intracuerpos y nanocuerpos pueden interactuar con la huntingtina mutante dentro de las células nerviosas. Sin embargo, los resultados contradictorios obtenidos con algunos de estos intracuerpos resaltan la necesidad de elegir adecuadamente los epítopos (Jurcau y col., 2014).

22.8 Demencia por enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (fig. 22.27).

Es una encefalopatía espongiforme subaguda provocada por virus lentos. Presenta: fatiga, ansiedad, sueño, incoordinación, visión alterada, ataxia, mioclonías.

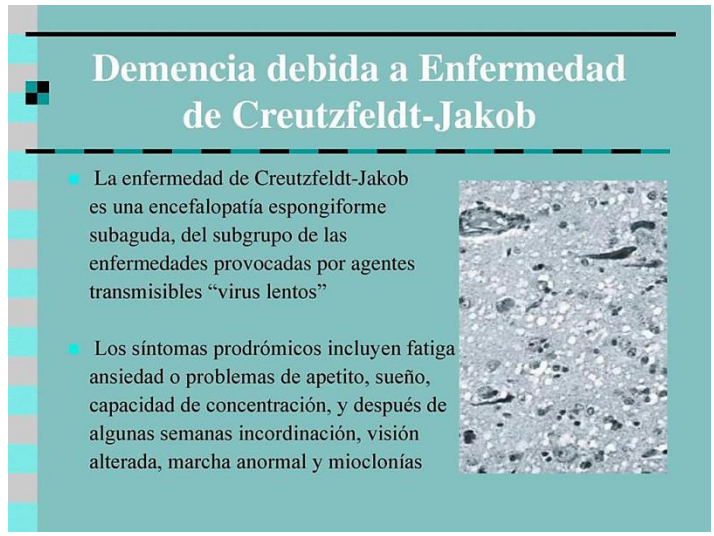


Fig. 22.27 Demencia por ECJ (slideplayer).

Las *enfermedades priónicas*, también conocidas como *encefalopatías espongiformes transmisibles (EET),* son trastornos neurodegenerativos basados en proteínas que afectan a humanos y animales. Se caracterizan por la conversión conformacional de la proteína priónica celular normal, PrP^{C}, en la isoforma patógena, PrP^{Sc}. Las enfermedades priónicas son invariablemente mortales y, a pesar de las investigaciones en curso, actualmente no se dispone de vías terapéuticas eficaces. Las **antocianinas (ACN)** son compuestos flavonoides únicos y el interés en su uso como potenciales agentes neuroprotectores y/o terapéuticos contra las neurodegenerativas ha aumentado en los últimos años. Se investigaron los posibles efectos antioxidantes y antipriónicos de **Oenin** y **Myrtillin,** dos de las antocianinas más comunes, utilizando el modelo in vitro de sobreexpresión de PrP^{Sc} más aceptado y un modelo de agregación de proteínas libres de células. Los resultados indican que las antocianinas son fuertes compuestos antioxidantes, regulando positivamente la expresión de genes implicados en la respuesta antioxidante y reduciendo los niveles de especies reactivas de oxígeno, producidas debido a la infección por priones patógenos, mediante la activación del Vía Keap1-Nrf2. Es importante destacar que mostraron un notable potencial antipriónico, ya que no sólo provocaron la eliminación de agregados patógenos de PrP^{Sc}, sino que también inhibieron formación de fibrillas de PrP^{Sc} en el LCR de pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Por lo tanto, Oenin y Myrtillin poseen efectos pleiotrópicos, lo que sugiere su uso potencial como agentes preventivos y/o terapéuticos prometedores en enfermedades priónicas y posiblemente en el espectro de proteinopatías neurodegenerativas (Christoudia y col., 2024).

22.9 Demencia por TCE (fig. 22.28).

El grado de deterioro depende de la localización y extensión del trauma cerebral.

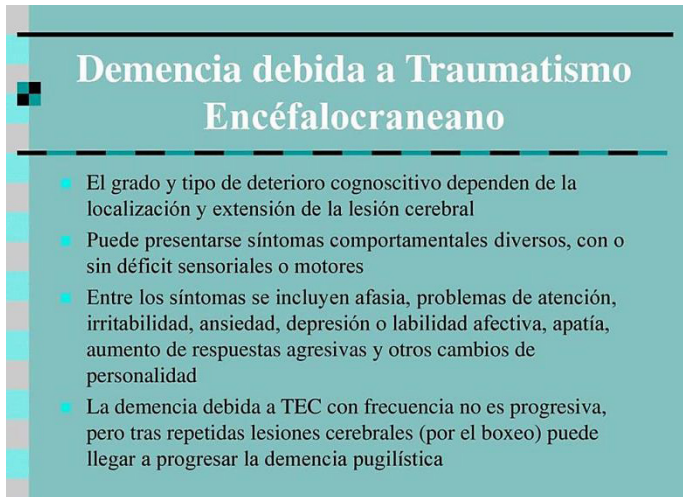


Fig. 22.28 Demencia por TCE (slideplayer).

22.10 Demencia por cuerpos de Lewy (DCL) (figs. 22.29 a 22.32).

Es la tercera causa de demencia en el anciano, después de la EA y de la demencia vascular. Los pacientes presentan un deterioro cognitivo lentamente progresivo de tipo frontosubcortical.

Clínica.

- Criterios mayores:
- Alucinaciones.
- Deterioro cognitivo.
- Parkisonismo.
- Trastorno conductual del REM.

- Criterios menores:
- Caídas repetidas.
- Síncope.
- Pérdida de conciencia.
- Sensibilidad a neurolépticos.
- Desilusión.
- Alucinaciones sensoriales.

- Tríada: demencia, psicosis, síntomas extrapiramidales leves.
- Deterioro severo en construcción visuoespacial.
- Enlentecimiento psicomotor.
-Alteración de funciones ejecutivas.
- Rigidez y bradiquinesia.
- La demencia es más evidente que el trastorno motor.
- Alteración de la memoria.
- Afasia.
- Apraxia.
- Agnosia.

Fig. 22.29 Demencia por cuerpos de Lewy: clínica (slideplayer).

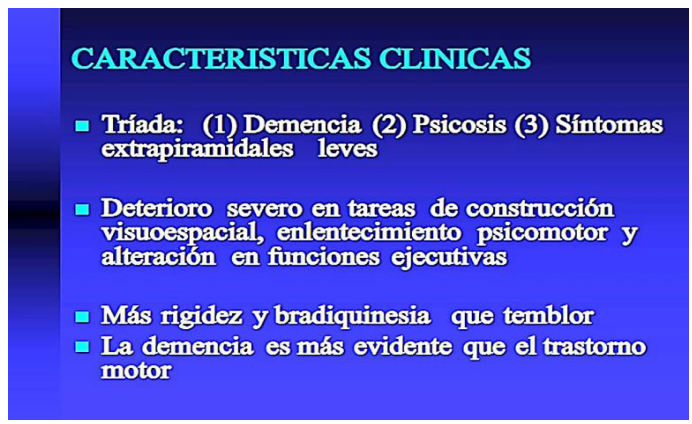


Fig. 22.30 Clínica (slideplayer).

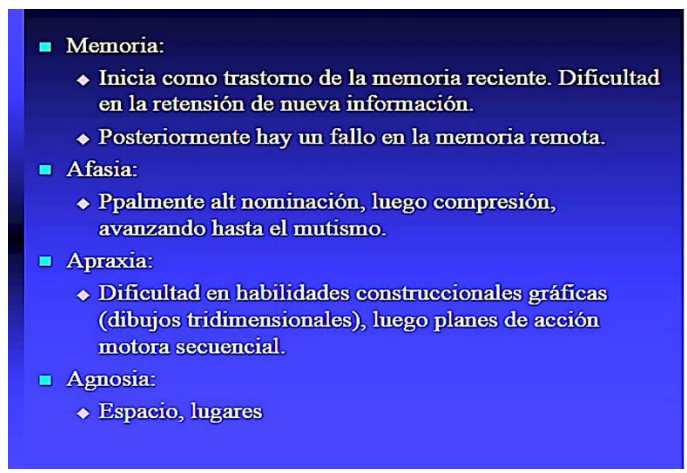


Fig. 22.31 Clínica (slideplayer).

El estudio anatomopatológico revela un predominio de los cuerpos de Lewy a nivel neocortical. Los cuerpos de Levy son inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas (sinucleína).

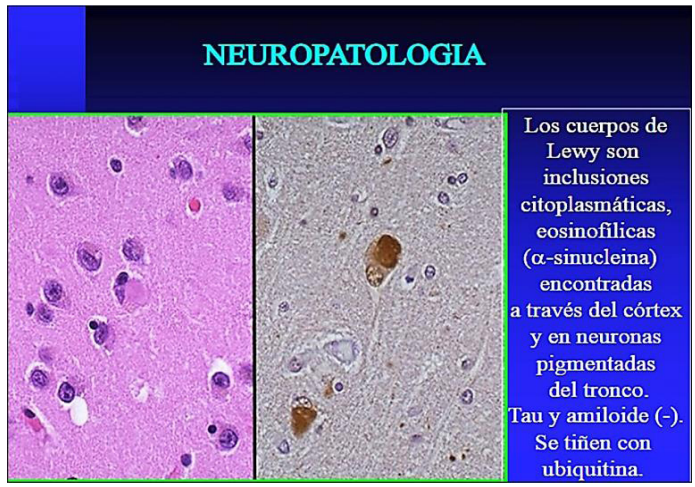


Fig. 22.32 Neuropatología (slideplayer).

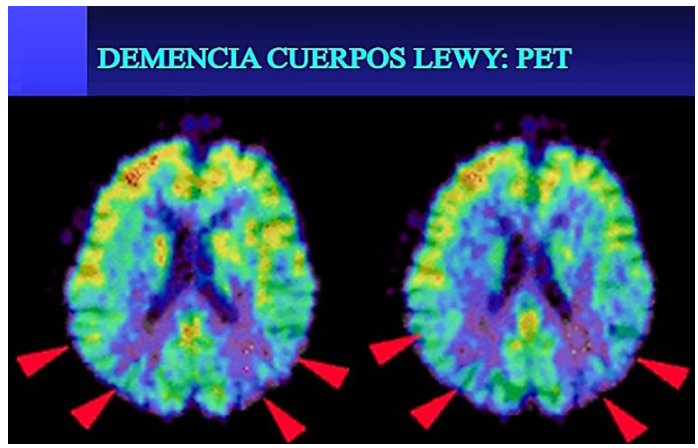


Fig. 22.33 PET (slideplayer).

Tratamiento (fig. 22.34).

- Inhibidores de colinesterasas.
- Antipsicóticos.
- Terapia dopaminérgica (parkisonismo).

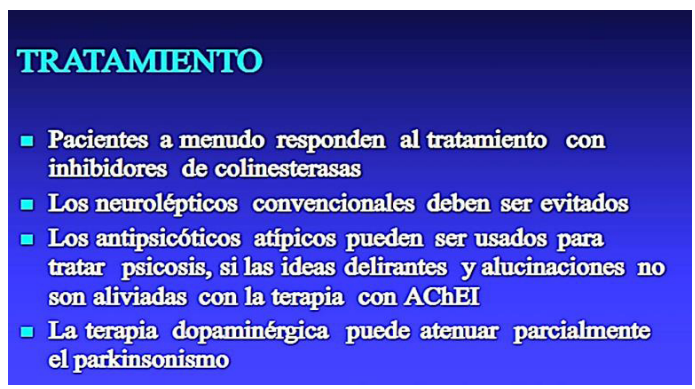


Fig. 22.34 Tratamiento (slideplayer).

La **demencia con cuerpos de Lewy (DCL)** es la más frecuente de las demencias degenerativas, después de la EA. Se analizaron los biomarcadores centrales de la EA en el LCR de pacientes con DCL prodrómico, para determinar si existe participación de la vía amiloide o de la vía tau. Entre 2008 y 2017 se incluyeron 430 pacientes con deterioro cognitivo leve. Se sometieron a controles clínicos cada 6-12 meses para evaluar su estabilidad clínica o su progresión a demencia utilizando los criterios clínicos actuales. Entre otras pruebas complementarias, se analizaron biomarcadores de la EA en el LCR. Del total de pacientes incluidos, 26 desarrollaron DCL y 29 permanecieron estables durante al menos 5 años, por lo que fueron considerados como referencia. En este grupo sólo 5 (17%) tenían valores de proteína Abeta(1-42) por debajo de lo normal, mientras que 16 (55%) de los pacientes con DCL tenían niveles alterados. No se encontraron diferencias en los niveles de proteína tau. Al comparar los grupos de DCL con y sin amiloidosis, sólo se encontraron diferencias en los niveles de proteína Abeta(1-42). Se destaca la *presencia frecuente de patología amiloide en el DCL prodrómico* en nuestra población, y la probable implicación de diferentes vías metabólicas en una misma demencia clínicamente definida (Monge Argiles y col., 2019).

22.11 Parálisis supranuclear progresiva (PSP) (figs. 22.35 a 22.41).

Epidemiología.

- Prevalencia: 6,4 /100.000

Fig. 22.35 Parálisis supranuclear progresiva (slideplayer).

Clínica.

Criterios de inclusión:

- Enfermedad esporádica progresiva.
- Parálisis supranuclear de mirada vertical.
- Trastornos de estabilidad postural (caídas).
- Parkinsonismo.
- Distonía axial.

- Parálisis pseudobulbar.
- Frontalización.

Fig. 22.36 Parálisis supranuclear progresiva: clínica (slideplayer).

Dominios clínicos.

- Trastornos motores.
- Trastorno de la mirada.
- Alteraciones conductuales y neuropsiquiátricas.
- Síndrome pseudobulbar.
- Trastornos del tracto piramidal.

Fig. 22.37 Parálisis supranuclear progresiva: clínica (slideplayer).

Trastornos motores.

Síndrome aquinético rígido:

- Distonía axial/retrocollis.
- Fascie reptiliana.

Trastorno del equilibrio:

- Caídas.
- Inestabilidad postural.

Fig. 22.38 Parálisis supranuclear progresiva: clínica (slideplayer).

Trastorno de la mirada.

- Movimientos oculares en la mirada vertical conjugada hacia abajo:

a. Disminución de la velocidad de los movimientos sacádicos (hipometría).

b. Parálisis de la mirada vertical

- Blefaroespasmo/apraxia palpebral.

Fig. 22.39 Parálisis supranuclear progresiva: clínica (slideplayer).

Trastornos conductuales y neuropsiquiátricos.

Síndrome frontal.

- Apatía.
- Cambio de personalidad.
- Prensión forzada.
- Perseveración de conductas.
- Enlentecimiento del pensamiento.
- Disminución de la atención.
- Disminución de la fluencia verbal.

Fig. 22.40 Parálisis supranuclear progresiva: clínica (slideplayer).

Síndrome pseudobulbar.

- Disartria - Anartria.
- Trastornos de la deglución: sonda nasoyeyunal o gastrostomía.
- Piramidalismo: risa y llanto espasmódico; reflejo de Babinski; reflejos tendinosos exaltados.

Fig. 22.41 Parálisis supranuclear progresiva: síndrome pseudobulbar (slideplayer).

La **parálisis supranuclear progresiva (PSP)** es una enfermedad clínico-patológica compleja sin cura actual, ni terapias moduladoras de la enfermedad que sólo puede confirmarse definitivamente en la autopsia. La creciente comprensión de la diversidad fenotípica de la PSP ha llevado a criterios clínicos ampliados y nuevos conocimientos sobre la etiopatogenia que, junto con biomarcadores mejorados, hacen posible un mayor acceso a los ensayos clínicos actuales. El tratamiento estándar actual de la PSP es multidisciplinario, de apoyo y sintomático, y ya se han completado varios ensayos de agentes potencialmente moduladores de la enfermedad con resultados decepcionantes. Los ensayos clínicos actuales en curso se dirigen a la agregación anormal de tau a través de una variedad de mecanismos que incluyen la *inmunoterapia* y la *terapia génica*. Se revisaron las correlaciones clínico-patológicas de PSP, biomarcadores que incluyen RM, PET y LCR. Los criterios clínicos recientemente ampliados y los biomarcadores específicos mejorados ayudarán a identificar a los pacientes con PSP de manera más temprana y más precisa y ampliarán el acceso a estos ensayos clínicos potencialmente beneficiosos (Coughlin y Litván, 2020).

Se estudiaron los patrones de distribución de la patología tau en la **parálisis supranuclear progresiva (PSP)** que es una *tauopatía 4R* predominada por patología subcortical en neuronas, astrocitos y oligodendroglia asociada con diversos fenotipos clínicos. Se evaluaron los mapas de calor y patrones de distribución de patologías tau neuronales, astrogliales y oligodendrogliales y sus combinaciones en diferentes subtipos clínicos de PSP en cerebros *postmortem*. La patología Tau predomina uniformemente en las neuronas del eje pálido-nigro-luysiano en diferentes subtipos clínicos. Sin embargo, los subtipos clínicos se distinguen no sólo por la carga total de tau sino también por los patrones de vulnerabilidad específicos del tipo de célula (neuronal versus glial) de las regiones del cerebro, lo que sugiere dinámicas distintas o segregación de propagación de patologías de tau específicas del circuito. Para el síndrome de Richardson (n=81) se reconocieron 6 pasos secuenciales de participación de regiones cerebrales por la combinación de patologías celulares de tau. Esto se traduce en 6 etapas para el diagnóstico neuropatológico práctico mediante la evaluación del núcleo subtalámico, el globo pálido, el cuerpo estriado, el cerebelo con núcleo dentado y las cortezas frontal y occipital. Este sistema se puede aplicar a otros subtipos clínicos enfatizando si muestran un patrón predominante caudal (cerebelo/núcleo dentado) o rostral (cortical), o ambos tipos. La definición de etapas celulares específicas de la patología tau ayuda a identificar casos preclínicos o en etapa temprana, tiene implicaciones para comprender la dinámica de propagación de la enfermedad específica del subtipo clínico e informa las neuroimágenes tau sobre los patrones de distribución (Kovacs y col., 2020).

La **parálisis supranuclear progresiva (PSP)** es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que aparece en la edad adulta. Las formas fosforiladas de la proteína tau asociada a microtúbulos que contienen 4 dominios repetidos (4R-tau) se agregan en las neuronas. Además, cada vez hay más pruebas que sugieren que la secreción y absorción de fragmentos de 4R-tau anormal pueden desempeñar un papel en la progresión de la enfermedad. Esta tau extracelular es un objetivo natural para la inmunoterapia. Tres **anticuerpos monoclonales** dirigidos a la tau extracelular se encuentran en etapas clínicas de desarrollo: **ABBV-8E12** y **BIIB092** fueron seguros en la Fase 1, pero ambos estudios de Fase 2 recientemente fallaron en los análisis de inutilidad. El probable rol de la **tau extracelular** en la progresión de la PSP convierte a la tau en un objetivo natural para la inmunoterapia dirigida. Los ensayos clínicos aún se encuentran en las primeras etapas y, aunque se ha demostrado en gran medida que la *inmunoterapia con tau* es segura, aún no se ha demostrado su eficacia (Vaswani y Olsen, 2020).

Referencias

- Amartino H et al. Consenso Argentino sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Niemann-Pick Tipo C. Medicina (B Aires) 83(4):588-602, 2023.
- Andre C. Demencia vascular: desafío diagnóstico y tratamiento. Arq Neuropsiquiatr 56(3A):498-510.
- Barry Erhardt E et al. Los biomarcadores identifican el tipo de deterioro cognitivo vascular de Binswanger. Metab flujo sanguíneo cerebral J 39(8):1602-1612, 2018.
- Bocanegra Y et al. Demencia y deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson: una revisión. Rev Neurol 59(12):555-69, 2014.
- Christoudia N et al. Efectos antipriónicos de las antocianinas. Biol Redox 28:72:103133, 2024.
- Coughlin DG, Litván I. Parálisis supranuclear progresiva: avances en el diagnóstico y tratamiento. Trastorno relacionado parkinsonismo 73:105-116, 2020.
- Custodio N et al. Estudio comparativo de la capacidad de palabras y la memoria episódica de pacientes con demencia degenerativa. Estudio comparativo de la capacidad de palabras y la memoria episódica de pacientes con demencia degenerativa. Rev Colomb Psiquiatr (Ed. Inglesa) S0034-7450(20)30083-4, 2020.
- Dash D, Mestre TA. Actualización terapéutica sobre la enfermedad de Huntington: tratamientos sintomáticos y terapias modificadoras de la enfermedad emergentes. Neuroterapéutica 17(4):1645-1659, 2020.
- Estevez Fraga C et al. Estrategias terapéuticas para la enfermedad de Huntington. Opinión actual Neurol 33(4):508-518, 2020.
- Hong EP et al. Modificación de la enfermedad de Huntington por repeticiones cortas en tándem. Cerebro común 6(2):fcae016, 2024.
- Jurcau A et al. Terapias emergentes basadas en anticuerpos para la enfermedad de Huntington: estado actual y perspectivas de desarrollo futuro. Experto Rev Neurother 24(3):299-312, 2024.
- Kim A et al. Nuevas vías para el tratamiento de la enfermedad de Huntington. Int J Mol Ciencia 22(16):8363, 2021.
- Kovacs GG et al. Patrones de distribución de la patología tau en la parálisis supranuclear progresiva. Acta Neuropathol 140(2):99-119, 2020.
- Litak J et al. Enfermedad cerebral de pequeños vasos. Int J Mol Ciencia 21(24):9729, 2020.
- López Cuevas R et al. Valor pronóstico de los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo en el deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer**.** Neurology (Ed. Inglesa) S0213-4853(20)30292-9, 2020.
- López González I et al. Perfiles genéticos y transcriptómicos de la inflamación en enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer, Parkinson, Creutzfeldt-Jakob y tauopatías. Int J Mol Ciencia 17(2):206, 2016.
- Monge Argiles JA et al. Afectación frecuente de la vía amiloide en la demencia prodrómica con cuerpos de Lewy. Rev Neurol 69(3):89-93, 2019.
- Navarrete E et al. Enfermedades neurovegetativas en la demencia. Gac Med Mex 136(6):573-84, 2000.

- Raposo Rodriguez L et al. Resonancia magnética en la demencia. Radiology (Ed. Inglesa) 60(6):476-484, 2018.
- Rosenberg G. Enfermedad de Binswanger: biomarcadores en la forma inflamatoria del deterioro cognitivo vascular y la demencia. J Neurochem 144(5):634-643, 2018.
- Stoker T et al. Enfermedad de Huntington: diagnóstico y tratamiento. Practica Neurol 22(1):32-41, 2022.
- Vaswani PA, Olsen A. Inmunoterapia en la parálisis supranuclear progresiva. Opinión Actual Neurol 33(4):527-533, 2020.

CAPÍTULO 23

SÍNDROME DE HIPERTENSIÓN INTRACRANEANA

23 Síndrome de hipertensión intracraneana (HTIC).

23.1 Fisiopatología (figs. 23.1 a 23.x).

La **hipótesis de Monro-Kellie** establece que el **volumen total del contenido intracraneana (parénquima, sangre y LCR) debe ser constante.** Dichos componentes se encuentran en el interior de una cavidad no distensible: el cráneo y un incremento en el volumen de alguno de ellos hará que se produzcan disminuciones en el volumen de los otros componentes. Si los mecanismos de compensación se saturan, se produce un aumento de la presión intracraneal, cuyos valores normales en los adultos oscilan entre 3 y 15 mmHg.

- Continente: cráneo.

- Contenido:

Encéfalo: 80%.

LCR: 10%.

Sangre: 10%.

PIC: valores normales: 3 a 15 mm Hg.

Valores mayores alteran el equilibrio entre cráneo y su contenido.

Fig. 23.1 Presión intracraneal (PIC) (slideplayer).

Fig. 23.2 Presión intracraneana (PIC) (slideplayer).

Fig. 23.3 Presión intracraneana (PIC) (slideplayer).

Hipótesis de Monro-Kellie: el aumento de uno de los componentes puede compensarse mediante la reducción del volumen de uno ambos componentes restantes (LCR/sangre).

Fig. 23.4 Hipótesis de Monro- Kellie (slideplayer).

Dos espacios líquidos: sangre y LCR. Movimientos: ósmosis y flujo de masa.

Fig. 23.5 Fisiología y homeostasis (slideplayer).

LCR:

- Ultrafiltrado plasmático.
- Proceso activo.
- Cantidad total: 140 cc.
- Ritmo de producción: 0.3- 0.5 cc/min.
- Cantidad total diaria: 450 cc.
- Origen: plexos coroideos.
- Circulación: espacios subaracnoideos.
- Reabsorción: vellosidades subaracnoideas.

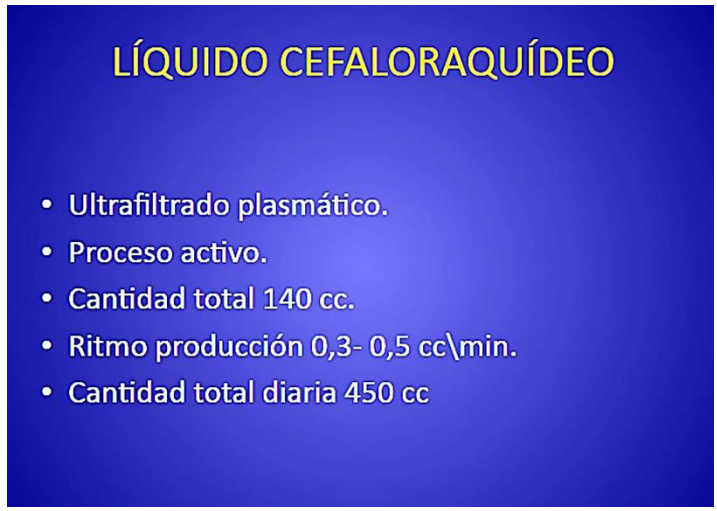


Fig. 23.6 LCR (slideplayer).

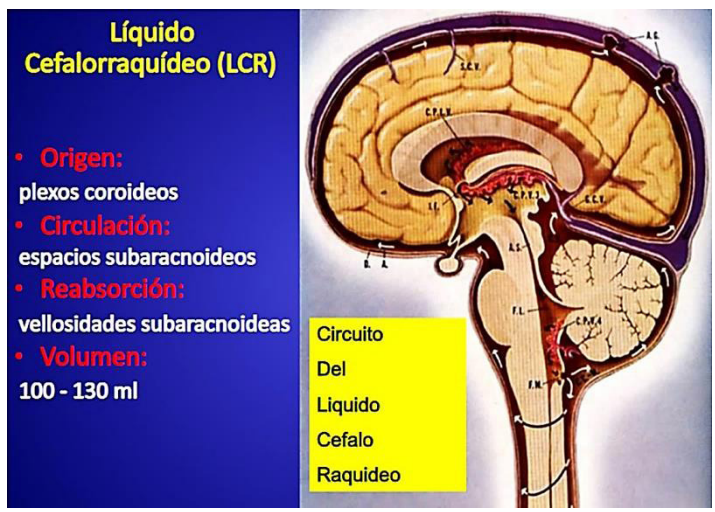


Fig. 23.7 LCR (slideplayer).

Presión de perfusión cerebral: PPC.

Presión arterial media: PAM.

Presión intracraneal: PIC.

PPC = PAM - PIC.

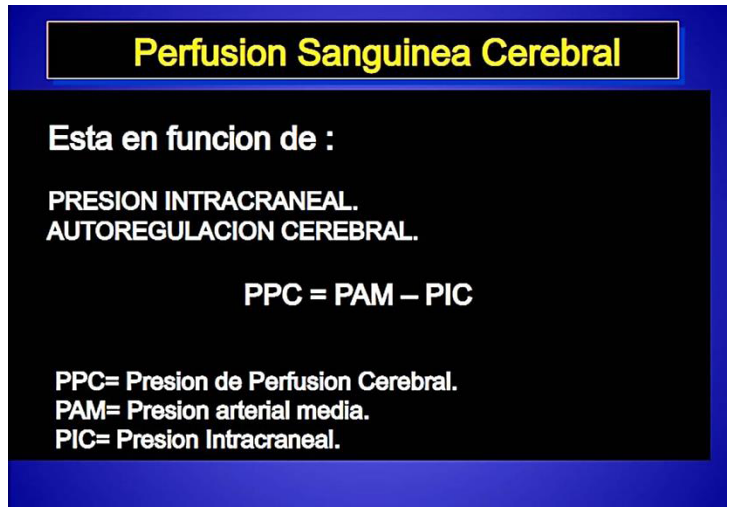


Fig. 23.8 Perfusión sanguínea cerebral (slideplayer).

La sangre aporta glucosa y O_2. El cerebro recibe 2-4 ml de sangre por cada 100g de tejido. La sustancia gris recibe mayor cantidad. La PPC determina el gradiente de presión entre la arteria carótida interna y las venas subaracnoideas. PPC normal: 70-100 mm Hg. Cuando el nivel de PPC es inferior a 40 mm Hg se instala la isquemia cerebral que lleva a la muerte neuronal.

Fig. 23.9 PPC (slideplayer).

Medición del flujo sanguíneo cerebral (FSC):

FSC = K PAS – PIC dividido RCV

K = constante.

PAS: Presión Arterial Sistémica.

PIC: Presión Intracerebral.

RVC: Retorno Venoso Central.

Fig. 23.10 Medición del flujo sanguíneo cerebral (FSC) (slideplayer).

Mecanismos de hipertensión endocraneana:

- Edema cerebral.
- Lesiones expansivas intracraneales.
- Trastornos de la circulación del LCR.
- Obstrucción del drenaje venoso.

Fig. 23.11 Hipertensión endocraneana (slideplayer).

Mecanismos fisiopatológicos (figs. 23.12-23.13).

- Aumento de PIC, disminución de PPC, isquemia cerebral.
- Aumento de PAS, aumento volumen intracraneal, aumento PIC.
- Disminución de PPC, disminución de PPC, disminución de FSC, sufrimiento cerebral.
- **Aumento incontrolable de PIC.**

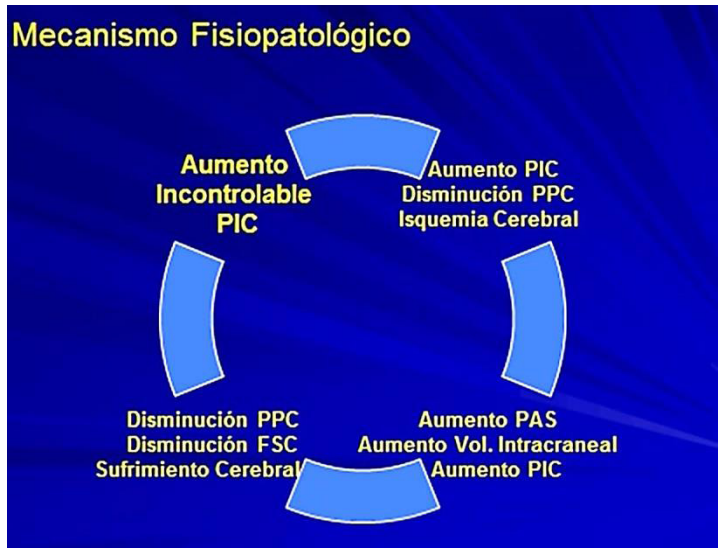


Fig. 23.12 Mecanismo fisiopatológico (slideplayer).

- Aumento de la producción de LCR.
- Disminución de la absorción de LCR.
- Incremento de la presión venosa.
- Obstrucción de la circulación del LCR.
- Aumento del tejido cerebral (neoplasias, abscesos).
- Edema cerebral de origen isquémico.
- Combinación de los anteriores.

Fig. 23.13 Mecanismos de HIC (slideplayer).

23.2 Etiología de la hipertensión intracraneana (HIC) (figs. 23.14-23.

- TCE.
- Hemorragia cerebral.
- Hemorragia subaracnoidea.
- Evento cerebral vascular.
- Encefalopatías metabólicas.
- Infecciones del SNC.
- Hidrocefalia.

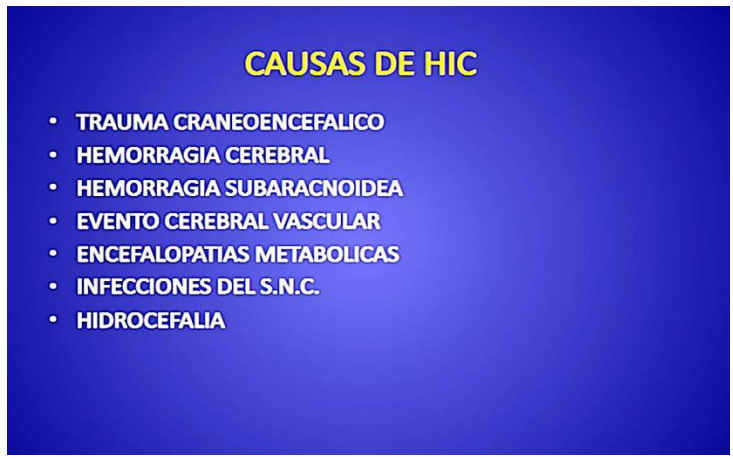


Fig. 23.14 Causas de HIC (slideplayer).

HIC por proceso expansivo:

- Tumores primarios o metastásicos.
- Tumores de la cola de caballo.
- Abscesos y quistes parasitarios.
- Hematomas intracraneales y extracerebrales.
- Infarto con edema.
- Contusión traumática.

Fig. 23.15 Causas de HIC (slideplayer).

Con signos de irritación meníngea:

- Meningoencefalitis.
- Hemorragia subaracnoidea.

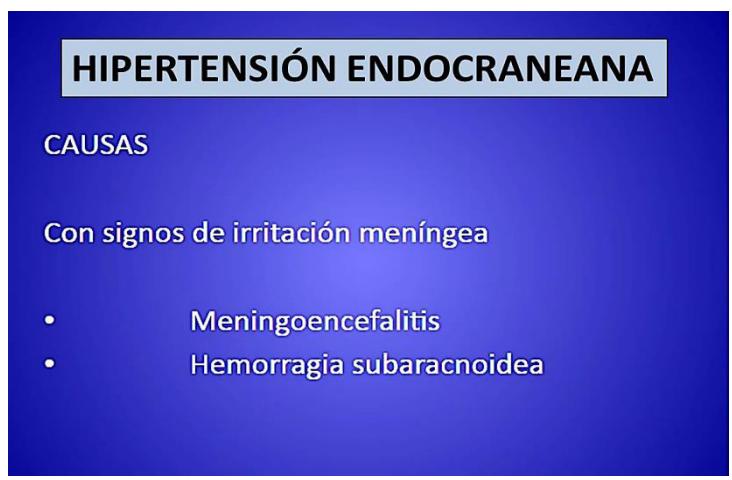


Fig. 23.16 Causas de HIC (slideplayer).

- Hidrocefalia.
- Anoxia difusa.
- Trastornos tóxicos (Pb, As).
- Trastornos metabólicos (hipercapnia, anemia, etc).
- Fármacos (vit. A, ac. nalidíxico, tetraciclinas, ACO).
- Alteraciones de la coagulación.
- Hipertensión intracraneal benigna.

Fig. 23.17 Causas de hipertensión endocraneana: sin proceso expansivo (slideplayer).

El cráneo es una estructura rígida que contiene tres componentes principales: cerebro, LCR y sangre. Cualquier aumento en el volumen de su contenido aumentará la presión dentro de la bóveda craneal. La Doctrina Monroe-Kellie afirma que el contenido del cráneo se encuentra en un estado de volumen constante. Es decir, los volúmenes totales de tejido cerebral, LCR y sangre intracraneal están fijos. Un aumento en el volumen de un componente dará como resultado una disminución en el volumen de uno o dos de los otros componentes. La implicación clínica del cambio de volumen del componente es una disminución del flujo sanguíneo cerebral o una hernia del cerebro. El LCR es un líquido transparente que se encuentra en los espacios subaracnoideos y los ventrículos y que protege el cerebro y la médula espinal. Es secretada por el plexo coroideo en los ventrículos laterales y viaja al tercer ventrículo a través del agujero de Monroe. Desde el tercer ventrículo, el LCR llega al cuarto ventrículo a través del acueducto de Silvio. Desde aquí, fluye hacia el espacio subaracnoideo a través de los agujeros de Magendie y Luschka y finalmente se reabsorbe en los senos venosos durales mediante granulaciones aracnoideas (Venessa y col., 2024).

23.3 Edema cerebral: vasogénico-citotóxico-intersticial.

Presenta un aumento desproporcionado del contenido del líquido y del volumen del tejido nervioso: **vasogénico-citotóxico-intersticial.**

A. Vasogénico:

- Aumento de la permeabilidad celular y alteraciones de la barrera hematoencefálica.

- Salida de líquidos y proteínas séricas al espacio extracelular.

- Es debida a traumatismos, neoplasias, procesos inflamatorios.

B. Edema cerebral citotóxico:

- Acumulación de líquido en las neuronas, glias y células endoteliales.

- Hipoxia, anoxia, toxicidad.

C. Edema cerebral intersticial:

- Insuficiencia de la bomba de Na, retención de Na.
- Escape de LCR a través del epéndimo hacia el tejido periventricular.
- Hidrocefalia, pseudotumor cerebral.

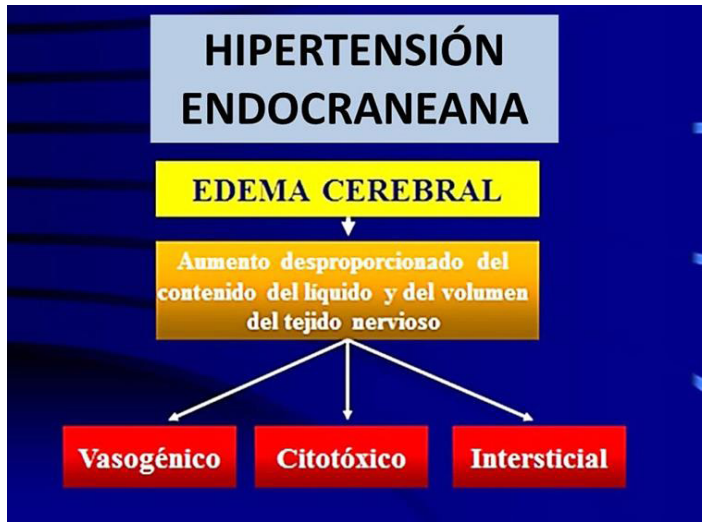


Fig. 23.18 Hipertensión endocraneana: edema cerebral (slideplayer).

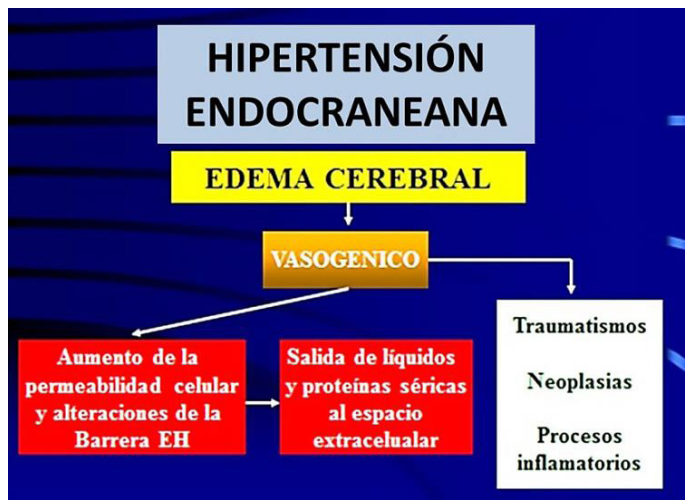


Fig. 23.19 Hipertensión endocraneana: edema cerebral vasogénico (slideplayer).

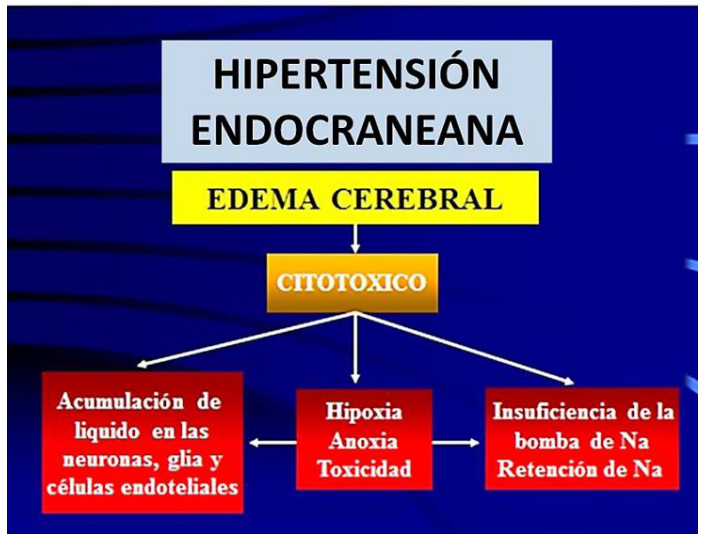


Fig. 23.20 Hipertensión endocraneana: edema cerebral citotóxico (slideplayer).

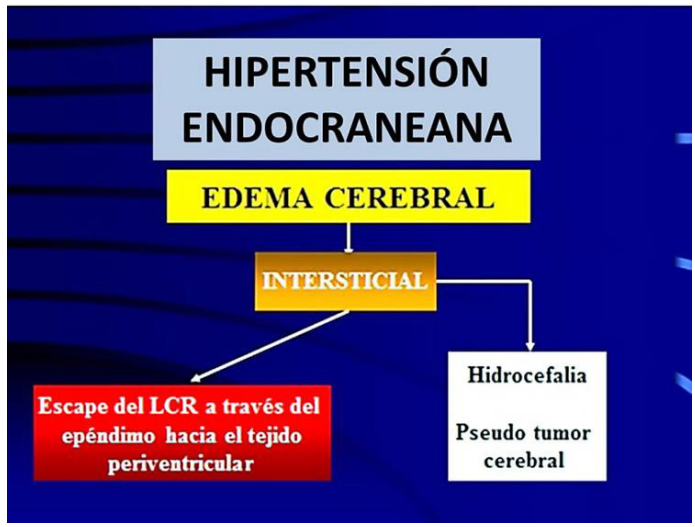


Fig. 23.21 Hipertensión endocraneana: edema cerebral intersticial (slideplayer).

Hipertensión endocraneana.

D. Trastornos de la circulación del LCR:

1. Obstrucción del LCR:

Dilatación por encima del obstáculo de las cavidades ventriculares:

a. Hidrocefalia obstructiva.

b. Hidrocefalia comunicante.

2. Dificultad en la absorción del LCR.

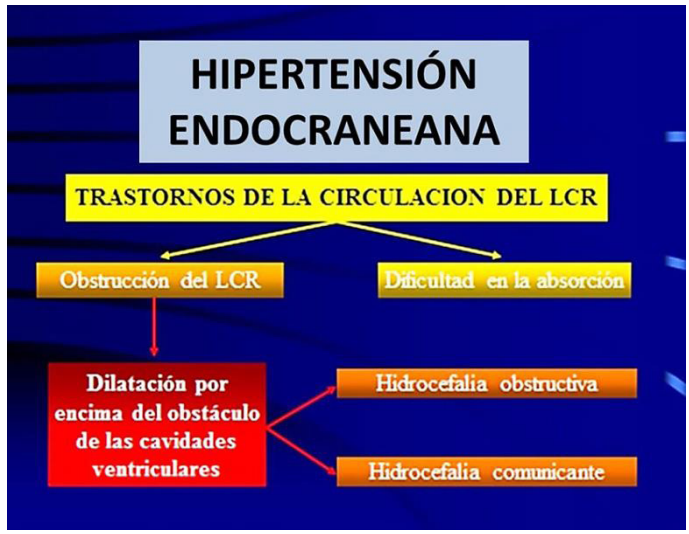


Fig. 23.22 Hipertensión endocraneana: trastornos de la circulación del LCR (slideplayer).

E. Hipertensión endocraneana.

Lesiones expansivas intracraneales: mecanismos:

- La masa por sí misma.
- Edema cerebral.
- Obstrucción del drenaje del LCR.

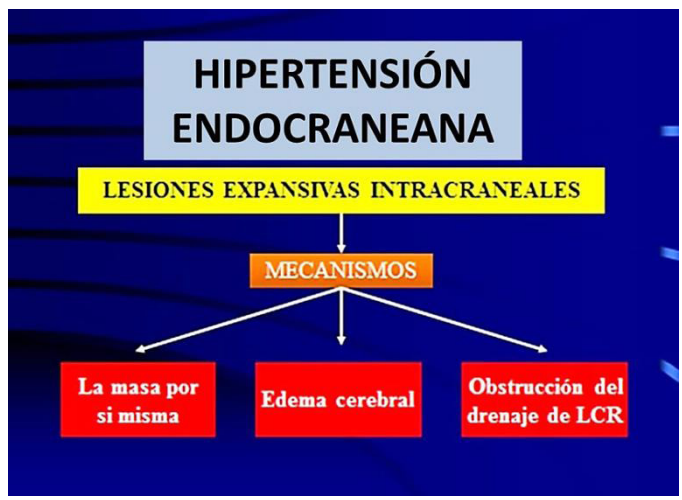


Fig. 23.23 Hipertensión endocraneana: lesiones expansivas intracraneales (slideplayer).

Clínica.

- Cefalea progresiva.
- Vómitos.

- Papiledema.

- Compromiso de pares craneanos.

- Alteración del estado de conciencia.

Aumento de la presión intracraneana.

- Sufrimiento del SNC: trastornos psíquicos.

- Dilatación y tracción: vasos, meninges, nervios: cefalea.

- Compromiso de los centros cardio-respiratorios: bradicardia. HTA. Cheyne-Stokes, paro respiratorio.

- Edema laberíntico: vértigo.

- Irritación del centro emético: vómitos.

- Papiledema: se encuentra en un 50% de los pacientes con HTIC de evolución subaguda. Hay aumento de presión dentro del espacio subaracnoideo y perióptico.

- Parálisis del VI par.

- Rigidez de nuca.

- Convulsiones.

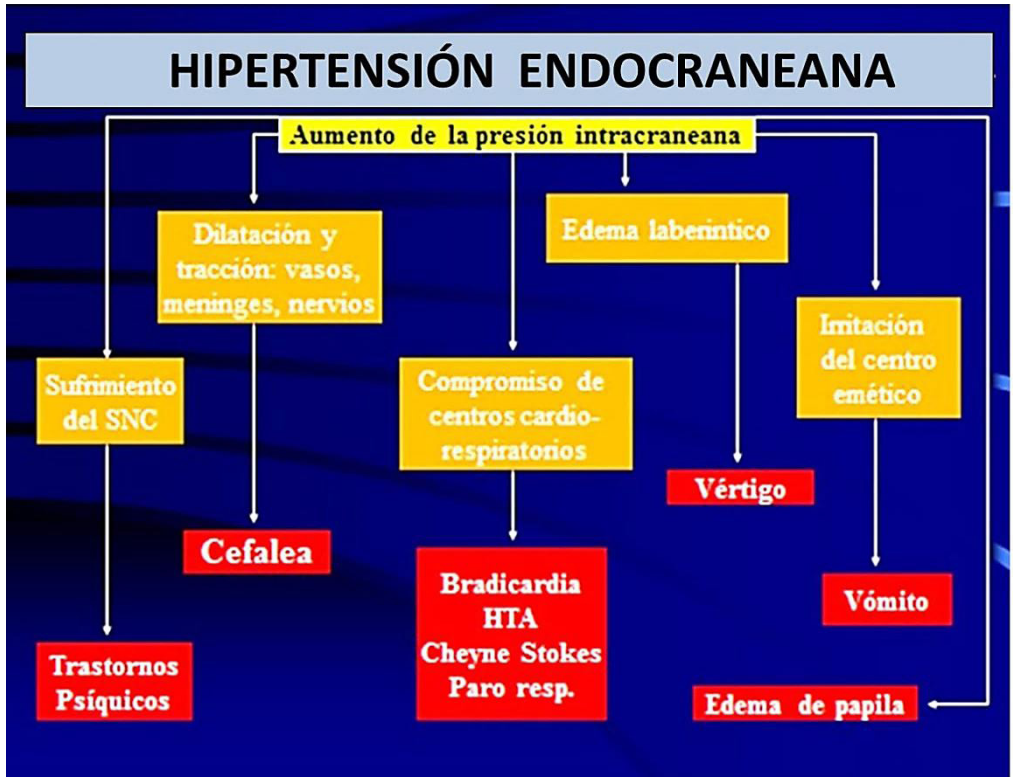


Fig. 23.24 Hipertensión endocraneana: clínica (slideplayer).

Reflejo de Cushing:

La respuesta isquémica del SNC desencadena hipoxia en el centro vasomotor que responde con un incremento de la PAM (niveles de 270 mm Hg), con aumento de la amplitud del pulso y enlentecimiento de la frecuencia cardíaca.

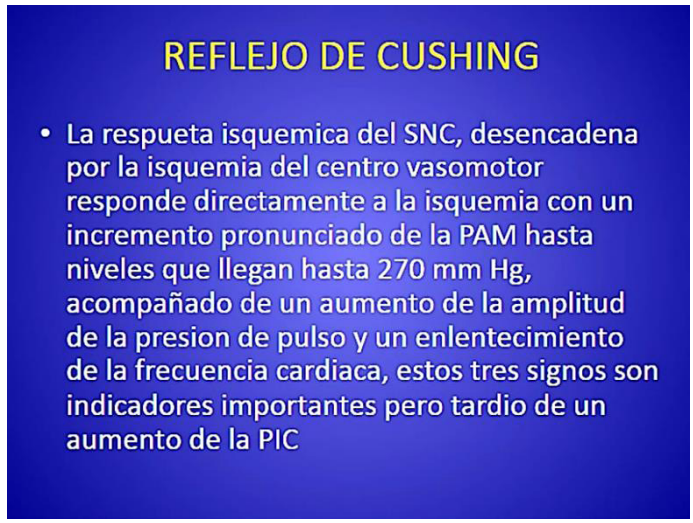


Fig. 23.25 Reflejo de Cushing (slideplayer).

La definición más básica de **edema cerebral** es hinchazón del cerebro. Es un fenómeno relativamente común en numerosas etiologías. El edema cerebral se clasifica en *causas vasogénicas, celulares, osmóticas e intersticiales.* Puede surgir por diversas causas, como traumatismo craneoencefálico, isquemia vascular, lesiones intracraneales o hidrocefalia obstructiva que provoca edema intersticial. Las consecuencias del edema cerebral pueden ser devastadoras, incluso mortales, si no se tratan. La explicación del mecanismo de lesión que surge del edema cerebral proviene de la doctrina Monroe-Kellie que establece: el espacio de la cavidad craneal tiene un volumen fijo y contiene proporciones fijas de materia cerebral (aprox. 1.400 ml), sangre (aprox. 150 ml) y LCR (aprox. 150 ml). Debido a este espacio fijo, un aumento en el volumen de uno de estos componentes debe, por lo tanto, resultar en la pérdida de otro componente en cantidades iguales. En el edema cerebral, el volumen relativo del tejido cerebral aumenta a medida que el tejido cerebral se hincha con el edema. Este aumento del volumen cerebral relativo disminuye la perfusión sanguínea al cerebro y la presión puede causar más daño tanto al cerebro edematoso como al no edematoso. La presentación clínica del edema cerebral es variable y va desde asintomático hasta desregulación autonómica grave, coma y muerte. Los síntomas aparecen cuando la presión intracraneal (PIC) aumenta por encima de 3-15 mm Hg en la mayoría de los pacientes. El tratamiento del edema cerebral se dirige a la causa subyacente y a cualquier complicación potencialmente mortal. *Los tratamientos incluyen hiperventilación, osmoterapia, diuréticos, corticosteroides y descompresión quirúrgica* (Nehring y col., 2024).

El **edema cerebral** es una complicación frecuente y grave del traumatismo craneoencefálico (TCE). La imagen por tensor de difusión (DTI) se considera una técnica útil para evaluar la integridad de la sustancia blanca después de una lesión cerebral traumática. El objetivo de este estudio prospectivo fue evaluar las características del **edema vasogénico** en el tejido pericontu-

sional traumático y compararlo con el edema vasogénico encontrado en los tumores cerebrales. Utilizando DTI, se midieron el coeficiente de difusión aparente (ADC) y la anisotropía fraccional (FA) en el área del edema vasogénico tanto en pacientes con TBI como con tumores. Las mediciones en el grupo de control se realizaron en la sustancia gris y blanca. Se incluyeron 15 pacientes con TCE, 18 pacientes con tumor y 15 controles. Se demostró que no hubo diferencias significativas en los valores de ADC y FA en comparación con pacientes con tumor cerebral. Además, los controles sanos mostraron valores de ADC significativamente más bajos y valores de FA más altos en comparación con los pacientes con TBI y tumores. Los estudios futuros, que utilicen DTI-MRI, se debería abordar si alguna terapia tiene un impacto favorable sobre el edema vasogénico de pacientes con TBI con contusiones cerebrales (Lara y col., 2021).

Se analizó una terapia neuroquirúrgica estandarizada dirigida al **edema vasogénico** después de una lesión cerebral traumática grave. Se incluyeron 38 pacientes con TCE grave. La mediana de la puntuación de coma de Glasgow fue de 5 (rango de 3 a 8) y la mediana de edad de 27 años (rango de 5 a 70 años). Se evaluó la presión intracraneal (PIC). Se hizo sedación con infusión IV continua de **tiopentona** en dosis bajas y reducción de la respuesta al estrés mediante **clonidina.** Si la PIC y la presión de perfusión cerebral (PPC) no se estabilizaban (PIC <20 mmHg y PPC >60 mmHg), se agregaba una infusión continua de **dihidroergotamina.** En 4 pacientes se realizó craniectomía. De los 38 pacientes, 27 (71%) sobrevivieron con buena recuperación o discapacidad moderada, 5 (13%) sobrevivieron con discapacidad grave, 1 (3%) permaneció en estado vegetativo y 5 (13%) fallecieron. La mortalidad por hipertensión intracraneal fue del 11% (4 pacientes). Una terapia centrada en el tratamiento del supuesto edema vasogénico en combinación con una neurocirugía agresiva dió un buen resultado (Naredi y col., 1998).

Aunque el edema cerebral es común después de una lesión cerebral traumática (TBI), su formación y progresión no se conocen bien. Esto es especialmente cierto para la población con TBI leve, que rara vez se somete a estudios de imágenes por MR, que pueden detectar detalles estructurales sutiles que no se visualizan en la TC, en los primeros días después de la lesión. Este estudio tuvo como objetivo clasificar visualmente y medir cuantitativamente la progresión del edema en relación con las microhemorragias traumáticas (TMB) en una cohorte de pacientes con TCE principalmente leves hasta 30 días después de la lesión. Los investigadores plantearon la hipótesis de que las lesiones hipointensas en el coeficiente de difusión aparente (ADC) detectadas de forma aguda después de la lesión evolucionarían a lesiones hiperintensas de recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR). Este estudio analizó la progresión del edema cerebral después de una lesión aguda mediante RM multimodal para clasificar los TMB como posibles biomarcadores relacionados con el edema. Se utilizaron ADC y FLAIR MRI para clasificar el edema en tres momentos diferentes: ≤48 horas, ~1 semana y 30 días después de la lesión. Las lesiones hipointensas en ADC (ADC+) sugirieron la presencia de **edema citotóxico** mientras que las lesiones hiperintensas en FLAIR (FLAIR+) sugirieron **edema vasogénico.** Los resultados indicaron que la presencia de lesiones ADC+ ≤ 48 hs y ~1 semana se asociaron con lesiones FLAIR+ en ~1 semana y 30 días, respectivamente, lo que sugiere *cierta progresión del edema citotóxico a edema vasogénico con el tiempo.* Diez de 15 lesiones FLAIR+ a los 30 días (67%) fueron ADC+ ≤ 48 hs. Sin embargo, las lesiones ADC+ ≤ 48 hs no se asociaron con lesiones FLAIR+ a los 30 días; 10 de 25 (40%) lesiones ADC+ ≤ 48 hs fueron FLAIR+ a los 30 días, lo que podría indicar que algunas lesiones se resolvieron o no se visualizaron debido a atrofia o necrosis tisular asociada. El análisis cuantitativo confirmó la progresión visual de algunas lesiones de TMB de ADC+ a FLAIR+. Las SIR FLAIR a ~1 semana fueron significativamente mayores cuando las lesiones tenían ADC+ ≤ 48 horas (p=0,002). El conocimiento de cómo el edema ce-

rebral puede evolucionar en las proximidades de los TMB de forma aguda después de una lesión puede facilitar la identificación y el seguimiento de los pacientes con lesión cerebrovascular traumática y ayudar en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas (Lee y col., 2024).

La formación de edema cerebral es un factor clave para el daño tisular secundario después de una lesión cerebral traumática; sin embargo, el tipo de edema cerebral y el perfil temporal de la formación del edema aún no están claros. Se realizaron imágenes de agua libre, un análisis de RM difusión basado en un modelo bittensor, para caracterizar la formación de **edema cerebral vasogénico (VBE) y edema citotóxico (CBE)** hasta 7 días después de una TBI experimental. Se sometieron ratones macho C57/Bl6 a impacto cortical controlado (CCI) o cirugía simulada y se investigaron mediante RM 4 hs, 1, 2, 3, 5 y 7 días después (n=8/grupo). Se determinó la difusividad media (DM) y el agua libre (FW) en la contusión, el área pericontusional y el tejido cerebral ipsi y contralateral. El agua libre (es decir, no restringida) se interpretó como VBE, y el agua restringida, como CBE. Para verificar los resultados, se investigó la formación de VBE mediante microscopía de 2 fotones (2-PM) *in vivo* 48 hs después de la cirugía. Se halló que los valores de MD y FW disminuyeron durante 48 hs dentro de la contusión, lo que indica la aparición de CBE. En el tejido pericontusional, los índices MD y FW aumentaron en todos los momentos, lo que sugiere la formación de VBE. Esto fue consistente con nuestros resultados obtenidos a las 2:00 p.m. En conjunto, la formación de **CBE** ocurre durante 48 hs después del trauma y se limita a la contusión, mientras que la **VBE** se forma en el tejido pericontusional hasta 7 días después. Nuestros resultados indican que la RM con agua libre puede representar una herramienta prometedora para investigar el **edema cerebral vasogénico (VBE) y citotóxico (CBE)** en el laboratorio y en pacientes (Hu y col., 2024).

La detección precoz y la clasificación patológica del edema cerebral son muy importantes para el tratamiento sintomático. El sistema de imágenes ópticas duales (DOIS) consta de imágenes de señales ópticas intrínsecas (IOSI) e imágenes de contraste moteado con láser (LSCI), que pueden adquirir parámetros hemodinámicos cerebrales de ratones en tiempo real, incluidos los cambios en la concentración de hemoglobina oxigenada, concentración de desoxihemoglobina (ΔCHbR) y flujo sanguíneo cerebral relativo (rCBF) dentro del campo de visión. Se propuso ΔCHbR y rCBF para clasificar el **edema vasogénico (VE)** y **el edema citotóxico (CE).** Los valores de la suma de la pendiente en el grupo VE y CE siguen siendo estadísticamente diferentes y los resultados de la clasificación proporcionan una mayor precisión de más del 93% para la detección temprana del edema cerebral. En conclusión, se revelaron las diferencias de los parámetros hemodinámicos entre **edema vasogénico** y **edema citotóxico** en la etapa temprana y el método ayuda en la clasificación del edema cerebral temprano (Zhang y col., 2024).

23.4 Síndromes de herniación cerebral.

La hernia cerebral es el desplazamiento del parénquima cerebral, a través de una incisura o un gran agujero. Puede ser uni o bilateral. Tiene una topografía particular.

- **Herniación uncal:** más frecuente en lesiones temporales. El uncus del lóbulo temporal se hernia a través de la hendidura tentorial y puede comprimir el III par craneal, produciendo midriasis ipsilateral como signo más precoz, y el mesencéfalo, con hemiplejía contralateral y disminución progresiva del nivel de consciencia. A veces se produce una midriasis contralateral o una hemiplejía ipsilateral, es lo que se llama fenómeno de Kernohan, producido por compresión del mesencéfalo contralateral y es un signo de falsa localización.

- **Herniación subfalcial o subfalcina:** desplazamiento del parénquima cerebral por debajo de la hoz del cerebro (falx). Puede comprimir la arteria cerebral anterior. Puede ser un aviso previo a una herniación transtentorial.

- **Herniación central, transtentorial o tentorial:** se produce un desplazamiento hacia abajo de los hemisferios cerebrales y ganglios basales, comprimiendo sucesivamente: diencéfalo, mesencéfalo, protuberancia y bulbo. Puede aparecer midriasis bilateral arreactiva y muerte.

- **Herniación transtentorial inversa:** estructuras de la fosa posterior se hernian hacia arriba a través de la hendidura tentorial.

- **Herniación cerebeloamigdalar:** las amígdalas cerebelosas se hernian a través del foramen magno, produciendo compresión bulbar y ocasionando rápidamente la muerte.

Antes de realizar una punción lumbar, se debe descartar mediante una TC cerebral que el paciente no tiene una causa que provoque una elevación de la presión dentro del cráneo y genere un gradiente entre el cráneo y la región lumbar.

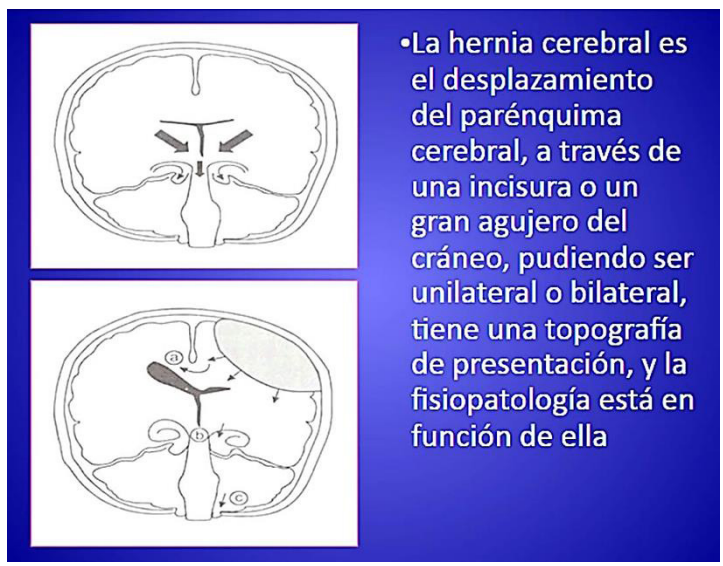


Fig. 23.26 Hernia cerebral (slideplayer).

Herniación cerebelotonsilar.

- Coma de instalación súbita.

- Paro cardiorespiratorio.

- Pupilas pontinas.

- Posturas extensoras.

Fig. 23.27 Herniación cerebelotonsilar: clínica (slideplayer).

Hernia transtentorial:

Presenta desplazamiento hacia debajo de los hemisferios y ganglios basales, comprimiendo el mesencéfalo.

Produce: trastorno de la conciencia, midriasis, alteraciones de la respuesta a la luz por compresión del III par, compromiso motor ipsilateral, trastornos visuales, compresión de la cintilla óptica o de la arteria cerebral posterior.

Hay alteración del reflejo vestíbulo-ocular y de las funciones vitales y autonómicas.

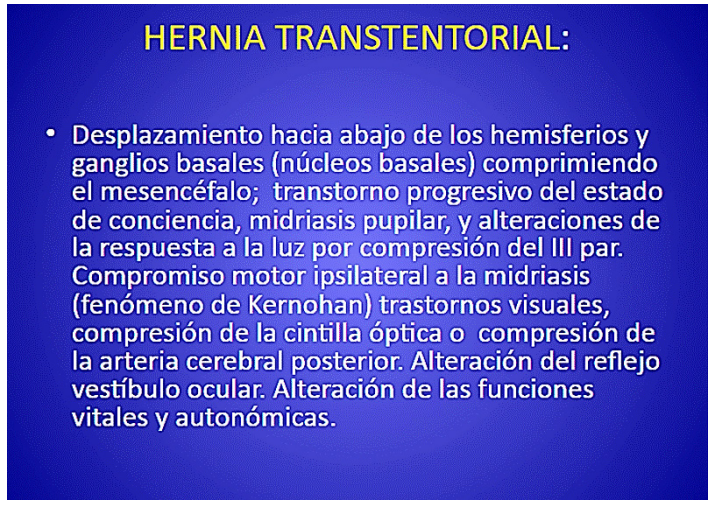


Fig. 23.28 Hernia transtentorial (slideplayer).

Diagnóstico.

El diagnóstico de certeza se establece mediante la medición de la HTIC. Las pruebas de neuroimagen son útiles para el diagnóstico etiológico.

Tratamiento.

Tratar el problema primario responsable de la HTIC.

Medidas de primer nivel:

- Elevación de la cabeza 30°.
- Sedación y relajación.
- Drenaje ventricular externo.
- Manitol al 20%.
- Suero hipertónico.
- Hiperventilación.

Medidas de segundo nivel:

- Craniectomía descompresiva.
- Coma barbitúrico.
- Hipotermia.

La hernia cerebral es el movimiento del parénquima cerebral de un compartimento craneal a otro. Los compartimentos craneales clave incluyen los compartimentos supratentoriales izquierdo y derecho y la fosa posterior, que es infratentorial. La tienda del cerebelo es un pliegue rígido de la duramadre que divide el contenido craneal en una región supratentorial e infratentorial. La región infratentorial contiene el cerebelo y el tronco del encéfalo, mientras que el compartimento supratentorial contiene los hemisferios cerebrales. Este se divide a su vez en derecho e izquierdo por la hoz del cerebro, que también es un pliegue de duramadre que corre dentro de la fisura longitudinal entre los dos hemisferios. La tienda del cerebelo contiene una abertura de forma ovalada llamada muesca tentorial o incisivo. El mesencéfalo pasa a través de esta abertura y se continúa con el diencéfalo. Una hernia transtentorial es cualquier hernia parenquimatosa a través de la muesca tentorial; de los cuales hay 3 tipos:

1. Hernia uncal
2. Hernia central
3. Hernia ascendente (Caballero y Rayi, 2024).

El **uncus** es una estructura en la cara medial anterior de la circunvolución parahipocampal en la región temporal medial del cerebro. La región temporal medial está dentro del compartimento supratentorial del cráneo conectado al compartimento subtentorial a través de la tienda

del cerebelo a través de la muesca tentorial. Las estructuras de la muesca tentorial incluyen el mesencéfalo, el tercer par craneal, las arterias cerebrales posteriores y las arterias cerebelosas superiores. El cerebelo ocupa la porción posterior de la incisura tentorial. La **hernia uncal** ocurre cuando el aumento de la presión intracraneal hace que porciones del cerebro fluyan de un compartimento intracraneal a otro; se trata de una emergencia neurológica potencialmente mortal e indica el fallo de todos los mecanismos adaptativos para la distensibilidad intracraneal (Decker y Pearson-Shaver, 2024).

Se reportó un caso de encefalocele posquirúrgico a través de trepanaciones de craneotomía tras la resección de un meningioma de fosa posterior. Mujer de 49 años que acudió a urgencias por cefalea. La RM mostró un meningioma de la convexidad de la fosa posterior. Se realizó una resección y se reemplazó el colgajo óseo. El paciente se recuperó sin incidentes y fue dado de alta. A los 30 días el paciente consultó refiriendo cefalea, vómitos y desequilibrio. La RM cerebral reveló una **hernia cerebelosa transcraneal** a través de los orificios de la craneotomía. Se realizó una cirugía urgente para reparar el encefalocele. Se realizó RM posquirúrgica que no mostró complicaciones. El encefalocele posquirúrgico es una complicación poco frecuente tras la resección de una lesión de fosa posterior. Para evitar esta complicación se recomienda un cierre dural y óseo exhaustivo, especialmente en cirugías de fosa posterior y en pacientes de alto riesgo (Panero Pérez y col., 2019).

La terapia hiperosmolar es la piedra angular del tratamiento médico de la presión intracraneal elevada sostenida por edema cerebral. La hipertensión intracraneal aguda y la hernia son una emergencia médica que requiere tratamiento y estabilización rápidos para prevenir una lesión cerebral secundaria o la muerte. El cloruro de sodio hipertónico IV al 23,4% es una modalidad de tratamiento eficaz que se utiliza habitualmente en este contexto. Debido a su alta osmolaridad, históricamente su uso se ha limitado principalmente a la administración por vía venosa central como infusión intermitente debido a preocupaciones sobre tromboflebitis, dolor en el lugar de la inyección y necrosis tisular o lesión con extravasación. El objetivo de este análisis fue evaluar la seguridad de la administración de NaCl al 23,4% como inyección IV rápida durante 2 a 5 minutos. Los criterios de valoración de seguridad incluyeron la incidencia de hipotensión de nueva aparición (Presión sistólica < 90 mm Hg o su disminución al menos 20 mm Hg), bradicardia (< 50 latidos por minuto) y reacciones en el lugar de la infusión documentado dentro de 1 h de la administración. Se identificaron 32 pacientes que recibieron 79 administraciones de NaCl al 23,4% a través de una vía central o vía periférica. Se observó una disminución de la presión de al menos 20 mm Hg en el 13 % de los pacientes, una presión < 90 mm Hg se produjo en el 16 % de los pacientes y se produjo bradicardia en el 3 % de los pacientes que recibieron NaCl al 23,4 %. Un paciente informó dolor en el lugar de la inyección sin tromboflebitis, celulitis o daño tisular documentados. No se informó dolor durante dos administraciones posteriores en el mismo paciente. No se documentó ninguna lesión de tejidos blandos o necrosis en ningún paciente. En comparación con los signos vitales iniciales antes de la administración de NaCl al 23,4 %, no se observaron diferencias en los signos vitales después de la administración. La administración central y periférica de NaCl al 23,4% durante 2 a 5 minutos fue bien tolerada y la incidencia de hipotensión, bradicardia o eventos adversos relacionados con el lugar de infusión fue rara (O'Brien y col., 2023).

La **hernia cerebral** se define como el movimiento del tejido cerebral de un compartimento intracraneal a otro. Hay 3 compartimentos intracraneales clave creados por dos pliegues rígidos de duramadre conocidos como hoz del cerebro y tienda de campaña. La hoz del cerebro separa

cada hemisferio del cerebro. La tienda separa la bóveda craneal en compartimentos supratentorial e infratentorial. El compartimento infratentorial también se conoce como fosa posterior. Dentro de la fosa posterior se encuentran el cerebelo y el tronco del encéfalo. Hay dos aberturas en el compartimento infratentorial: el agujero magno y la muesca tentorial. La muesca tentorial permite la comunicación entre los compartimentos infratentorial y supratentorial. El agujero magno permite el paso desde la fosa posterior hacia el canal espinal. Una *hernia amigdalina* se caracteriza por el descenso de las amígdalas cerebelosas a través del agujero magno, que comprime la médula contra la apófisis clivus/odontoides. Se describe como "coning", ya que el tejido cerebral se comprime hacia abajo a través del agujero como si se comprimiera dentro de un cono. Clínicamente, la compresión progresiva de la médula provoca el *reflejo de Cushing,* lo que eventualmente resulta en la muerte (Caballero y De Jesús, 2024).

Para optimizar los resultados neurológicos en pacientes que presentan *presión intracraneal elevada,* se deben prevenir y mitigar las agresiones cerebrales secundarias durante las intervenciones terapéuticas. Considerando la ausencia de un parámetro de monitorización definitivo, se deben comprender las diversas facetas de su fisiopatología. La monitorización multimodal, que incorpora indicadores fisiológicos de sensores de presión intracraneal, EEG y ultrasonido, se puede evaluar de manera integradora. Posteriormente, estas evaluaciones informan las estrategias quirúrgicas y de cuidados intensivos, a menudo guiadas por protocolos estructurados, como un enfoque gradual. Este paradigma integral, fundamental para la atención neurocrítica, puede mejorar significativamente el pronóstico neurológico de los pacientes (Fujiwara y Egawa, 2023).

23.5 Síndrome de hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri)

Se define como la existencia de clínica de HTIC (la cefalea es el síntoma más frecuente y el papiledema, el signo más constante), sin disminución del nivel de conciencia y sin focalidad neurológica (salvo la diplopía por afectación del VI par). En las pruebas de imagen a realizar (RM y angio-RM de fase venosa) no se evidencia causa justificable del cuadro. La punción lumbar presenta, de forma invariable, un incremento de presión de líquido cefalorraquídeo con un estudio analítico dentro de los parámetros normales, excepto ocasionalmente un descenso de las proteínas.

La ratio mujer:hombre es 8:1, la obesidad está presente hasta en el 90% de los casos y el pico de incidencia se sitúa en torno a la 3.a década de vida. Parece que tiene relación con trastornos del retorno venoso (trombosis seno trasverso), cambios hormonales (anticonceptivos, embarazo) y enfermedades sistémicas como el lupus y la sarcoidosis. También existen varios fármacos con los que se ha asociado clásicamente: vitamina A, tetraciclinas, ácido nalixídico, indometacina, litio, amiodarona, fenitoína, nitrofurantoina, ciprofloxacino, nitroglicerina...

Se trata de una enfermedad generalmente autolimitada pero recurrente, cuyo riesgo principal es la pérdida de visión por edema de papila mantenido que causa atrofia del nervio óptico. El tratamiento tiene como objetivo la prevención de déficits visuales y el control de la cefalea. Las medidas terapéuticas fundamentales en el pseudotumor cerebral son escalonadamente eliminar los factores asociados, acetazolamida, punciones lumbares evacuadoras, derivación lumboperitoneal y la descompresión del nervio óptico.

En los últimos años se está viendo que la hipertensión intracraneal benigna puede tener relación con alteraciones del retorno venoso (trombosis del seno transverso, estenosis del seno transverso) objetivadas por angio-RM en fase venosa o arteriografía. Estos pacientes pueden ser candidatos al implante de un stent en el área estenótica por medio de técnicas neurovasculares.

Diagnóstico.

- Clínica de HTIC.
- Ausencia de focalidad neurológica.
- Nivel de conciencia normal.
- Estudios de imagen normales.
- Presión de LCR elevada y análisis de líquido normal.

Tratamiento.

- Eliminar factores asociados: obesidad, fármacos, tratamiento metabolopatías.
- Descompresión nervio óptico.
- Derivación lumboperitoneal.
- Acetazolamida.

Los factores que influyen en la presión intracraneal son la sangre, el parénquima y el líquido cefalorraquídeo. La hipótesis de Monro-Kellie establece que la suma de los volúmenes de sangre, LCR y parénquima se han de mantener constantes. La hiperventilación, que implica hipocapnia, conlleva una vasoconstricción, lo que provoca que la presión intracraneal descienda. Sin embargo, puede producir también isquemia cerebral secundaria. En el tratamiento de la HTIC se debe iniciar con medidas de primer nivel: descenso del volumen de sangre, parénquima o LCR y ante el fracaso de las mismas, medidas de segundo nivel, que implican una alta tasa de complicaciones.

Referencias

- Caballero J, De Jesús O. Hernia amigdalina. En StatPearls 2024.
- Caballero J, Rayi A. Hernia transtentorial. En: StatPearls Publishing; 2024.
- Decker R, Pearson-Shaver AL. Hernia uncal. En: StatPearls, 2024.
- Fujiwara D, Egawa S. Cuidados neurointensivos: manejo de la hipertensión intracraneal y la hernia cerebral. No Shinkei Geka 1(6):1089-1103, 2023.
- Hu S et al. Caracterización de la formación de edema cerebral vasogénico y citotóxico después de una lesión cerebral traumática experimental mediante imágenes de resonancia magnética por difusión de agua libre. J Neurotrauma 41(3-4):393-406, 2024.

- Lara M et al. Uso de imágenes con tensor de difusión para evaluar el edema vasogénico en tejido pericontusional traumático. Neurosurgery (Astur: Ed. Inglesa) 32 (4): 161-169, 2021.

- Lee J et al. Progresión del edema en proximidad de microhemorragias traumáticas: evolución del edema citotóxico y vasogénico en resonancia magnética seriada. Neuroimagen 4(1):100199, 2024.

- Naredi S et al. Una terapia neuroquirúrgica neurointensiva estandarizada dirigida al edema vasogénico después de una lesión cerebral traumática grave: resultados clínicos. Medicina cuidados intensivos 24(5):446-51, 1998.

- Nehring S et al. Edema cerebral. En: StatPearls. Isla del Tesoro (FL), 2024.

- O'Brien SK et al. Seguridad y tolerabilidad de la solución salina hipertónica al 23,4% administrada durante 2 a 5 minutos para el tratamiento de la hernia cerebral y la elevación de la presión intracraneal. Cuidado del neurocrito 38(2):312-319, 2023.

- Panero Pérez I et al. Hernia cerebelosa transcraneal tras craneotomía: reporte de un caso y revisión de la literatura. Neurocirugy (Astur: Ed. Inglesa) 30(6):294-299, 2019.

- Venessa et al. Aumento de la presión intracraneal. En: StatPearls [Internet]. Isla del Tesoro (FL): StatPearls Publishing; 2024.

- Zhang Y et al. Investigación sobre la clasificación del edema cerebral en etapa temprana mediante la combinación de imágenes de señales ópticas intrínsecas e imágenes de contraste moteado con láser. J Biofotónica 17(3):e202300394, 2024.

CAPÍTULO 24

HIDROCEFALIA

24.1 Concepto (fig. 24.1).

En la hidrocefalia se presenta una acumulación excesiva de LCR intracraneal que lleva a una dilatación anormal de los ventrículos. Existe un disbalance entre la producción y la absorción.

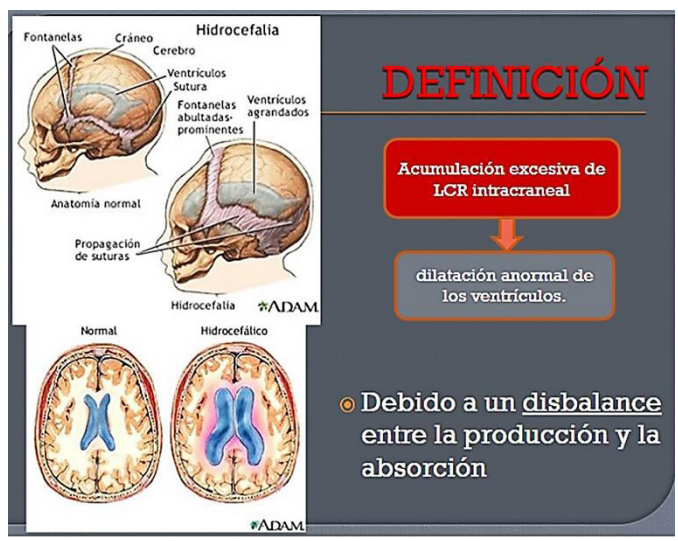


Fig. 24.1 Hidrocefalia (slideplayer).

Epidemiología (fig. 24.2).

- Incidencia (USA): 3/100.000 nacidos vivos.
- Niñez: 60% (malformaciones congénitas).
- Adultos: 40%.
- Necesidad de drenaje: 75% de los pacientes.

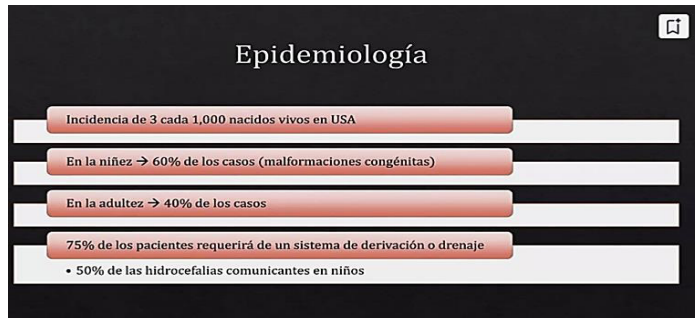


Fig. 24.2 Epidemiología (slidesahare).

Fisiología (figs. 24.3 a 24.5).

El LCR se produce en los plexos coroideos. Desde los ventrículos laterales, alcanza el tercer ventrículo a través de los agujeros de Monro, y por el acueducto de Silvio llega al IV ventrículo para salir al espacio subaracnoideo por los agujeros de Luschka y Magendie. Circula por los espacios subaracnoideos y se reabsorbe en las granulaciones aracnoideas.

Producción: 70% en plexos coroideos, 30% flujo transependimal.

Absorción: vellosidades y granulaciones subaracnoideas.

Ritmo de producción: 0.30ml/min → 400-500ml/día.

Distribución: volumen total: 150ml: ventricular: 25%; espacio subaracnoideo: 75%.

Presión: 5-15 mm Hg.

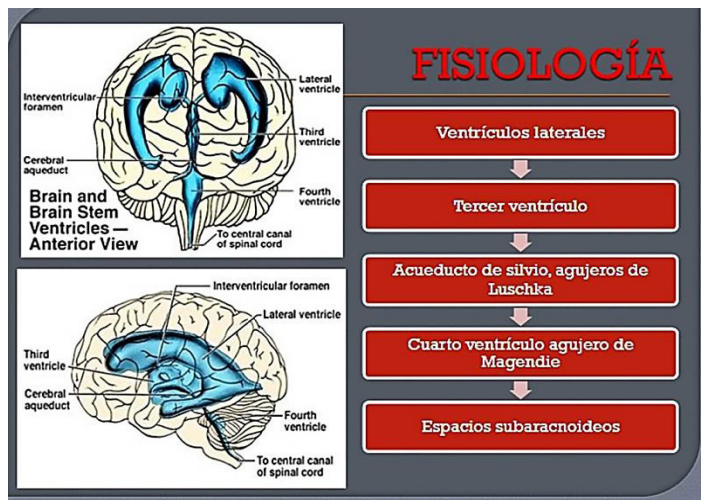


Fig. 24.3 Fisiología LCR (slideplayer).

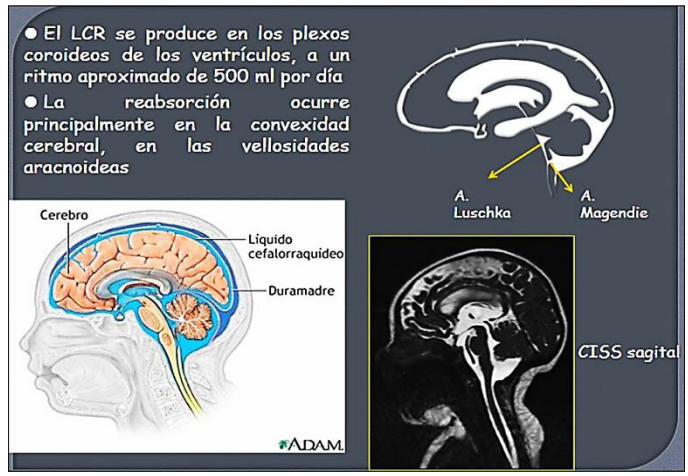


Fig. 24.4 Fisiología LCR (slideplayer).

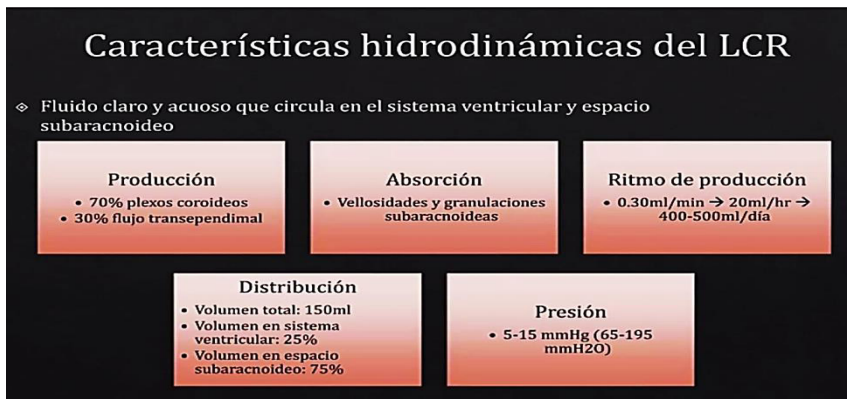


Fig. 24.5 Fisiología LCR (slidesahare).

Fisiopatología (fig. 24.6).

Mecanismos por los que se produce *hidrocefalia:*

- *Hipersecreción de LCR: muy raro. Ej.: papiloma* de plexos coroideos.

- *Aumento de la resistencia u obstrucción del flujo:* ej.: tumor o hematoma que obstruyan.

- *Alteraciones del drenaje venoso intracraneal:* se dificulta la reabsorción de LCR hacia el torrente sanguíneo. Ej.: hidrocefalia crónica del adulto.

- *Disminución de la absorción.*

Cuando aumenta el volumen del LCR se incrementa la PIC →Breve período de compensación en la absorción → Dilatación de cuernos temporales y frontales → Arqueamiento del cuerpo calloso → *Septum pellucidum* adelgazado o perforado → Herniación amigdalina por hipertensión endocraneana.

Fig. 24.6 Fisiopatología LCR (slideshare).

24.2 Clasificación (figs. 24.7-24.8).

a. Temporal: aguda, subaguda, crónica.

b. Funcional:

- **Hidrocefalia no comunicante u obstructiva:** existencia de un obstáculo a nivel del sistema ventricular (tumores, quistes, infección, sangrado, fibrosis).

- **Hidrocefalia comunicante o no obstructiva:** el LCR alcanza el espacio subaracnoideo pero tiene problemas para su reabsorción.

c. Etiológica:

- **Idiopáticas:** 40-60% de los casos. Es una hidrocefalia de pacientes de edad avanzada (> 60 años) y afecta ligeramente más a varones. La clínica es muy característica y se define por la *tríada de Hakim-Adams:* demencia (reversible), incontinencia urinaria y trastorno de la marcha, que suele ser el signo más precoz. A veces se acompaña de trastornos extrapiramidales (parkinsonismo).

- **Secundarias:** a otros trastornos neurológicos como la hemorragia subaracnoidea (lo más frecuente dentro de este grupo), traumatismos craneoencefálicos, post-meningíticas o tumores.

d. Otras: normotensiva, externa benigna del lactante, congénita, ex vacuo.

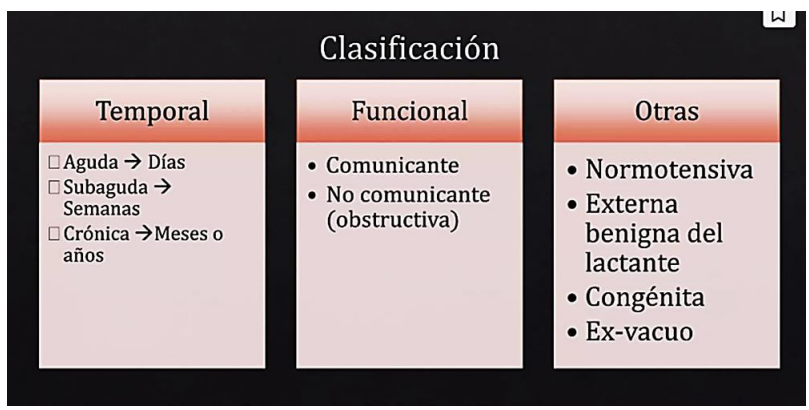


Fig. 24.7 Clasificación (slideshare).

Fig. 24.8 Clasificación (slideshare).

Etiopatogenia.

Los mecanismos por los que se produce hidrocefalia son los siguientes:

- *Hipersecreción de LCR:* ej.: papiloma de plexos coroideos (muy raro).

- *Trastornos del tránsito LCR:* ej.: tumor o hematoma que obstruyan la circulación de LCR.

- *Alteraciones del drenaje venoso intracraneal:* se dificulta la reabsorción del LCR hacia el torrente sanguíneo. Ej.: hidrocefalia crónica del adulto.

Etiología de la hidrocefalia no comunicante (fig. 24.9):

a. Congénitas.

- Estenosis del acueducto.

- Síndrome de Dandy-Walker.

- Síndrome de Arnold-Chiari.

- Aneurisma de la vena de Galeno.

- Atresia de los orificios del IV ventrículo.

b. Adquiridas.

- Estenosis adquirida del acueducto (adherencias post-infección, hemorragia).

- Tumores intraventriculares.

- Tumores parenquimatosos.

- Lesión ocupante del espacio.

Fig. 24.9 Etiología de la hidrocefalia no comunicante (slideplayer).

Etiología de la hidrocefalia comunicante (fig. 24.10):

Etiopatogenia:

- Absorción reducida: infección TBC, hemorragia subaracnoidea, traumatismos, meningitis carcinomatosa.

- Producción excesiva del LCR: papiloma de plexos coroideos.

- Mayor viscosidad del LCR: alto contenido de proteínas.

Fig. 24.10 Etiología de la hidrocefalia comunicante (slideplayer).

Clínica.

a. Hidrocefalia del recién nacido.

La causa más frecuente de hidrocefalia en recién nacidos es la estenosis congénita del acueducto de Silvio. El diagnóstico se realiza mediante medición del perímetro craneal (método más sensible) y pruebas de imagen (ecografía transfontanelar o RM). La Rx simple de cráneo puede evidenciar diástasis de suturas, y en los casos crónicos, marcadas impresiones digitiformes y agrandamiento, erosión o descalcificación de la silla turca.

b. Hidrocefalia del lactante.

Se manifiesta con un aumento del perímetro craneal (macrocefalia), dilatación de las venas epicraneales, abombamiento de fontanelas, signo de Macewen (sonido típico a la percusión del cráneo sobre las zonas de dilatación ventricular) y transiluminación positiva de la cabeza. Son frecuentes el llanto y la irritabilidad. En la exploración puede evidenciarse, en casos avanzados, ojos en "sol poniente" y alteraciones del ritmo respiratorio.

c. Hidrocefalia en niños mayores y adultos.

- **Aguda:** clínica de HTIC de rápida instauración, cefalea, náuseas y vómitos, edema de papila, paresia del VI par y/o trastornos de la marcha. Puede desencadenar una disminución rápida del nivel de conciencia hasta llegar a coma y producir la muerte. La dilatación aguda del tercer ventrículo, generalmente secundaria a tumores de la región pineal, puede producir el síndrome de Parinaud.

- **Crónica:** forma insidiosa de HTIC, con edema de papila y a veces atrofia óptica. En enfermos muy crónicos, es posible la aparición de alteraciones de la marcha, paraparesia espástica, dismetría en miembros superiores y alteraciones endocrinas por distorsión de la hipófisis o de las proyecciones hipotalámicas por un tercer ventrículo dilatado.

Cuadro clínico en RN (fig. 24.11): macrocefalia, fontanela amplia y tensa, suturas craneanas separadas, ingurgitación venosa pericraneana, ojos en sol naciente, vómitos, estrabismo, nistagmo, irritabilidad.

Fig. 24.11 Cuadro clínico en RN (slideplayer).

Cuadro clínico en adultos (fig. 24.12).

Síntomas:

Cefalea, dolor cervical o de nuca, vómitos matutinos, visión borrosa, diplopía, somnolencia, incontinencia, náuseas.

Signos:

Papiledema, imposibilidad de mirar hacia arriba, signo de Macewen, marcha inestable, aumento del perímetro cefálico, parálisis de VI par, espasticidad de miembros pélvicos.

Fig. 24.12 Cuadro clínico en adultos (slideplayer).

24.4 Síndrome de Dandy-Walker (fig. 24.13).

- No apertura de los agujeros de Luschke- Magendie.

- Tríada: hidrocefalia, ausencia de vermis cerebeloso y quiste de la fosa posterior en comunicación con el IV ventrículo.

Fig. 24.13 Síndrome de Dandy- Walker (slideplayer).

24.5 Síndrome de Arnold-Chiari (fig. 24.14).

Presenta descenso parcial o total del cerebelo en el agujero occipital comprimiendo el tronco encefálico. Puede acompañarse o no de un aumento del LCR (hidrocefalia).

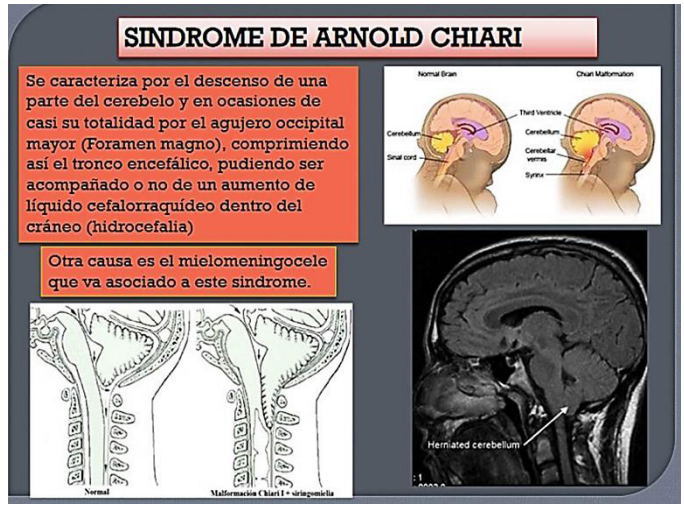


Fig. 24.14 Síndrome de Arnold-Chiari (slideplayer).

24.6 Síndrome de Parinaud (fig. 24.15).

- Limitación de la mirada hacia arriba.
- Más frecuente por tumores de la región pineal.
- Puede producir dilatación del acueducto de Silvio.

Fig. 24.15 Síndrome de Parinaud (slideplayer).

Diagnóstico (fig. 24.16).

- *Clínica:* perímetro craneal, fontamelas, papiledema.

- *TC-RM-ecografía.*

- *Monitorización permanente de la presión intracraneal:* puede observarse un aumento de la presión y/o la existencia de ondas patológicas de hipertensión intracraneal.

- *Test de infusión:* se introduce suero en el espacio intratecal mediante una punción lumbar a una velocidad determinada y se registra la presión en el espacio subaracnoideo durante un tiempo; con los datos obtenidos, se valora la resistencia a la salida de LCR, que en el caso de la hidrocefalia crónica, se va a encontrar aumentada.

- *Punción lumbar evacuadora (tap test):* para comprobar si existe mejoría clínica significativa tras la extracción de LCR.

Fig. 24.16 Diagnóstico (slideplayer).

Fig. 24.17 Neuroimágenes (slideplayer).

Tratamiento (figs. 24.18 a 24.23).

Técnicas quirúrgicas**:**

- **Drenaje ventricular externo:** solución temporal para hidrocefalias agudas en las que se prevea que, tras el tratamiento correcto de la causa, no va a ser necesaria una derivación permanente de LCR, o en los casos en los que no se puede implantar un drenaje definitivo por infección. Resulta útil en el caso de las hemorragias intraventriculares y meningitis.

- **Derivaciones (shunt o válvulas):** son dispositivos que derivan de forma permanente el LCR desde los ventrículos cerebrales a otras cavidades del organismo. La más empleada es la ventriculoperitoneal, pero también pueden implantarse ventriculoatriales o ventriculopleurales.

- **Ventriculostomía premamilar endoscópica:** se crea una comunicación directa entre el tercer ventrículo y el espacio subaracnoideo. Actualmente, se considera la técnica de elección para el tratamiento de la estenosis del acueducto de Silvio.

Tratamiento de elección: derivación de LCR (ej.: ventriculoperitoneal).

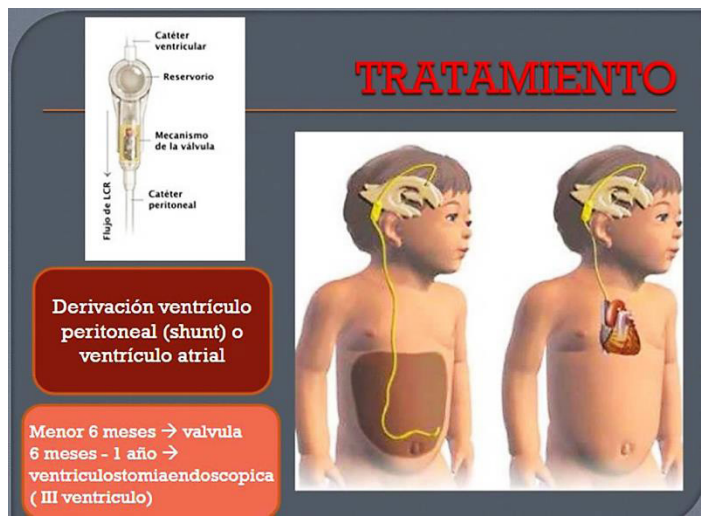


Fig. 24.18 Tratamiento (slideplayer).

Fig. 24.19 Tratamiento médico (slideshare).

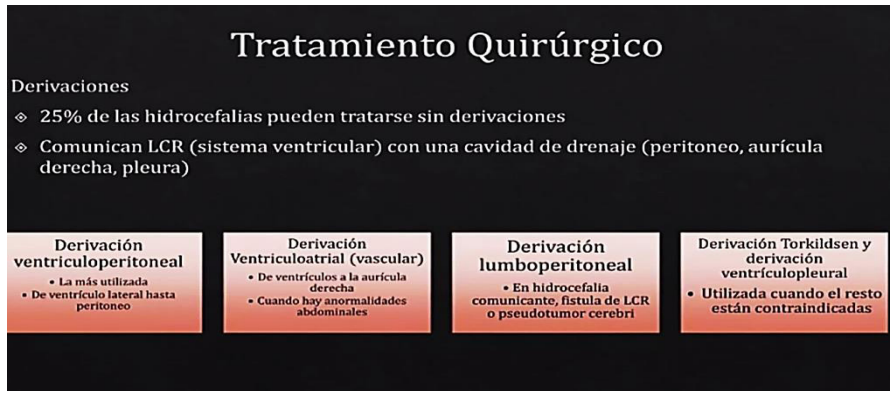


Fig. 24.20 Tratamiento quirúrgico (slideshare).

Fig. 24.21 Alternativas de las derivaciones (slideshare).

Fig. 24.22 Derivación lumboperitoneal (slideplayer).

Se estudiaron todos los niños con **hidrocefalia** nacidos en el CAISM desde 1987 hasta 1998. Se excluyeron aquellos niños que presentaban hidrocefalia por defectos del tubo neural. Se identificaron 111 bebés con hidrocefalia (3,16/1.000 nacimientos). La incidencia anual muestra una tendencia creciente significativa de los casos de hidrocefalia (p=0,001). Después de clasificar la hidrocefalia en 4 subgrupos: hidrocefalia aislada, hidrocefalia asociada con infección congénita, hidrocefalia sindrómica e hidrocefalia asociada con defectos múltiples, sólo los casos aislados de hidrocefalia muestran una tendencia creciente significativa (p=0,001). El diagnóstico prenatal ecográfico se realizó en la mayoría de los casos de hidrocefalia (85%). Se sugiere que la tendencia creciente de hidrocefalia podría estar relacionada con el diagnóstico prenatal por ecografía (Cavalcanti y Salomão, 2003).

La **hidrocefalia o ventriculomegalia congénita** es un trastorno que ahora se puede diagnosticar en el útero con ecografía, esto da la posibilidad de poder dar un tratamiento lo más temprano posible. Se revisaron las manifestaciones clínicas, el diagnóstico, el tratamiento frecuente y las causas de la hidrocefalia congénita, siendo la primera agenesia del acueducto de Silvio, seguida de las malformaciones de Arnold-Chiari con mielomeningocele. En la mayoría de los casos la derivación peritoneo-ventrículo es el mejor tratamiento quirúrgico y actualmente el tratamiento con ventriculostomía del tercer ventrículo por endoscopia aparentemente tiene menos complicaciones y en varios casos es el tratamiento definitivo. La evolución del diagnóstico con el apoyo de terapias específicas es efectiva y el tratamiento precoz es bueno, por supuesto teniendo en cuenta la etiología (Malagón Valdez, 2003).

La **hidrocefalia normotensiva, o hidrocefalia crónica del adulto,** es una entidad relativamente desconocida. Clásicamente, esta enfermedad se caracteriza por demencia progresiva, alteraciones de la marcha e incontinencia urinaria. A pesar de un aumento en la prevalencia de este tipo de demencia debido a la mayor esperanza de vida, su diagnóstico y tratamiento siguen siendo controvertidos. Estudios recientes han informado que el porcentaje de pacientes que muestran mejoría clínica después de la derivación es todavía bajo y que la tasa de complicaciones es muy alta. Sin embargo, la experiencia indica indica que el porcentaje de mejoría tras la derivación puede ser superior al 80% y la tasa de complicaciones puede ser baja si se aplica un protocolo diagnóstico estricto y se selecciona la válvula más adecuada, en función de la hidrodinámica (Poca y col., 2001).

Referencias

- Cavalcanti D, Salomão MA. Incidencia de hidrocefalia congénita y papel del diagnóstico prenatal. J Pediatr (Rio J) 79(2):135-40, 2003.
- Malagón Valdez J. Hidrocefalia congénita. Rev Neurol 42 Suplemento 3:S39-44, 2006.
- Poca MA et al. Actualización sobre diagnóstico y tratamiento de la hidrocefalia normotensa (hidrocefalia crónica del adulto). Neurology 16(8):353-69, 2001.

CAPÍTULO 25

PATOLOGÍA RAQUIMEDULAR

25.1 Anomalías cérvico-cefálicas:

25.1.1 Síndrome de Arnold- Chiari (figs. 25.1-25.2).

El síndrome de Arnold-Chiari es una frecuente malformación de la unión cérvico-cefálica, que consiste en la alteración anatómica de la base del cráneo, en la que se produce herniación del cerebelo y del tronco del encéfalo a través del foramen magnum hasta el canal cervical.

Etiología: se han detectado alteraciones en los cromosomas 9 y 15.

Tipo I: desplazamiento caudal de las amígdalas cerebelosas, asociado a meningocele. Suele diagnosticarse en la adultez. El Chiari I comprende 3 procesos:

- Compresión de la médula espinal superior.

- Compresión del cerebelo.

- Bloqueo del flujo normal del LCR a través del *foramen magnum.*

Tipo II: desplazamiento caudal de las amígdalas, puente, cuarto ventrículo y tronco encefálico. Aparece en niños. El Chiari II presenta hidrocefalia y afectación de los pares craneanos por compresión.

Tipo III: desplazamiento de todo el cerebelo dentro de un meningocele.

Tipo IV: agenesia del cerebelo.

Los tipos III y IV son incompatibles con la vida.

Fig. 25.1 Arnold-Chiari: tipos I y II (slideshare).

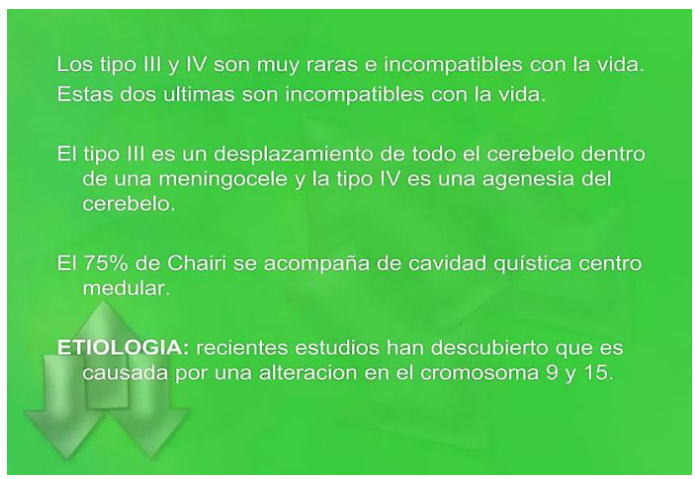


Fig. 25.2 Arnold-Chiari: tipos III y IV (slideshare).

Clínica.

- Cefalea.
- Cervicalgia.
- Problemas de audición o de equilibrio.
- Debilidad o insensibilidad muscular.
- Mareos.
- Dificultad para tragar o para hablar.
- Vómitos.
- Zumbido en los oídos (tinnitus o acúfeno).
- Escoliosis.
- Insomnio.
- Depresión.
- Problemas de coordinación de las manos y de habilidad motriz fina.

Diagnóstico.

- TC.

- RM.

Tratamiento (fig. 25.3).

- En pacientes con signos leves y sin siringomielia se medica con analgésicos, relajantes musculares, cuello ortopédico.

- En casos graves: craniectomía suboccipital, descompresión quirúrgica.

La **siringomielia y el síndrome de Chiari** se clasifican como enfermedades raras y se diagnostican mediante RM. Se recogieron los primeros datos epidemiológicos italianos (prevalencia, incidencia) en un Registro Interregional de Enfermedades Raras de Piamonte y Valle de Aosta. Las perspectivas futuras incluyen la adopción de estas Recomendaciones a nivel nacional para estandarizar el acceso al proceso de diagnóstico y atención y promover ensayos clínicos multicéntricos. Se estudiaron 436 pacientes, 292 mujeres, que cumplieron con los criterios diagnósticos. La prevalencia de siringomielia se estimó en 4,84:100 000; La prevalencia de Chiari fue de 7,74:100.000; la incidencia fue de 0,82:100.000 y 3,08:100.000 respectivamente. Se informaron datos demográficos, parámetros neurorradiológicos y etiología. Finalmente se analizaron síntomas y signos, historia familiar y natural (Ciaramitaro y col., 2020).

La **malformación de Chiari tipo 1 (CM1)** es una afección rara para la que aún falta una clasificación y un tratamiento acordados. El objetivo de este estudio es lograr un consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de CM1 en niños. Se tuvo un acuerdo durante la Conferencia de Consenso de Chiari de 2019 (Milán, Italia), para su definición, clasificación, planificación, cirugía de la siringomielia aislada. El documento de consenso consta de 58 declaraciones (24 sobre diagnóstico, 34 sobre tratamiento), que sirven a médicos e investigadores que siguen a niños con CM1. Existe una clara necesidad de establecer una red y un registro internacionales y promover estudios colaborativos para aumentar la base de evidencia y optimizar la atención a largo plazo de esta población de pacientes (Massimi y co., 2022).

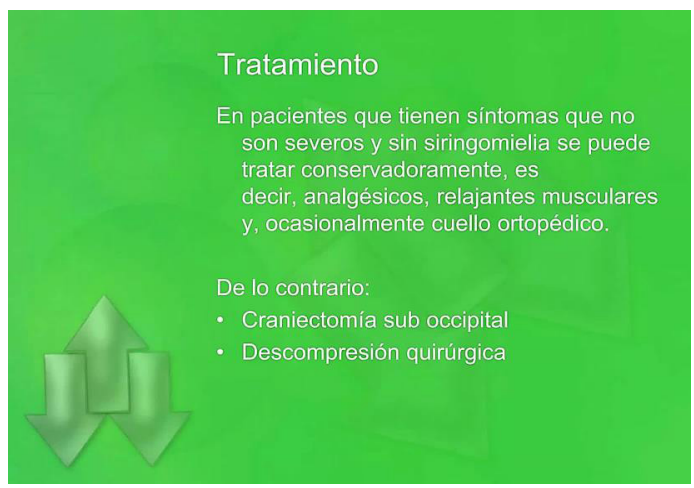


Fig. 25.3 Tratamiento (slideshare).

25.1.2 Siringomielia (figs. 25.4- 25.6).

Se define como la existencia de cavidades quísticas, también llamadas sirinx, en la médula espinal, que pueden comunicar o no con el canal ependimario central. Generalmente se localizan a nivel cervical o dorsal. En algunos casos se extienden rostralmente y alcanzan el bulbo raquídeo, denominándose entonces siringobulbia. Puede ser provocada por: mielitis, aracnoiditis, hematomielia, tumores intracraneales. Se asocia a Chiari, platibasia, quistes de Dandy Wlaker.

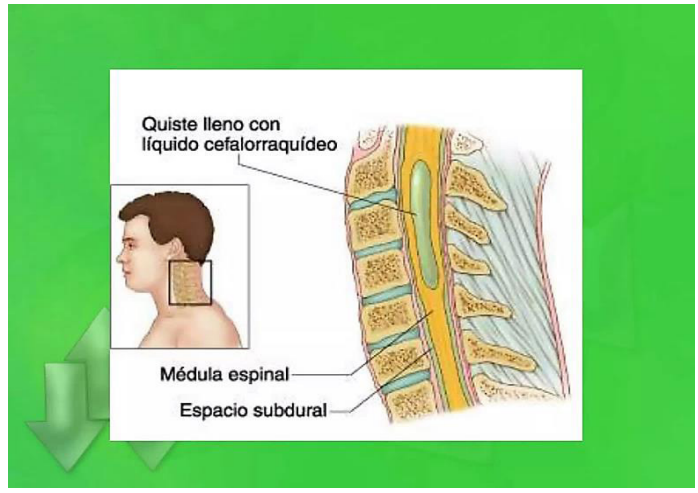


Fig. 25.4 Siringomielia (slideshare).

Epidemiología.

Incidencia: 0.84/10.000.

Más frecuente en hombres que en mujeres.

Tercera-cuarta década.

Clasificación.

- Congénita: asociada a disrrafia espinal, malformación de Chiari.
- Adquirida: postraumática, secundaria a hemorragia intramedular.
- Idiopática.
- Comunicante.
- No comunicante.

Fig. 25.5 Clasificación (slideshare).

Clínica.

- Disociación sensitiva: termoanalgesia, analgesia.

- Atrofia muscular en la parte inferior del cuello y hombros.

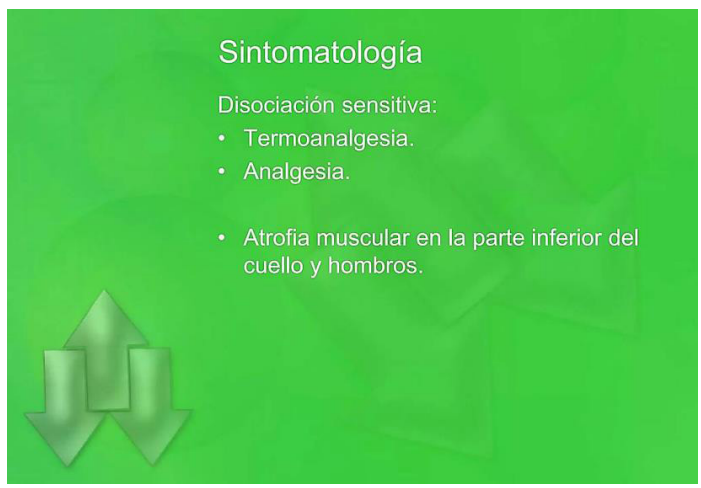


Fig. 25.6 Clínica (slideshare).

Tratamiento.

Quirúrgico (cordectomía, mielopexia).

Mucho se ha publicado sobre la **siringomielia** *relacionada con la malformación de Chiari.* En cambio, se sabe poco sobre la afección cuando no está asociada a esta malformación, pero esta presentación de siringomielia constituye una entidad diferente y por tanto requiere un manejo específico. La *siringomielia no relacionada con la malformación de Chiari* es una entidad distinta que debe entenderse bien para garantizar un diagnóstico, seguimiento y tratamiento correctos.

Cuando se sospecha la enfermedad se debe realizar un estudio exhaustivo para identificar su etiología. El tratamiento debe tener como objetivo eliminar la causa de la enfermedad. El tratamiento sintomático debe seguir siendo una opción de segunda línea (Giner y col., 2019).

La **siringomielia postraumática** es un fenómeno bien informado que generalmente ocurre en el curso a largo plazo de los pacientes después de una lesión de la médula espinal. Se han descrito diferentes procedimientos quirúrgicos: la *cordectomía espinal* suele ser una técnica de última opción, pero podría ser una excelente opción en pacientes con lesiones graves de la médula espinal. Se presenta un paciente joven con lesión medular completa tras traumatismo de columna, que desarrolló siringomielia postraumática con deterioro motor progresivo 12 años después de la fijación. Realizamos una técnica quirúrgica novedosa **(mielopexia)** con excelente resolución de la siringomielia, evitando las implicaciones negativas de la sección completa del cordón (Casado Pellejero y col, 2020).

Los pacientes con *craneosinostosis* multisutural o única, frecuentemente padecen **malformación de Chiari y siringomielia.** El manejo quirúrgico de la siringomielia en estos pacientes es controvertido. Se reporta el caso de una niña de 3 años remitida con craneosinostosis compleja que no había sido corregida quirúrgicamente. Se encontraba asintomática a pesar de que la RM craneal mostró una *malformación de Chiari* y un año después desarrolló una *siringomielia cérvico-dorso-lumbar.* Se sometió a una *craniectomía descompresiva suboccipital* pero posteriormente sufrió un empeoramiento de la siringomielia. El monitoreo de la presión intracraneal resultó patológico por lo que se decidió realizar *craneotomía frontoparietotemporal bilateral descompresiva y remodelación de la bóveda craneal,* logrando reducción significativa de la siringomielia.

Al revisar la literatura, se observa que actualmente no existe consenso sobre el tratamiento de la siringomielia en pacientes con craneosinostosis y malformación de Chiari. Algunos autores recomiendan la descompresión quirúrgica simultánea de la bóveda craneal y suboccipital, otros solo la descompresión de la bóveda craneal y otros el aumento de la fosa posterior con distractores. En los casos en los que se realizó primero la descompresión suboccipital, la siringomielia no mejoró ni se estabilizó. Concluimos que el tratamiento más eficaz para pacientes con siringomielia y craneosinostosis es la *remodelación descompresiva de la bóveda craneal,* ya que la principal causa de la siringomielia es el aumento de la presión intracraneal y la falta de distensibilidad del cráneo (Aransay-García y Villarejo-Ortega, 2016).

25.1.2 Luxación atloaxoidea.

Se debe a alteraciones del ligamento transverso que fija el atlas a la odontoides. Su origen puede ser congénito, aunque con mayor frecuencia es secundario a traumatismos o se presenta en el contexto de enfermedades como la artritis reumatoide (la más habitual), síndrome de Down o enfermedad de Morquio.

Tipos.

- **Rotatoria:** se ve en niños que sufren caídas o traumatismos cervicales menores.

- **Anterior:** pronóstico más desfavorable.

- **Posterior:** infrecuente. Secundaria a erosión de la apófisis odontoides. Inestable.

Clínica.

- Dolor suboccipital.

- Cefalea.

- Torticolis.

- Afectación de las arterias vertebrales: puede provocar infarto troncoencefálico o cerebeloso.

Diagnóstico.

- *Clínica.*

- *Rx:* puede detectarse una distancia entre la odontoides y el arco anterior de C1 mayor de 5 mm en niños o mayor de 3 mm en adultos.

- *Patognomónico:* casos graves: proyección frontal de C2 y proyección oblicua de C1. Casos menos graves: la masa de C1 está desplazada hacia adelante. La apófisis espinosa de C2 está inclinada hacia una dirección y rotada hacia la otra.

- *TC:* rotación de C1.

- *RM:* evalúa la competencia del ligamento transverso.

Tratamiento.

- Pacientes asintomáticos con pequeñas luxaciones: se tratan con collares cervicales y controles clínico-radiológicos. Tipo I: collar blando; tipo II: collar Filadelfia; tipos III o IV: corset en halo (inmovilización de 6-8 semanas)

- Luxación importante (> 8 mm): cirugía (fijación cervical posterior C1-C2 u occipitocervical). En casos con luxaciones irreductibles o compresión medular por el pannus inflamatorio, puede estar indicada la odontoidectomía transoral.

- Tracción.

- Artrodesis quirúrgica. Luxación irreductible.

25.1.3 Impresión basilar.

Es la malformación más frecuente de la charnela occipitocervical y la segunda anomalía cervical asociada a la artritis reumatoide. La base craneal aparece descendida respecto al límite superior de la odontoides. Se recomienda tracción. Si mejora, se realizará una artrodesis occipitocervical. Si no mejora, se procederá a la extirpación de la odontoides.

La invaginación basilar secundaria o **impresión basilar** es una anomalía en la unión craneovertebral donde la apófisis odontoides prolapsa hacia el agujero magno con el riesgo de comprimir las estructuras adyacentes y obstruir el flujo adecuado del LCR. La incidencia es inferior al 1% en la población general y se presenta principalmente en las tres primeras décadas de la vida

cuando se asocia a malformaciones del neuroeje. En la edad avanzada las principales etiologías son las enfermedades que alteran la densidad mineral ósea. El curso clínico suele ser progresivo y los síntomas más frecuentes son astenia, dolor cervical y restricción de movimientos, pero también disfonía, disnea y disfagia. Es una enfermedad progresiva que, si no se trata, puede provocar daños neurológicos graves y la muerte. Presentamos el caso de una mujer de 79 años con osteoporosis y disfagia progresiva que llevó a desnutrición severa, lo que condicionó la decisión de no intervenir por el alto riesgo perioperatorio (Ruiz Hernández y González Arnáiz, 2024).

25.1.4 Platibasia.

Supone una apertura anómala del "ángulo basal del cráneo" (mayor de 1450), con el consiguiente aplanamiento de la base craneal. Se debe a un trastorno en la osificación encondral del hueso craneal.

25.1.5 Síndrome de Klippel-Feil.

Trastorno en el desarrollo óseo con fusión congénita de dos o más vértebras cervicales, que se debe a un fallo en la segmentación normal de los somitas cervicales.

Clínica (fig. 25.7).

Tríada:

- Cuello corto.
- Implantación baja del pelo de la nuca.
- Rigidez del cuello.

Existe un defecto en el desarrollo embrionario: los cuerpos vertebrales de la columna cervical no se separan y permanecen fusionados.

Tipo I: fusión de las espinas cervicales con algunas vértebras incorporadas en un solo bloque (herencia autosómica recesiva).

Tipo II: fusión cervical con falla en la segmentación de 1 ó 2 vértebras. Suele incluir fusión occipitoatlantoidea. Fusión de C2/C3: autosómica dominante y fusión de C5/C6: autosómica recesiva.

Tipo III: se agregan problemas de segmentación en la columna dorsal baja y en la columna lumbar (herencia autosómica recesiva).

Fig. 25.7 Síndrome de **Klippel Feil: tipos** (slideshare).

Tratamiento.

- Artrodesis de vértebras móviles: casos leves.

- Método Bolona: aumenta la longitud aparente del cuello extirpando las primeras costillas. Se hace resección de los cuatro arcos costales para dar la impresión de un cuello más corto. La intervención se realiza en dos tiempos. Primero un grupo de costillas y luego otro.

El **síndrome de Klippel-Feil** es una causa excepcional de cervicalgia. Pertenece al grupo de las llamadas malformaciones de la enfermedad congénita cráneo-cervical de sujeción. Es una entidad patológica compleja caracterizada por la fusión de dos o más vértebras y también puede estar asociada con otros trastornos óseos y viscerales. La tríada clínica característica consiste en *cuello corto, implantación debajo del pelo en la región occipital y limitación de la movilidad cervical.* Sin embargo, este cuadro clínico está presente en menos del 50% de estos pacientes (Palacios Martinez y col., 2013).

El **síndrome de Klippel-Feil** se caracteriza por una fusión vertebral congénita que se cree que es el resultado de una segmentación defectuosa a lo largo del eje en desarrollo del embrión. Los hallazgos fenotípicos de la tríada alternativa se presentan en < 50% de los pacientes. Con frecuencia se encuentran anomalías musculoesqueléticas y sistémicas congénitas. Estos incluyen, entre otros, elevación de la escápula, escoliosis y anomalías renales y cardíacas. Aquí se presentan las imágenes tridimensionales obtenidas por TC de un niño de 9 años con fusión múltiple de las vértebras cervicales (Austrich Senosian y col., 2001).

25.2 Cervicobraquialgia.

Describe un dolor cervical irradiado al miembro superior. A nivel cervical, las hernias discales se desarrollan preferentemente en los espacios C5-C6 y C6-C7 (hernia cervical más frecuente) y suelen ser de afectación foraminal. En la exploración de la cervicobraquialgia se describe el *signo de Spurling* (el examinador hace presión sobre el vértex craneal con la cabeza extendida y rotada hacia el lado sintomático; es positivo si se desencadena el dolor). La abducción del hombro (llevando las manos sobre la cabeza) suele aliviar el dolor radicular. El crónico cuando dura

más de 12 semanas. El paciente inmoviliza involuntariamente la zona y esto provoca contractura muscular que lleva a la atrofia muscular y aumenta la inestabilidad.

Tipos:

- **Cervicobraquialgia mecánica:** empeora con la movilización y mejora con el reposo. Es la causa más frecuente de contracturas.

- **Cervicobraquialgia inflamatoria:** menos frecuente. Causas: inflamatorias y neoplásicas.

Tratamiento.

- *Médico:* analgésicos, antiinflamatorios y relajantes musculares (95% de los pacientes). No es necesario realizar neuroimágenes.

- *Cirugía de la hernia discal cervical:* se reserva para los casos con dolor rebelde al tratamiento médico, mielopatía cervical (clínica de segunda motoneurona en el segmento afecto y primera en los segmentos inferiores, típicamente hiperreflexia o Babinsky o afectación radicular importante que implica un déficit motor.

- *Discectomía anterior con injerto inter-omático óseo o metálico* (técnicas de Cloward y de Smith-Robinson).

- *Corporectomía con injerto y placa cervical anterior, la laminoplastia o la laminectomía posterior:* si existen signos de mielopatía cervical, en relación con espondilosis cervical o con uno o varios discos herniados.

25.3 Espondilosis cervical (fig. 25.8).

Existe una degeneración anatómica de la columna cervical que incluye discos y articulaciones, causando compresión de las raíces nerviosas y de la médula espinal.

Fig. 25.8 Espondilosis cervical (slideplayer).

Clínica (figs. 25.9).

- Dolor de cuello que puede extenderse a hombros y brazos.
- Cefalea de nuca.
- Rigidez de cuello.
- Pérdida de sensibilidad o sensaciones anormales en brazos y piernas.
- Parestesias en el vértice craneal.
- Acufenos, hipacusia.
- Vértigo, mareos, inestabilidad en la marcha.
- Se relaciona con problemas psíquicos, vasculares, anatómicos.

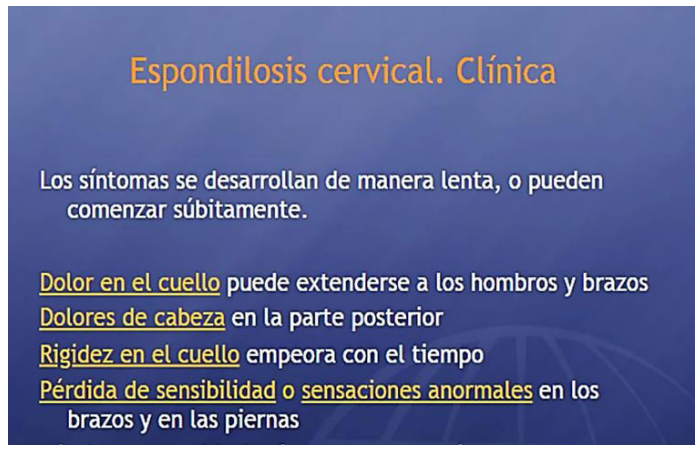


Fig. 25.9 Espondilosis cervical: clínica (slideplayer).

25.4 Síndrome cervicocefálico: síndrome de Barré-Lieou.

Presenta:

- Dolor cervical de evolución crónica

- Se extiende a la región occipital.

- Síntomas de naturaleza imprecisa.

- Aparece a cualquier edad, más frecuente entre 30-50 años.

Diagnóstico.

- Clínica.

- Analítica.

- Diagnóstico por imágenes.

- Neurofisiología.

Tratamiento.

- Analgésicos, relajantes, antiinflamatorios.

- Evitar deformidades.

- Mejorar los arcos de los movimientos articulares.

- Aumentar la fuerza muscular.

- Educación postural.

25.5 Lumbalgia (fig. 25.10).

Lumbalgia: dolor entre L1 y L5. Es la causa más frecuente de incapacidad en pacientes mayores de 45 años. El dolor con tensión muscular se localiza entre el borde inferior de la última costilla y por encima de los pliegues glúteos inferiores.

La mayor parte de las lumbalgias corresponden a un sobreesfuerzo y son autolimitadas (lumbalgias mecánicas). En la lumbalgia se debe descartar tres procesos etiológicos: infección, tumor y traumatismo.

Fig. 25.10 Lumbalgia (slideplayer).

Clasificación (fig. 25.11).

- **Mecánicas:** el dolor empeora con los movimientos, cede en reposo.

- **No mecánicas:** el dolor aumenta con el reposo.

Fig. 25.11 Clasificación (slideplayer).

Clasificación etiológica.

- Causas traumáticas: contracturas musculares, fracturas, esguinces.

- Enfermedades inflamatorias: artritis reumatoidea, psoriasis.

- Anomalías de la columna vertebral:

a. Congénitas: espina bífida, hiperlordosis.

b. Degenerativas: espondilolistesis, hernia de disco.

c. Infecciosas: brucelosis, TBC, osteomielitis.

d. Metabólicas: osteoporosis, osteomalacia, hipertiroidismo.

e. Neoplásicas: metástasis, meningioma.

f. Hematológicas: leucemia.

g. Psicológicas: hipocondría, simulación.

Fig. 25.12 Clasificación etiológica (slideplayer).

Epidemiología.

70-80% tienen un episodio en su vida.

14%: dura más de 2 semanas.

20-30%: hernia discal.

1%: se demuestra con TAC o RM.

Factores de riesgo (fig. 25.13).

- Sobrepeso- obesidad.
- Sedentarismo.
- Carga de objetos pesados.
- Escoliosis.
- Ocupación y postura.

Fig. 25.13 Factores de riesgo (slideplayer).

Clínica (fig. 15.14).

- Dolor lumbar.

- Tensión o rigidez.

- Entre arco costal inferior y el sacro.

- Con/sin irradiación a la pierna.

90%: lumbalgia mecánica.

10%: radiculares.

2/3%: neoplasias, infecciones, fractura.

90%: evoluciona de modo espontáneo al primer mes de evolución.

Fig. 25.14 Dolor lumbar (slideplayer).

Evolución.

- **Aguda:** cuadro agudo. Dura menos de 6 semanas.

- **Subaguda:** duración de unos 3 meses.

- **Crónica:** duración mayor a 3 meses.

Pruebas especiales (figs. 25.15-25.16): Lasegue y Brundzinsky-Kernig.

Fig. 25.15 Pruebas especiales (slideplayer).

Fig. 25.16 Pruebas especiales (slideplayer).

Tratamiento.

- Proporcionar información positiva y tranquilizadora al paciente.

- No se recomienda reposo en cama.

- Solicitar a los pacientes que estén activos y que continúen con las actividades diarias normales,

incluyendo el trabajo.

- Fármacos: paracetamol, AINE, miorrelajantes (menos de 1 semana).
- Rehabilitación.
- Discectomía (HDL) ± injerto (HDC).
- Laminectomía (ECL).
- Fijación (listesis) 4 semanas.

La Guía clínica basada en evidencia para el diagnóstico y tratamiento del **dolor lumbar** de la Sociedad Norteamericana de Columna Vertebral (NASS) presenta recomendaciones basadas en evidencia para diagnosticar y tratar a pacientes adultos con dolor lumbar inespecífico. El propósito de la guía es proporcionar una herramienta educativa basada en evidencia para ayudar a los especialistas de la columna a la hora de tomar decisiones clínicas para pacientes adultos con dolor lumbar inespecífico. Se abordaron 82 preguntas clínicas. La guía clínica basada en evidencia se ha creado para ayudar a los profesionales en el diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con dolor lumbar inespecífico (Scott Kreiner y col., 2020).

El **dolor lumbar y en particular el dolor lumbar inespecífico,** que representa aproximadamente el 90% del dolor lumbar, es la principal causa de años vividos con discapacidad en todo el mundo. En los ensayos clínicos, el dolor lumbar a menudo se clasifica mal en dolor "específico" versus "no específico" y "agudo" versus "crónico". Se trta de una condición biopsicosocial multidimensional que requiere que todas las dimensiones contribuyentes sean evaluadas y priorizadas. De este modo, la evaluación de la contribución de los mecanismos del dolor nociceptivo, neuropático y nociplásico constituye la base para un tratamiento personalizado. Además, es necesario evaluar y ponderar individualmente los factores psicosociales (por ejemplo, ansiedad, catastrofismo) y contextuales (por ejemplo, situación laboral), así como las comorbilidades. El tratamiento personalizado de NSLBP requiere además elegir modalidades de tratamiento, por ejemplo, ejercicio, educación del paciente, asesoramiento cognitivo-conductual, farmacoterapia, así como adaptar el tratamiento dentro de estas modalidades, por ejemplo, la realización de intervenciones psicológicas personalizadas o programas de ejercicio. La identificación del principal mecanismo contribuyente al dolor y la integración de la visión de los pacientes sobre su condición, incluidas creencias, preferencias, preocupaciones y expectativas, son claves en el manejo clínico personalizado (Wirth y Schweinhardt, 2024).

25.6 Lumbociática. Hernia discal lumbar.

El término lumbociática se utiliza para describir el dolor lumbar irradiado hacia el miembro inferior (cara posteroexterna), sugiriendo una compresión de una raíz nerviosa. La causa más frecuente de lumbociática es la hernia discal lumbar.

El disco herniado comprime los elementos nerviosos que discurren por el canal, y puede dar lugar a una radiculopatía (por compresión de la raíz nerviosa) o una mielopatía (por compresión de la médula espinal, sólo en los niveles cervicodorsales, no en los lumbares bajos). Las raíces nerviosas abandonan el canal vertebral a través de los agujeros de conjunción.

Clasificación (fig. 25.17).

1. Lumbociática raquídea o proximal.

2. Lumbociática pelviana (irritación sacro-ilíaca).

3. Lumbociática troncular.

4. Lumbociática psicosomática o funcional.

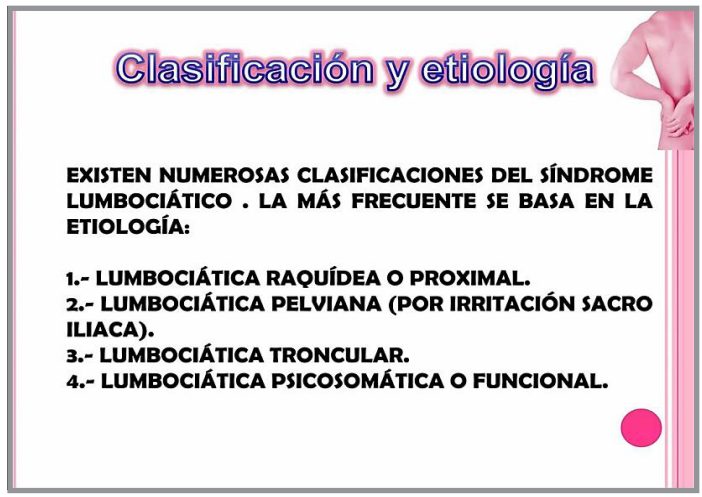


Fig. 25.17 Clasificación (slideplayer).

Clínica

Lo más característico de la hernia discal lumbar es que el dolor se irradia al miembro inferior (ciática) debido a la compresión de la raíz nerviosa. En las radiculopatías compresivas, el dolor aumenta típicamente con las maniobras de Valsalva (tos, defecación). Puede reproducirse con distintas maniobras exploratorias. La maniobra de Lasègue (también conocida como maniobra de elevación de la pierna recta) consiste en la elevación pasiva de la pierna extendida con el paciente en decúbito supino, y es positiva si aparece dolor con una angulación menor de 60 grados. La maniobra de Bragard es similar a la de Lasègue, pero además con dorsiflexión pasiva del pie. Ambas maniobras estiran fundamentalmente las raíces L5 y S1.

Diagnóstico.

- *RM:* las pruebas de imagen sólo deben solicitarse en pacientes con sospecha clínica que no responden adecuadamente a tratamiento médico durante un periodo de tiempo suficiente y sean candidatos potenciales a cirugía.

- *Electromiografía:* para valorar el nivel y el grado de la lesión radicular.

Tratamiento.

1. Reposo en la fase aguda, luego movilización precoz.

2. Analgésicos y AINES.

3. Relajantes musculares (fase aguda).

Hernia discal lumbar.

El centro blando (núcleo pulposo) del disco intervertebral es forzado a pasar a través de una parte debilitada. Se presenta con mayor frecuencia en hombres de mediana edad y edad avanzada, especialmente en aquéllos implicados en actividades vigorosas.

Etiología (fig. 25.18).

- Envejecimiento o degeneración discal.

- Envejecimiento o degeneración articular.

- Microtraumatismos.

- Extensión-flexión repetitiva del tronco.

- Sobrepeso.

- Atrofia de la musculatura paravertebral dorso-lumbar.

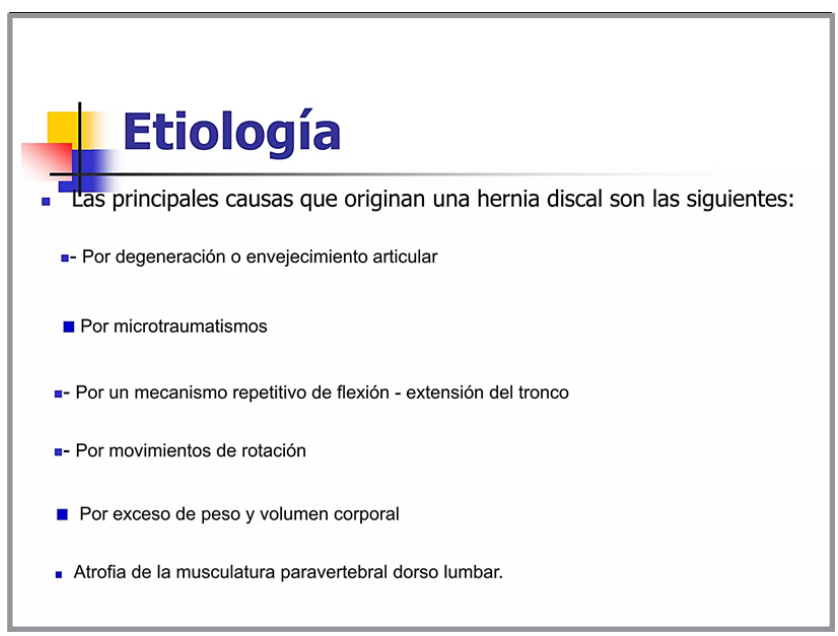


Fig. 25.18 Etiología (slideplayer).

Clínica (figs. 25.19 a 25.21; cuadro 25.1).

- Espasmo y debilidad muscular. Atrofia muscular en etapas avanzadas.
- Dolor que se irradia a glúteos, piernas y pies.
- Dolor que empeora al toser, reir o hacer esfuerzos.
- Hormigueo en piernas y pies.
- Marcha: normal o claudicante.
- Imposibilidad para pararse sobre el talón: L5 o sobre la punta: S1.
- Las lesiones agudas pueden precipitar síndrome de compresión de cola de caballo.

Fig. 25.19 Clínica (slideplayer).

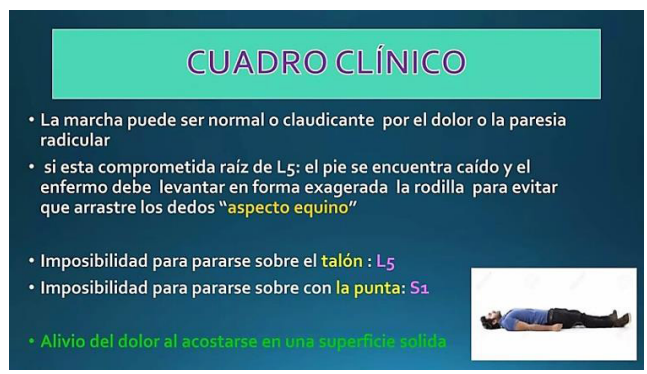


Fig. 25.20 Cuadro clínico (slideplayer).

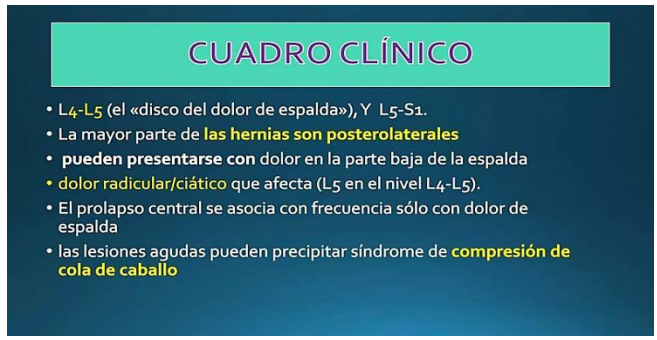


Fig. 25.21 Cuadro clínico (slideplayer).

Cuadro 25.1 Manifestaciones clínicas de la radiculopatía

Raíz nerviosa	Irradiación del dolor	Marcha	Debilidad motora	Alteración sensitiva	Reflejo alterado
L3	Ingle, cara interna muslo	Antiálgica	Flexión cadera	Cara anteromedial muslo	Patelar
L4	Cara anterior muslo, superomedial pierna	Antiálgica	Extensión rodilla, flexión cadera, aducción	Muslo lateral, medial pierna y rodilla	Patelar
L5	Glúteos, anterolateral pierna, dorso pie	Alteración en la marcha talón	Dorsiflexión tobillo, abducción cadera, extensión dedo gordo	Cara posterolateral muslo, anterolateral pierna, dorso pie	Aquiles
S1	Muslo posterior, pantorrilla, planta pie	Dificulta marcha de puntas	Flexión plantar pie	Cara posterolateral muslo	Aquiles

Diagnóstico.

- **EMG:** para determinar la raíz comprometida.
- **Prueba de velocidad de conducción nerviosa.**
- **Mielografía:** para determinar tamaño y localización de la hernia hiatal.
- **RM o TC:** grado de compresión del canal medular.
- **Rx:** de columna vertebral.

Tratamiento (figs. 25.22-25.23).

- Analgésicos.
- AINES.
- Relajantes musculares.
- Cirugía: laminectomía parcial, discectomía.

Fig. 25.22 Tratamiento farmacológico (slideplayer).

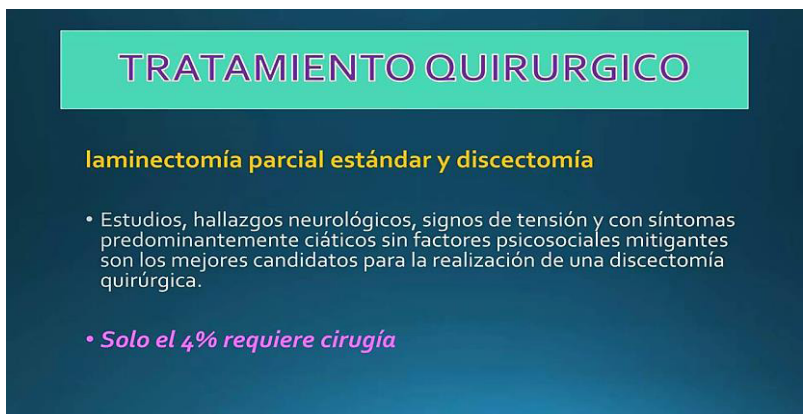


Fig. 25.23 Tratamiento quirúrgico (slideplayer).

En este estudio se compararon los efectos de la *microdiscectomía microscópica y la discectomía microendoscópica* sobre el dolor, la discapacidad, el miedo a caer, la kinesiofobia, la ansiedad y la calidad de vida en pacientes con hernia de disco lumbar (LDH). Se incluyeron un total de 90 pacientes sometidos a microdiscectomía microscópica (n=40) y discectomía microendoscópica (n=50) por LDH. Se evaluó: dolor, discapacidad, miedo a caer, kinesiofobia, ansiedad y calidad de vida de los pacientes antes de la cirugía, en el postoperatorio temprano y 3 meses después. En los pacientes sometidos a discectomía microendoscópica, los resultados disminuyeron en comparación con la microdiscectomía microscópica en el postoperatorio temprano y 3 meses después ($p<0,05$). Además, se observó un aumento en la percepción de salud general de los pacientes sometidos a *discectomía microendoscópica* 3 meses después de la operación ($p<0,01$). En conclusión, la **microdiscectomía microendoscópica** sigue siendo el método más eficaz con ventajas sobre el dolor y la calidad de vida (Apaydin y col., 2024).

25.7 Lesiones del cono medular y de la cola de caballo.

- **Síndrome del cono medular:** las lesiones involucran el extremo distal cónico de la médula espinal (T12 a L2) **(fig. 25.24).**

Etiología.

- Hernia discal.

- Fracturas con compresión medular.

Fig. 25.24 Síndrome del cono medular (slideplayer).

Clínica.

- Presentación súbita (inflamaciones)/ insidiosa (tumores), bilateral.

- Hipertonía inicial.

- Bilateral.

- Hiperreflexia.

- Babinski +, reflejos aquiliano y patelar afectados.

- Papiledema (tumores).

- Debilidad muscular.

- Retención urinaria.

- Dolor radicular: menos severo.

- Dolor lumbar: local, rara irradiación al perineo.

- Trastorno de la sensibilidad perianal, simétrico y bilateral.

- Paraparesia espástica, fasciculaciones.

- Impotencia: frecuente.

- Retención urinaria, esfínter anal átono (incontinencia por rebosamiento).

Fig. 25.25 Síndrome del cono medular: clínica (slideplayer).

Síndrome de la cola de caballo (cauda equina) (figs. 25.26 a 25.30).

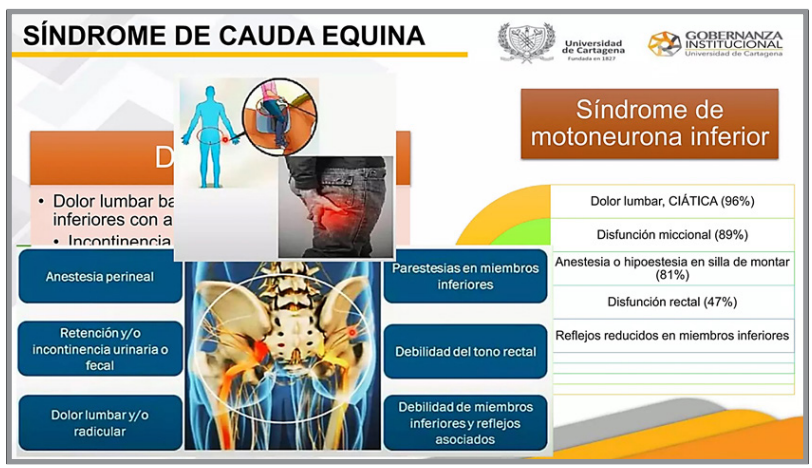


Fig. 25.26 Síndrome de cauda equina (slideplayer).

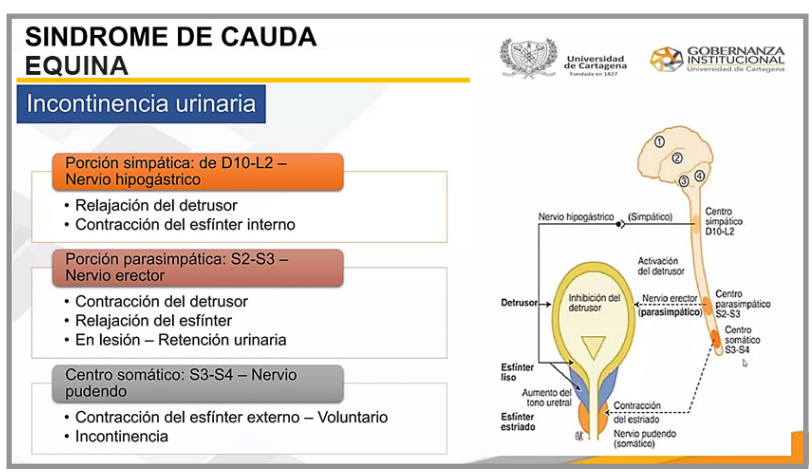


Fig. 25.27 Síndrome de cauda equina (slideplayer).

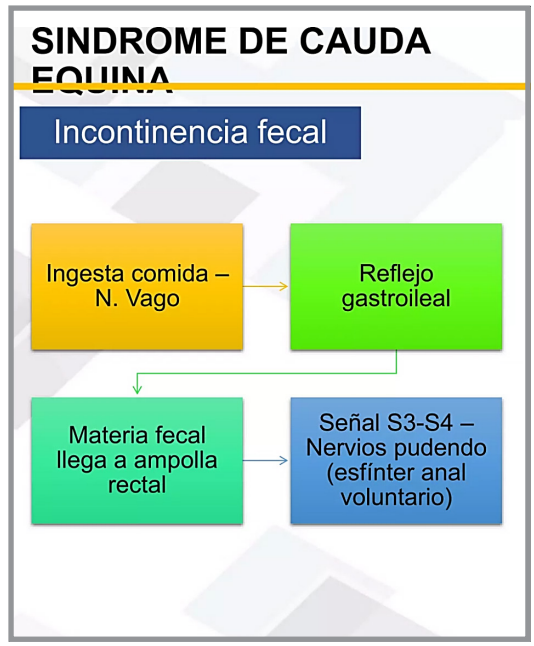


Fig. 25.28 Síndrome de cauda equina (slideplayer).

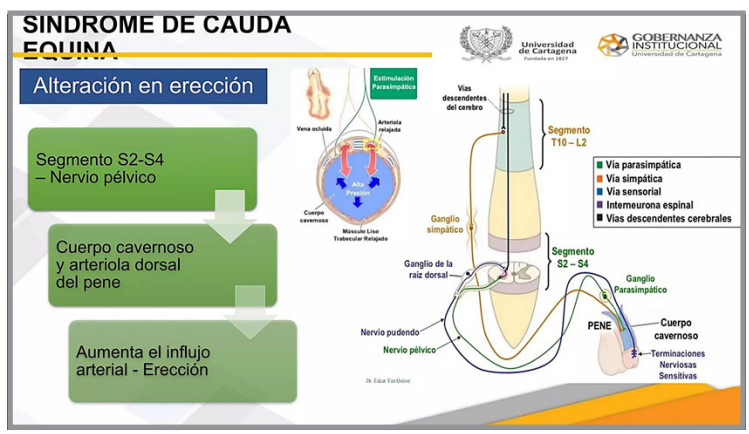


Fig. 25.29 Síndrome de cauda equina (slideplayer).

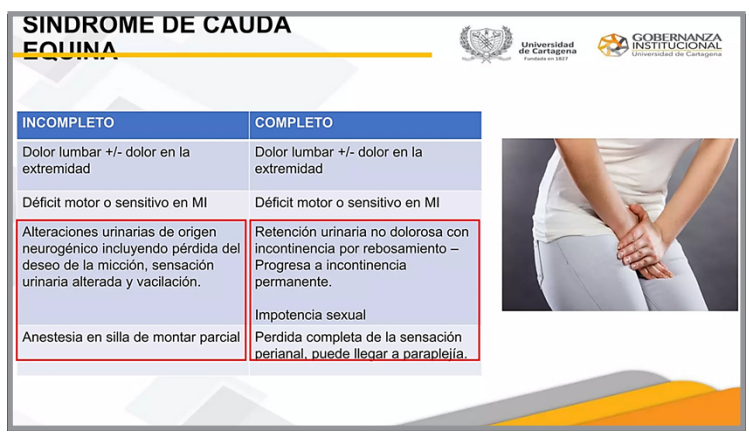


Fig. 25.30 Síndrome de cauda equina (slideplayer).

- Agudo (trauma); gradual (estenosis). Unilateral.
- Hiporreflexia. Reflejos rotuliano y aquiliano afectados.
- Dolor lumbar o radicular severo.
- Anestesia perianal (en silla de montar).
- Debilidad muscular asimétrica y unilateral, paraparesia arrefléxica, atrofia.
- Impotencia: menos común. Disfunción eréctil.
- Retención urinaria y/o incontinencia urinaria o fecal.
- Disfunción miccional-rectal.
- Parestesia en miembros inferiores

Diagnóstico.

- Clínica.
- RM con gadolinio.
- TAC de columna lumbosacra.
- Residuo postmiccional.
- Laboratorio: creatinina, VSG, hemograma, electrolitos, glucemia, VDRL, LCR.
- EMG.

	S. CONOMEDULAR	S. CAUDA EQUINA
PRESENTACIÓN	Súbita (en lesiones inflamatorias), insidiosa (tumores) bilateral	Aguda (trauma). Gradual (estenosis) suele ser unilateral
REFLEJOS	Hiperreflexia, babisnki +, reflejo aquiliano y patelar afectado	Hiporreflexia, reflejo rotuliano y aquiliano afectados.
DOLOR RADICULAR	Menos severo	Más severo
DOLOR LUMBAR	Solo dolor local, raro irradiación a perineo	Dolor lumbar con irradiación dermatómica
SIGNOS/SINTOMAS	Trastorno de la sensibilidad perianal, simétrico y bilateral.	Anestesia en "silla de montar" puede existir un trastorno sensitivo asimétrico y unilateral
FUERZA	Usualmente simétrico, paraparesia espástica, menos pronunciado, posibles fasciculaciones	Posible debilidad asimétrica y unilateral, paraparesia arreflexica, atrofia común.
IMPOTENCIA	Frecuente	Menos frecuente. Disfunción eréctil incluida limitación para mantener la erección y la eyaculación
DISFUNCIÓN ESFINTERIANA	Retención urinaria, esfínter anal átono, causa incontinencias por rebosamiento, se presenta temprano.	Retención urinaria, se presenta tardíamente.

Fig. 25.31 Comparación S. conomedular vs. S. cauda equina (slideplayer).

25.8 Estenosis del canal lumbar (fig. 25.32).

La **raquiestenosis** es una reducción del diámetro anteroposterior del canal vertebral, que puede producir compresión o compromiso vascular de las raíces de la cola de caballo.

Canal lumbar	Canal espinal	Receso lateral
Diámetro A-P normal	22-25 mm	3-5 mm
Estenosis relativa	10-12 mm	2-3 mm
Estenosis absoluta	< 10 mm	1-2 mm

Fig. 25.32 Estenosis del canal lumbar (slideplayer).

Anatomía de la columna vertebral

En conjunto, la columna tiene una región anterior y una posterior. Los cuerpos vertebrales cilíndricos comprenden la columna anterior, separados por discos intervertebrales (IV) y mantenidos en su lugar por los ligamentos longitudinales anterior y posterior. Los discos intravenosos tienen el núcleo pulposo gelatinoso en el medio, rodeado por el anillo fibroso cartilaginoso. Los segmentos espinales cervical y lumbar tienen los discos intravenosos más grandes, debido a la movilidad de estas regiones. La columna anterior es un amortiguador de los movimientos corporales. Los arcos y apófisis vertebrales constituyen la columna posterior. Cada arco vertebral tiene un par anterior de pedículos cilíndricos y un par posterior de láminas. Otras estructuras que emanan del arco vertebral incluyen 2 apófisis transversas laterales, 1 apófisis posterior y 2 carillas articulares superiores y 2 inferiores. Las articulaciones facetarias se forman a partir de la aposición de las facetas superior e inferior. El canal espinal, que alberga la médula espinal, está formado por los cuerpos vertebrales y los discos intravenosos en la parte anterior y los arcos vertebrales en la parte posterior. Las raíces nerviosas salen por encima de su cuerpo vertebral correspondiente a través del canal intervertebral. El ligamento amarillo (ligamento amarillo) es una estructura fibrosa gruesa que pasa entre láminas adyacentes.

El receso lateral es un espacio anatómico en la columna posterior limitado anteriormente por el cuerpo vertebral y el disco, posteriormente por el ligamento amarillo y el arco vertebral, lateralmente por el pedículo y medialmente por el saco tecal. Esta región es estrecha y es un área potencial de compresión de la raíz nerviosa. La columna posterior tiene varias funciones, incluida la protección de la médula espinal y las raíces nerviosas y el soporte de músculos y ligamentos.

Estenosis raquídea lumbar

La estenosis espinal lumbar (EEL) es el estrechamiento de la vértebra lumbar en el canal central, el receso lateral o las áreas de los agujeros neurales. La estenosis del canal central puede comprimir el saco tecal y los segmentos espinales bilaterales y, por tanto, en la forma grave, puede producir síntomas bilaterales. El receso lateral y la estenosis del foramen neural pueden comprimir las raíces nerviosas y producir síntomas de radiculopatía lumbar unilateral. La estenosis central surge de una hipertrofia del ligamento amarillo anterior agravada por un abultamiento del disco posterior. Esta condición es más frecuente en el nivel L4 a L5 que otros segmentos de la columna. Mientras tanto, la estenosis del receso lateral resulta de la artropatía facetaria y la formación de osteofitos, que comprimen el nervio antes de que pase por el agujero intervertebral. La estenosis foraminal se debe a pérdida de altura del disco, protrusión del disco foraminal o formación de osteofitos. Estos cambios afectan la raíz nerviosa dentro del agujero intervertebral. La estenosis extraforaminal suele deberse a una hernia discal lateral extrema. Esta afección comprime la raíz nerviosa después de salir lateralmente del agujero intervertebral. La EEL es una causa importante de discapacidad en personas mayores y una indicación común de cirugía de columna en pacientes mayores de 65 años. Henk Verbiest describió por primera vez la estenosis espinal relativa y absoluta como un diámetro medio sagital del canal lumbar de menos de 12 mm y 10 mm, respectivamente. Sin embargo, no se han establecido criterios diagnósticos clínicos y radiológicos de ELL a pesar de la prevalencia global de esta condición. Por tanto, esta entidad clínica no tiene una definición universalmente aceptada (Wu, Munakomi, Cruz, 2024).

Clínica (fig. 25.33).

- Claudicación neurogénica (50%).
- Radiculalgias (97%).
- Lumbalgias (89%).
- Déficit motor (29%)
- Déficit esfinteriano (9%).

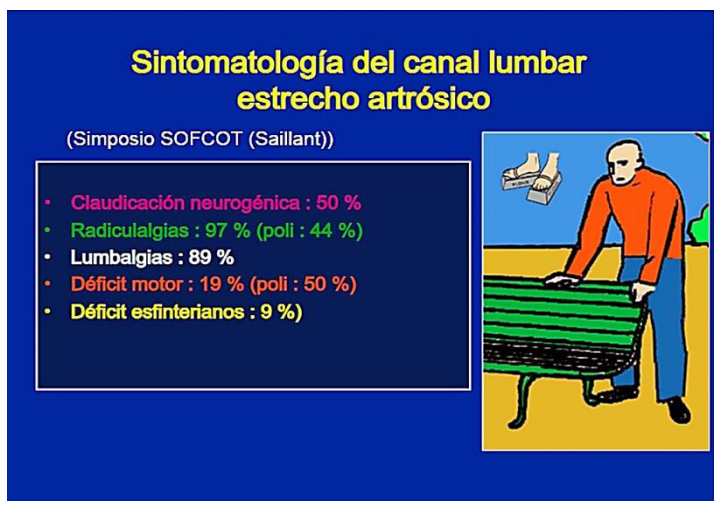


Fig. 25.33 Clínica (slideplayer).

Diagnóstico.

- Clínica.

- Rx (AP, lateral, oblicuas).

- TAC.

- Mielo-TAC.

Tratamiento (fig. 25.34).

- AINES, corticoides.

- Laminectomía:

Fracaso del tratamiento.

Mielopatía.

Radiculopatía.

Fig. 25.34 Tratamiento (slideplayer).

La **estenosis espinal lumbar (EEL)** que causa claudicación neurogénica es cada vez más común en una población que envejece y puede asociarse con síntomas importantes y limitaciones funcionales. Los resultados clínicos evaluados incluyeron dolor, discapacidad, calidad de vida y capacidad para caminar. El objetivo de esta guía incluye a todos los médicos, y la población de pacientes adultos con LSS (congénito y/o adquirido, receso lateral o canal central, con o sin dolor lumbar, con o sin espondilolistesis) que causa claudicación neurogénica. El panel de directrices desarrolló 6 recomendaciones basadas en ensayos controlados aleatorios y otras 5 basadas en consenso profesional, resumidas en 3 recomendaciones generales:

- *Recomendación 1.* Para los pacientes con EEL que causa claudicación neurogénica, los médicos y los pacientes pueden seleccionar inicialmente terapias no farmacológicas de atención multimodal con educación, asesoramiento y cambios en el estilo de vida, técnicas de cambio de comportamiento junto con ejercicios en el hogar, terapia manual y/o rehabilitación, acupuntura tradicional a modo de ensayo (evidencia de muy baja calidad) y rehabilitación postoperatoria (programa supervisado de ejercicios y/o materiales educativos que fomenten la actividad) con terapia cognitivo-conductual 12 semanas después de la cirugía (evidencia de baja calidad).

- *Recomendación 2.* En pacientes con EEL que causa claudicación neurogénica, los médicos y los pacientes pueden considerar un ensayo con inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina o antidepresivos tricíclicos (evidencia de muy baja calidad).

- *Recomendación 3.* Para los pacientes con EEL que causan claudicación neurogénica, recomendamos no utilizar las siguientes terapias farmacológicas: antiinflamatorios no esteroides, metilcobalamina, calcitonina, paracetamol, opioides, relajantes musculares, pregabalina (consensuada), gabapentina (de muy baja calidad) e inyecciones epidurales de esteroides (evidencia de alta calidad).

Esta guía, sobre la base de una revisión sistemática de la evidencia sobre el *tratamiento no quirúrgico de la estenosis de la columna lumbar,* proporciona recomendaciones desarrolladas por un panel multidisciplinario de expertos. El tratamiento no quirúrgico seguro y eficaz de la estenosis de la columna lumbar debe basarse en un plan de atención adaptado al individuo y al tipo de tratamiento involucrado, y en la mayoría de las situaciones se recomienda la atención multimodal (Bussières y col., 2021).

Aunque se cree que el estrechamiento del canal espinal es la característica definitoria para el diagnóstico clínico de estenosis del canal lumbar, el *grado de estenosis del canal espinal necesario para provocar síntomas neurológicos no está claro.* Se han realizado varios estudios para detectar una asociación entre un canal espinal estrecho y síntomas clínicos. A través de este estudio prospectivo, se compararon los criterios radiológicos con los criterios clínicos utilizando el Índice de Discapacidad de Oswestry (ODI) y se evaluó cómo se correlacionan. Se utilizó el sistema de clasificación cualitativa (sistema de clasificación morfológica en imágenes por MR, el área de sección transversal del saco dural (DSCA) y el signo de sedimentación en imágenes de RM y se comparó con la capacidad de caminar a su propio ritmo (Prueba de marcha a su propio ritmo) y ODI de los pacientes del estudio. Los sistemas se aplicaron a 85 pacientes divididos en tres grupos: grupo A: 43 pacientes con claudicación neurogénica y capaces de caminar < 30 minutos; grupo B: 11 pacientes con claudicación neurogénica y capaces de caminar > 30 minutos; y grupo C: 31 pacientes con dolor de espalda simple y sin signos de claudicación neurológica. El ODI medio fue de 21,19 en el grupo C, 46,50 en el grupo B y 61,95 en el grupo A. La diferencia fue estadísticamente significativa. La DSCA media fue de 164,42 mm ^{2} en el grupo C, 49,94 mm^2 en el grupo B y 35,07 mm^2 en el grupo A. La diferencia fue estadísticamente significativa. El signo de sedimentación fue negativo en el 96,8% de los pacientes del grupo C, en el 54,5% de los pacientes del grupo B y en el 32,6% de los pacientes del grupo A. La diferencia fue estadísticamente significativa. El grupo C tuvo un 9,3% de pacientes en grado de morfología A3, un 51,6% en grado A2 y un 38,7% de pacientes en grado A1. El grupo B tenía 63,6% de pacientes en grado C, 18,2% de pacientes en grado B, 9,1% en grado A4 y 9,1% en grado A3. El grupo A tenía 18,6% de pacientes en grado D, 39,5% en grado C, 27,9% en grado B, 11,6% en grado A4 y 2,3% en grado A3. La DSCA media del grupo C fue significativamente diferente de la del grupo A y el grupo B, pero la diferencia de la DSCA media entre el grupo A y el grupo B no fue estadísticamente significativa. La relación de ODI con DSCA, ODI con el signo de sedimentación y ODI con la clasificación morfológica para el grupo C y el grupo A no fue estadísticamente significativa. La relación de la clasificación morfológica con DSCA fue estadísticamente significativa para los tres grupos. Concluyendo, la DSCA, la clasificación morfológica y el signo de sedimentación son indicadores radiológicos de buenos a excelentes que diferencian a los pacientes con dolor de espalda simple de aquéllos con estenosis espinal lumbar. Clínicamente, la ODI es un excelente indicador de la gravedad de la estenosis. Pero estadísticamente el ODI no tiene una correlación significativa con ninguno de estos parámetros radiológicos (Jain y col., 2020).

Se anlizó el método de descompresión discal con láser percutáneo (PLDD)**.** En este estudio de ensayo clínico, ingresaron 43 pacientes con **estenosis del canal espinal** debido a discos lumbares remitidos entre 2006 y 2016. Los pacientes se dividieron en dos grupos: *estenosis del canal discogénica* (3 mujeres y 9 hombres) y *trastorno degenerativo complejo* (estenosis del canal por discogénica y ligamentos) (16 mujeres y 15 hombres). Los pacientes fueron sometidos a cirugía PLDD y las manifestaciones clínicas como dolor de espalda y radicular, claudicación y complicaciones de la cirugía (hematoma, reoperación y síntomas neurológicos) en los pacientes fueron evaluadas hasta un año después de la operación. Después de un año de la cirugía, la media de dolores de espalda y radiculares disminuyó significativamente en ambos grupos ($p<0,05$). Todos los pacientes con claudicación en el grupo discogénico mejoraron y el 35,5% de los pacientes con trastorno degenerativo complejo no presentaron claudicación después de un año de la cirugía. Los resultados del tratamiento en pacientes con estenosis del canal discogénico fueron 91,7% excelentes y 8,3% regulares y en el grupo de trastorno degenerativo complejo fueron 64,5% excelentes, 19,4% buenos y 16,1% regulares ($p=0,16$). Ninguno de los pacientes presentó nuevos síntomas neurológicos y el 12,9% de los pacientes del grupo de trastorno degenerativo complejo necesitaron reoperación. Concluyendo, el método PLDD es un mejor procedimiento para la estenosis del canal discogénico que el trastorno degenerativo complejo. Se requieren más estudios en este campo durante mucho tiempo (Shekarchizadeh y col., 2020).

La **estenosis espinal lumbar (EEL)** implica el estrechamiento del canal espinal debido a cambios degenerativos en las articulaciones vertebrales, los discos intervertebrales y los ligamentos. EEL abarca la estenosis del canal central, la estenosis del receso lateral y la estenosis del agujero intervertebral. La utilización de *laminectomía unilateral endoscópica lumbar para la descompresión bilateral* (LE-ULBD) ha ganado popularidad que se atribuye al rápido desarrollo de los instrumentos endoscópicos. En este informe técnico, se proporciona una introducción detallada a los pasos y puntos clave de LE-ULBD. Simultáneamente, se realizó una revisión retrospectiva de 132 pacientes consecutivos sometidos a LE-ULBD por estenosis del canal central y/o del receso lateral. Los resultados después de más de 2 años de seguimiento se evaluaron utilizando puntuación analógica visual (EVA), índice de discapacidad de Oswestry (ODI), puntuaciones de la Asociación Ortopédica Japonesa (JOA) y criterios MacNab modificados para evaluar la eficacia quirúrgica. Los 132 pacientes se sometieron con éxito a LE-ULBD. Entre ellos, 119 pacientes fueron calificados como "excelentes", mientras que 13 pacientes fueron calificados como "buenos" según los criterios modificados de MacNab. En 4 casos se produjeron desgarros durales incidentales, pero no hubo hematomas epidurales ni infecciones postoperatorias. La experiencia demuestra que LE-ULBD es un enfoque menos invasivo, eficaz y seguro. Puede considerarse como una opción alternativa para el tratamiento de pacientes con estenosis del canal central lumbar y/o estenosis del receso lateral (Jiang y col., 2024).

La **estenosis espinal lumbar** es un síndrome clínico que afecta a más de 200.000 personas anualmente en USA. Es una causa común de dolor lumbar crónico e insidioso, especialmente en poblaciones de pacientes de mayor edad (edad media=64 años). La estenosis espinal lumbar es una afección degenerativa de la columna que provoca un estrechamiento de los espacios alrededor de los haces neurovasculares y el síntoma clásico de dolor lumbar que se irradia bilateralmente a las nalgas y las extremidades inferiores. Por lo general, es un proceso progresivo de altibajos que puede deteriorarse con el paso de los años. El dolor suele ser ardor o calambres, que empeora al estar de pie y caminar y mejora al inclinarse hacia adelante o sentarse. La RM es la prueba diagnóstica recomendada porque permite la medición transversal del canal espinal. Las opciones para el tratamiento no quirúrgico incluyen fisioterapia, programas de ejercicio, inyec-

ciones espinales con y sin corticosteroides, tratamiento quiropráctico, manipulación osteopática, acupuntura y modificaciones del estilo de vida; sin embargo, pocos de estos tratamientos cuentan con ensayos aleatorios de alta calidad que demuestren su eficacia. Se puede considerar la cirugía si el tratamiento no quirúrgico es ineficaz (Webb y col., 2024).

Se habían comparado los resultados operatorios de la *laminectomía microendoscópica (MEL) y la laminectomía endoscópica completa (FEL)* para la estenosis del canal espinal lumbar de un solo nivel (LSCS). En un informe inicial, los resultados operativos de FEL no fueron inferiores a los de MEL. En este estudio se utilizó *un retractor tubular de 16 mm y un endoscopio, mientras que FEL se realizó utilizando un endoscopio de canal de trabajo de 6,4 mm.* Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes con LSCS tratados con MEL (n = 355) o FEL (n=154). Los datos de antecedentes de los dos grupos y el tiempo medio de operación (MEL, 72,1 m; FEL, 74,2 m) no fueron significativos (p>0,2). Los volúmenes medios de sangrado intraoperatorio (MEL, 25,2 ml; FEL, 10,3 ml) fueron significativamente diferentes (p<0,001). Las estancias hospitalarias postoperatorias medias (MEL, 3,9 días; FEL, 2,1 días) fueron significativamente diferentes (p<0,001). Se observaron 15 desgarros durales (MEL, 11; FEL, 4) y 1 infección del sitio quirúrgico (MEL, 1; FEL, 0), pero no fueron significativos (p>0,5). Se requirió reintervención por hematoma postoperatorio en 5 pacientes (MEL, 3; FEL, 2). Aunque las puntuaciones ODI, EQ-5D y SF-36 mejoraron significativamente un año después de la operación en los grupos MEL y FEL (p<0,001), no hubo diferencias significativas entre los dos grupos (p>0,1). Concluyendo, los resultados operatorios y la mínima invasividad no fueron diferencias estadísticas entre los grupos MEL y FEL. Se requiere un mayor desarrollo de las técnicas operativas y los instrumentos de FEL para acortar el tiempo de operación (Takebayashi y col., 2024).

25.9 Espondilolistesis-espondilolisis (fig. 25.35).

a. Espondilolistesis: se define como un desplazamiento hacia delante de la vértebra superior sobre su inmediata inferior.

b. Espondilolisis: hay ruptura de las laminillas de una apófisis espinosa y ésta se separa del cuerpo de la vértebra.

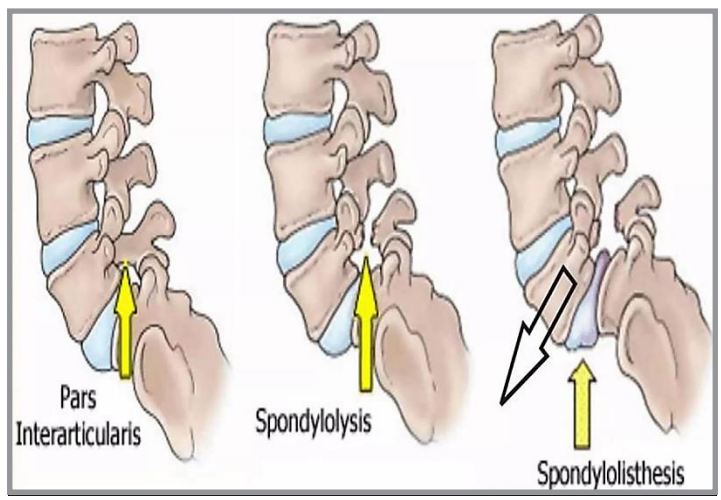


Fig. 25.35 Espondilolistesis- espondilolisis (slideplayer).

En función del porcentaje de deslizamiento, se ha clasificado en 5 grados de deslizamiento:

- Grado I: menor del 25%.

- Grado II: 25-50%.

- Grado III: 50-75%.

- Grado IV: 75-100%.

- Grado V o espondiloptosis: cuando la vértebra superior supera en toda su longitud a la inferior y, por tanto, bascula, tendiendo a la verticalización. En función del mecanismo patogénico, la espondilolistesis puede clasificarse en los cinco tipos:

- **Tipo I displásica:** deficiencia congénita facetaria.

- **Tipo II ístmica o espondilolisis:** fractura o elongación de la *pars interarticularis.* La más frecuente, y se da a nivel L5-S1. Su incidencia aumenta con la edad.

- **Tipo III degenerativa:** se debe a procesos degenerativos discales y de otras estructuras como el ligamento amarillo. Son más frecuentes en mujeres. Nivel: L4-L5.

- **Tipo IV traumática:** fractura que no afecta a *pars interarticularis.*

- **Tipo V patológica:** enfermedad ósea, afectando a la *pars* o pedículo.

Etiología.

- Niños: anomalía congénita o traumatismo agudo.

- Adultos: desgaste anormal del cartílago (artritis).

Clínica (fig. 25.36).

- Asintomáticos.

- Dolor de espalda.

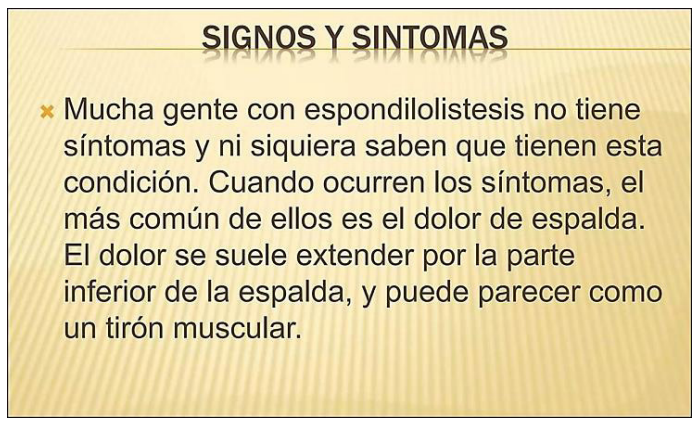


Fig. 25.36 Clínica (slideplayer).

Diagnóstico (fig. 25.37).

Rx; TC; RM.

Fig. 25.37 Diagnóstico (slideplayer).

Tratamiento (fig. 25.38).

Espondilolistesis tipo I, II, III:

- Restricción de actividad física.
- Reposo + AINES.
- Kinesiología.
- Ortesis temporarias.

Espondilolistesis de alto grado:

- Artrodesis.
- Descompresión.
- Resección de L5 y APL L4-S1.
- Laminectomía **(fig. 25.39).**

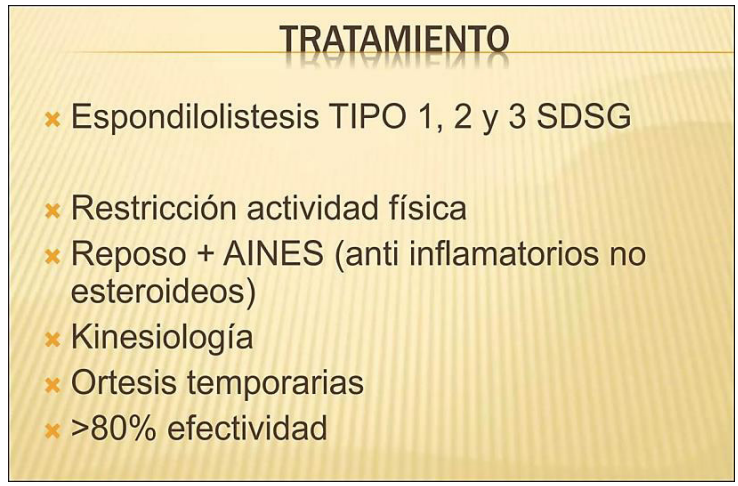


Fig. 25.38 Tratamiento (slideplayer).

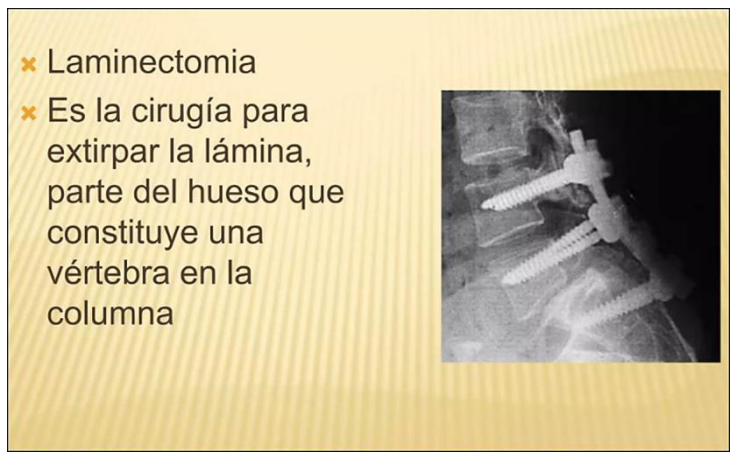


Fig. 25.39 Laminectomía (slideplayer).

La **espondilolistesis lumbar degenerativa** es el resultado de la progresión de cambios degenerativos en el disco intervertebral y las articulaciones facetarias que conducen a la desestabilización de uno o más segmentos vertebrales. Se caracteriza por el deslizamiento anterior del cuerpo vertebral secundario a la sagitalización de las articulaciones facetarias. Wiltse, Newman y Macnab la clasificaron como tipo III. Es una patología propia de pacientes de edad avanzada que predomina en mujeres con una proporción de 5:1 respecto a los hombres; el segmento más afectado es L4-L5, la listesis rara vez supera el 30% de deslizamiento. Puede generar o no manifestaciones clínicas, y la gravedad de estas no siempre se correlaciona con el grado de deslizamiento. El síntoma cardinal es el dolor lumbar con o sin dolor radicular. La claudicación neurogénica ocurre en el 75% de los pacientes; es causada por hipoperfusión sanguínea secundaria a la compresión de las raíces nerviosas, manifestándose como dolor en los miembros inferiores al caminar distancias variables. Para el diagnóstico de la espondilolistesis degenerativa es fundamental la evaluación integral con estudios radiográficos estáticos, dinámicos en bipedestación y RM. El tratamiento conservador es la terapia de primera línea; incluye *analgésicos, antiinflamatorios, fisioterapia* (García-Ramos y col., 2020).

El **tratamiento quirúrgico de la espondilolistesis degenerativa lumbar** suele implicar una fusión intersomática además de una fusión posterolateral. Sin embargo, no se ha establecido el valor de este procedimiento. Para responder a esta pregunta se utilizaron Epistemonikos, la base de datos más grande de revisiones sistemáticas en salud, que se mantiene mediante el cribado de múltiples fuentes de información. Se identificaron 4 revisiones sistemáticas, incluidos 9 estudios primarios; ninguno de ellos aleatorizado. Concluimos que realizar una *fusión intersomática además de la fusión posterolateral durante el tratamiento quirúrgico* de la espondilolistesis degenerativa lumbar podría disminuir el deslizamiento del cuerpo vertebral y conducir a una ligera mejoría en la calidad de vida. Sin embargo, está asociado con mayores costos (Meissner-Haecker y Urrutia, 2018).

La **espondilolistesis** se clasifica en 4 grados Meyerding según el grado de deslizamiento. Se incluyeron pacientes con espondilolistesis sometidos a cirugía con instrumentación lumbar. Se dividieron en 2 grupos según su índice de masa corporal: obesos y no obesos. La capacidad funcional de Oswestry se calculó preoperatoriamente y al año, y se correlacionó con el índice de masa corporal (IMC). Se incluyeron un total de 46 pacientes, 26 mujeres y 20 hombres, desde 2010 a 2013, todos ellos con diagnóstico de espondilolistesis degenerativa con estenosis lumbar. La edad media fue 58,9 años. El índice de discapacidad de Oswestry preoperatorio medio fue del 41% en pacientes no obesos y del 47% en pacientes obesos. En la evaluación postoperatoria al año el índice de discapacidad fue de 12,3% en pacientes no obesos y de 23,8% en pacientes obesos. Los pacientes no obesos tuvieron una evolución clínica más favorable en comparación con el grupo de pacientes obesos (Vázquez Aguilar y col., 2016).

Espondilolisis.

Presenta rotura de la lámina de la vértebra, de tal forma que la articulación facetada queda separada del resto.

Fig. 25.40 Espondilolisis (slideplayer).

Etiología.

- Defecto congénito en la columna.
- Traumatismo agudo.
- Sobreextensión crónica de la espalda (deportes).
- Condiciones degenerativas de la columna.

Tratamiento.

- Conservador: sintomático, rehabilitador, preventivo.
- Quirúrgico.

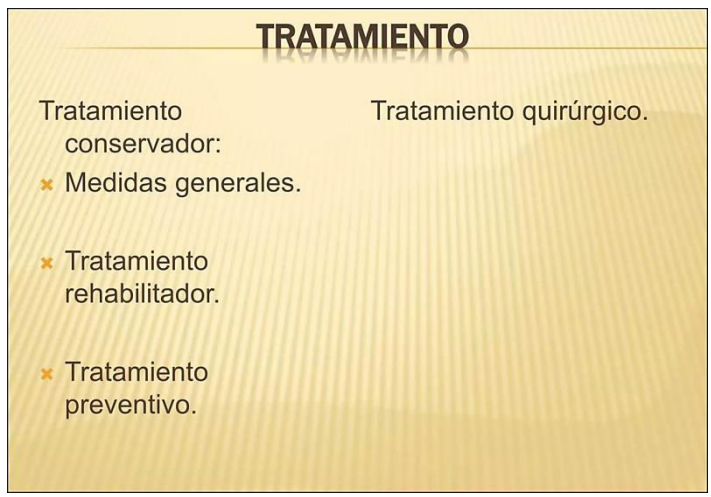


Fig. 25.41 Tratamiento (slideplayer).

Se han informado muchas técnicas quirúrgicas utilizadas para reparar el defecto de la pars de la vértebra. Los avances tecnológicos están dando lugar a nuevas formas de obtener el mejor resultado utilizando métodos menos invasivos, más precisos, sencillos y eficaces. Para tratar casos de **espondilolisis** como la pseudoartrosis utilizamos la *neuronavegación y la microscopía a través de una incisión cutánea* de 2,5 cm para abordar el defecto de la pars, refrescar la fractura y colocar un *tipo de tornillo* que, hasta ahora, nunca se había utilizado para este fin. Se trata de una técnica novedosa, que garantiza una compresión prolongada y una estabilidad suficiente para facilitar la pronta cicatrización de la vértebra. Presentamos 2 casos de espondilolisis L5 tratados con dicha técnica, una modificación de la técnica de Buck. Se analiza una descripción detallada de la selección de tornillos, detalles técnicos quirúrgicos, seguimiento y resultado (Gonçalves-Ramírez y col., 2018).

25.10 Espondilodiscitis.

Se define como espondilodiscitis una infección del disco y de la vértebra adyacente. La espondilodiscitis es más común en la región lumbar. El germen más frecuentemente implicado en la infección del disco intervertebral es *Staphylococcus aureus.* El síntoma más frecuente de presentación es el dolor lumbar, que aumenta con cualquier movimiento, se alivia con el reposo, y habitualmente está bien localizado en el nivel afectado. La fiebre es un síntoma inconstante. Es raro encontrar anomalías en la exploración neurológica. Hay escasos hallazgos de laboratorio que indiquen infección.

Diagnóstico.

- RM.

- Estudio microbiológico o histopatológico de material discal, obtenido por punción-aspiración con aguja.

Tratamiento.

- Inmovilización (reposo en cama y después inmovilización con un corsé) y antibioterapia intravenosa prolongada (durante 4-6 semanas), seguida de otro periodo similar de antibióticos orales.

La **espondilodiscitis** es una infección de la columna que se conoce desde la antigüedad. Su incidencia está aumentando debido al aumento de la esperanza de vida y las condiciones debilitantes. Su distribución por edades es bimodal, afectando a personas menores de 20 años o personas de 50 a 70 años. Según su origen se clasifica en piógena, granulomatosa o parasitaria, aunque la primera forma es la más común, normalmente causada por *Staphylococcus aureus* o *Escherichia coli.* La presentación clínica es insidiosa, lo que resulta en un diagnóstico tardío, particularmente en la espondilodiscitis TBC. El inicio inicial suele ser dolor de espalda inflamatorio, aunque la enfermedad puede cursar con fiebre, astenia y déficit neurológico, siendo estas las complicaciones más graves. El diagnóstico se basa en datos clínicos, radiológicos, de laboratorio, microbiológicos e histopatológicos. La RM es la técnica de elección para el diagnóstico de la espondilodiscitis. El diagnóstico diferencial incluye: osteocondrosis erosiva intervertebral, tumor, espondiloartropatía axial, espondiloartropatía por hemodiálisis, cambios de la placa terminal tipo 1 de Modic y neuroartropatía axial de Charcot. El tratamiento se basa en eliminar la infección con *antibióticos, prevenir la inestabilidad espinal con fijación vertebral y un amplio desbridamiento del tejido infectado* para obtener muestras para su análisis (Márquez Sánchez y col., 2016).

25.11 Tumores raquídeos.

Representan un 15% de los tumores primarios del SNC. Aunque los tumores espinales más frecuentes son metastásicos, la mayoría de los tumores espinales primarios son benignos, a diferencia de los tumores craneales, y suelen dar clínica por compresión más que por invasión **(cuadro 25.2).**

- **Extradurales** (los más frecuentes, 55%): metástasis, cordoma. Crecen en el cuerpo vertebral y/o el espacio epidural. El tratamiento es radioterapia, incluso en caso de compresión medular aguda. La indicación de cirugía descompresiva queda reservada para situaciones agudas en las que no se dispone del primario conocido y no hay posibilidad de irradiar; posteriormente se debe complementar con radioterapia.

- **Intradurales extramedulares** (40%): crecen a partir de las raíces nerviosas (neurinomas) o las leptomeninges (meningiomas). Los neurinomas son los tumores primarios intrarraquídeos más frecuentes. Provocan dolor y déficit neurológico en el territorio de la raíz en la que crecen. Los meningiomas predominan en mujeres y en región torácica. Originan clínica de dolor (radiculalgia intercostal) y compresión medular. Ambos se diagnostican por RM y el tratamiento de elección es la cirugía, que es curativa.

- **Intradurales intramedulares** (5%): crecen infiltrando y destruyendo la sustancia gris y blanca medular: astrocitomas (tumor intramedular más frecuente fuera del filum terminal) y ependimomas (tumor más frecuente en el cono medular y *filum terminal*). En ambos casos, el tratamiento es quirúrgico (microcirugía), aunque no siempre es posible la extirpación completa.

EXTRADURALES (55%)	**Benignos:**	
	Hemangioma	Quiste óseo aneurismático
	Osteoma osteoide	Osteoblastoma
	Osteocondroma	Condroblastoma
	Encondroma	Tumor de cel. gigantes
	Malignos:	
	Metástasis	Plasmocitoma
	Cordoma	Mieloma múltiple
	Condrosarcoma	Osteosarcoma
INTRADURALES-EXTRAMEDULARES (40%)	**Benignos:**	**Otros:**
	Meningioma	Quiste dermoide/epidermoide
	Schwanoma	Lipoma
	Neurofibroma	
INTRADURALES-INTRAMEDULARES (5%)	Ependimoma	Otros:
	Astrocitoma	Hemangioblastoma
		Oligodendroglioma
		Ganglioglioma

25.11 Absceso epidural espinal.

Se trata de una *colección purulenta en el espacio epidural espinal.* Se localiza con mayor frecuencia a nivel dorsal (50%), seguido del segmento lumbar (35%) y cervical (15%). Con frecuencia se asocia a osteomielitis o discitis. El microorganismo más frecuentemente implicado en las formas agudas es *Staphylococcus aureus*; en las formas crónicas, *Mycobacterium tuberculosis.* Se presenta con fiebre elevada, dolor y rigidez de espalda. Suelen implicar síntomas radiculares, y evolucionan progresiva y rápidamente hacia una compresión medular con disfunción de esfínteres y paraparesia o tetraparesia.

Diagnóstico.

- RM.

Tratamiento.

El tratamiento consiste en *inmovilización, antibioterapia* (se recomienda empezar con una cefalosporina de tercera generación asociada a vancomicina y a rifampicina) durante 6-8 semanas, y *cirugía* en caso de déficit neurológico. El pronóstico es malo, con elevada mortalidad y secuelas neurológicas frecuentes.

Una infección del espacio epidural espinal, el **absceso epidural espinal** (AEE) es una entidad potencialmente devastadora cuya incidencia está aumentando. Su presentación insidiosa, progresión variable y potencial de deterioro neurológico precipitado hacen que el diagnóstico y el tratamiento de la AEE sean un desafío. El diagnóstico oportuno es clave porque el retraso en el tratamiento puede provocar parálisis o la muerte. Debido a los síntomas y signos inespecíficos del AEE, el diagnóstico erróneo es alarmantemente común. La evaluación de los factores de riesgo para determinar la necesidad de una RM definitiva reduce los retrasos en el diagnóstico en comparación con confiar únicamente en los hallazgos clínicos o de laboratorio. Aunque durante mucho tiempo se ha considerado la descompresión como punto de referencia para la AEE, se observa un riesgo considerable asociado con la cirugía de columna en una cohorte de mayor edad con múltiples comorbilidades. El tratamiento no quirúrgico puede representar una alternativa en casos seleccionados. El fracaso del tratamiento no quirúrgico es un resultado temido asociado con deterioro motor y malos resultados clínicos. Estudios recientes han identificado predictores independientes de fracaso y disfunción neurológica residual, recurrencia y mortalidad. Es importante destacar que estos estudios proporcionan herramientas que generan probabilidades de estos resultados. Las futuras direcciones de investigación deberían incluir la validación externa de los algoritmos existentes a través de la colaboración multiinstitucional, ensayos prospectivos y la incorporación de poderosas estadísticas predictivas, como los métodos de aprendizaje automático (Schwab y Shah, 2020).

El **absceso epidural espinal extenso** es una infección devastadora del espacio epidural de múltiples niveles. Se requiere descompresión quirúrgica urgente para extirpar el absceso y descomprimir la médula espinal afectada. Este estudio evaluó la *eficacia de la laminectomía unilateral para la descompresión bilateral (ULBD)* en el tratamiento de abscesos epidurales espinales

extensos. Tres pacientes con abscesos epidurales espinales extensos (absceso epidural que afecta a más de 5 niveles vertebrales) fueron tratados con la técnica ULBD entre 2019 y 2020. Se utilizó una cureta ultrasónica para la descompresión superior. El drenaje quirúrgico del absceso epidural se realizó al mismo tiempo que la perforación sublaminar en la parte superior del saco dural mediante el uso de solución salina fría para mantener automáticamente el efluente en el dispositivo de legrado ultrasónico. Los 3 pacientes eran hombres, con una edad media de 65,7 años. En los 3 pacientes se informó diabetes mellitus, fiebre y paraplejía. Se cultivaron por separado *Escherichia coli, Staphylococcus aureus y Streptococcus intermedius.* El tiempo operatorio medio fue de 163 minutos y la pérdida de sangre media estimada fue de 160 ml. Todos los pacientes se recuperaron completamente de los déficits neurológicos y regresaron a los niveles de funcionamiento previos a la lesión en el seguimiento final. Como técnica mínimamente invasiva, la ULBD es un tratamiento seguro y eficaz para los abscesos epidurales espinales extensos en pacientes críticos. Además, el uso de una cureta ósea ultrasónica no sólo acelera de forma segura la descompresión excesiva sino que también lava el absceso epidural con abundante cantidad de solución salina fría (Lee y col., 2022).

El **absceso epidural espinal (AEE)** es una infección supurativa del SNC que afecta el espacio entre la duramadre espinal y el periostio vertebral. Aunque clásicamente los pacientes con abscesos epidurales espinales presentan dolor de espalda en la línea media, fiebre y déficits neurológicos, las presentaciones de este proceso patológico pueden ser muy variables. Un absceso epidural espinal es difícil de diagnosticar si la sospecha clínica no es alta. Cuando el absceso epidural espinal no se trata puede causar una morbilidad y mortalidad significativas. Por lo tanto, cualquier preocupación clínica por este diagnóstico requiere una evaluación y tratamiento rápidos. El diagnóstico y el tratamiento de los abscesos epidurales espinales se ven muy favorecidos por la llegada de técnicas radiológicas modernas, incluidas la TC y RM (Ameer, 2024).

25.12 Hematoma epidural espinal.

Es una rara entidad pero con pronóstico neurológico muy pobre si no se actúa de forma inmediata.

Se ha asociado a muchos factores de riesgo:

- Traumáticos. Tras punción lumbar o anestesia raquimedular, fracturas o cirugías lumbares.

- Espontáneos: anticoagulados, hemangiomas, tumores...

Pueden ocurrir a cualquier nivel, pero son más frecuentes en la columna dorsal. Su localización suele ser posterior en la médula, facilitando así su evacuación mediante laminectomía.

Clínica.

La clínica es inespecífica. Suele empezar con intenso dolor en la espalda seguido de compromiso radicular. Los déficits neurológicos asociados, ya sean medulares o radiculares, pueden presentarse horas o días tras el inicio de los síntomas. La afectación medular suele presentarse como mielopatía (signos de primera motoneurona en miembros inferiores y de segunda en el nivel afecto) o como síndromes medulares incompletos.

Tratamiento.

- *Laminectomía descompresiva y evacuación del hematoma precoz,* siempre antes de las 72 horas del evento. Descompresiones posteriores a las 6 horas, no garantizan la recuperación total de los síntomas.

El **hematoma epidural espinal espontáneo** es una enfermedad de baja incidencia y alta morbilidad/mortalidad. Puede causar una pérdida grave de función. Para determinar la incidencia, tipo de lesión medular e impacto funcional, se desarrolló un estudio descriptivo y retrospectivo, analizando datos demográficos, puntajes funcionales y puntajes neurológicos. El 65% de los casos estudiados eran hombres, la edad promedio fue de 55 años. Todas las lesiones de la columna fueron incompletas y con frecuencia se produjeron en la región cervical y torácica inferior. El 50% de las hemoorragias ocurrieron en la médula espinal anterior. La mayoría mostró un progreso después de un programa intensivo de rehabilitación. Se podría considerar que tiene un buen pronóstico funcional, relacionado con lesiones de la médula espinal sensitivo-motoras generalmente posteriores e incompletas que se beneficiarían de un tratamiento rehabilitador específico temprano (Sánchez Guerrero y col., 2023).

El **hematoma epidural espinal espontáneo** tiene una incidencia estimada de uno por millón de habitantes. Se clasifica como espontánea cuando no se puede vincular ninguna causa identificable con su aparición. Se hizo un estudio retrospectivo en pacientes diagnosticados entre 2001 y 2013. Se incluyeron 13 sujetos (7 hombres) con una edad media de 71 años. Del total, el 62% padecía hipertensión y el 54% estaba en tratamiento con anticoagulantes orales; de estos últimos, el 57% tenía un Índice Normalizado Internacional superior a 3. La manifestación más frecuente fue el dolor de columna (85%). Casi todos los sujetos presentaban un déficit neurológico asociado, ya fuera sensitivo-motor (70%), motor puro (15%) o sensitivo puro (7%). Cinco pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico y 8 a tratamiento conservador. Al cabo de 1 año, 3 de los pacientes tratados quirúrgicamente y 4 de los que recibían tratamiento conservador tenían una puntuación de 2 o inferior en la escala de Rankin modificada. Se observó peor pronóstico en pacientes con tratamiento anticoagulante, hematomas de gran tamaño, localización en la región lumbar y discapacidad motora de inicio más pronunciada. Concluyendo, la edad avanzada, la hipertensión y el tratamiento anticoagulante son los principales factores de riesgo. La presentación típica consiste en dolor de espalda con posterior déficit motor. En pacientes con síntomas motores establecidos, el tratamiento quirúrgico dentro de las primeras 24 hs parece ser la mejor opción (Muñoz González y col., 2015).

Referencias

- Ameer MA et al. Absceso epidural espinal. En: StatPearls [Internet]. Isla del Tesoro (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- Apaydin A et al. Efectos de diferentes tratamientos quirúrgicos sobre el dolor, la discapacidad, la ansiedad y la calidad de vida en la hernia discal lumbar. Cir Cir 92(1):39-45, 2024.
- Aransay-García A, Villarejo-Ortega FJ. Tratamiento de la siringomielia en pacientes con malformación de Chiari y craneosinostosis. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Neurol 63(10):455-459, 2016.
- Austrich Senosian E et al. Síndrome de Klippel-Feil. Imágenes tomográficas tridimensionales. Gac Med Mex 137(6):609-11, 2001.
- Bussières A et al. Intervenciones no quirúrgicas para la estenosis espinal lumbar que provoca claudicación neurogénica: una guía de práctica clínica. J Pain 22(9):1015-1039, 2021.
- Casado Pellejero J et al. Mielpexia: una técnica novedosa en la siringomielia postraumática. Neurosurgery a (Astur: Ed. Inglesa) S1130-1473(20)30129-9, 2020.
- Ciaramitaro P et al. Registro de siringomielia y síndrome de Chiari: avances en epidemiología, fenotipos clínicos e historia natural basados en una cohorte del noroeste de Italia. Ann Ist Super Sanita 56(1):48-58, 2020.
- García-Ramos CL et al. Espondilolistesis degenerativa I: principios generales. Acta Ortop Mex 34(5):324-328, 2020.
- Giner J et al. Actualización sobre la fisiopatología y manejo de la siringomielia no relacionada con la malformación de Chiari. Neurology (Ed. Inglesa) 34(5):318-325, 2019.
- Gonçalves-Ramírez FJ et al. Tornillo de compresión sin cabeza en el tratamiento de la espondilólisis guiado por neuronavegación y asistido por microscopio. Neurosurgery (Ed. Inglesa) 29(3):122-130, 2018.
- Jain N et al. Estenosis del canal lumbar: un análisis clínico-radiológico prospectivo. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurgery 81(5):387-391, 2020.
- Jiang Y et al. Descompresión bilateral endoscópica percutánea con abordaje unilateral para la estenosis espinal lumbar. J Vis Exp 204, 2024.
- Konieczny MR, Jäger. Espondilolistesis. Schmerz 38(2):157-166, 2024.
- Lee CY et al. Tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo del absceso epidural espinal extenso con laminotomía unilateral para la descompresión bilateral mediante una cureta ósea ultrasónica: una nota técnica. World Neurosurgery 168:111-119, 2022.
- Márquez Sánchez P. Espondilodiscitis. Radiología 58 Suplemento 1: 50-9, 2016.
- Massimi L et al. Diagnóstico y tratamiento de la malformación de Chiari tipo 1 en niños: el Documento de Consenso Internacional. Neur Science 43(2):1311-1326, 2022.
- Meissner-Haecker A, Urrutia J. ¿Agregar la fusión intersomática a la fusión posterolateral aumenta el éxito en el tratamiento quirúrgico de la espondilolistesis lumbar degenerativa? Med Ware 18(1):e7147, 2018.

- Muñoz González A et al. Hematoma epidural espinal espontáneo: estudio retrospectivo de una serie de 13 casos. Neurology 30(7):393-400, 2015.
- Palacios Martinez D et al. Síndrome de Klippel-Feil, una cervicalgia rara. Semergen 39(8):e63-7, 2013.
- Ruiz Hernández A, González Arnáiz E. Disfagia como manifestación primaria de impresión basilar: reporte de un caso. Endocrinol Diabetes Nutr (Ed. Inglesa) 71(3):133-137, 2024.
- Sánchez Guerrero AM et al. Lesión de la médula espinal asociada con hematoma epidural espinal espontáneo. Rehabilitación (Madr) 57(4):100783, 2023.
- Schwab J, Shah A. Absceso epidural espinal: diagnóstico, tratamiento y resultados. J Am Acad Orthop Surg 28(21):e929-e938, 2020.
- Shekarchizadeh A. et al. Resultado de los pacientes con estenosis del canal espinal lumbar debido a descompresión discogénica bajo láser percutáneo. Am J Neurodegener Dis 9(1):1-7, 2020.
- Scott Kreiner D et al. Revisión resumida de las guías: una guía clínica basada en evidencia para el diagnóstico y tratamiento del dolor lumbar. Columna Vertebral J 20(7):998-1024, 2020.
- Takebayashi K et al. Estudio comparativo a gran escala entre laminectomía microendoscópica y laminectomía endoscópica completa para el tratamiento de la estenosis del canal espinal lumbar de un solo nivel. Cureus 16(1):e52842, 2024.
- Vázquez Aguilar A et al. Espondilolistesis degenerativa. Influencia del índice de masa corporal en la evolución posquirúrgica. Acta Ortop Mex 30(1):13-6, 2016.
- Webb C et al. Estenosis espinal lumbar: diagnóstico y tratamiento. Med familiar 109(4):350-359, 2024.
- Wirth B, Schweinhardt P. Evaluación y manejo personalizado del dolor lumbar inespecífico. Eur J Dolor 28(2):181-198, 2024.
- Wu L, Munakomi S, Cruz R. Estenosis raquídea lumbar. En: StatPearls. Isla del Tesoro (FL): StatPearls 2024.

La presente obra integra aspectos embriológicos, histopatológicos, inmunológicos, genéticos y clínicos de las enfermedades cutáneas.
Para ello, se han reunido trabajos de embriólogos, inmunólogos, genetistas y dermatólogos, involucrados en el diagnóstico y tratamiento de dichas nosologías.
La autora se ha desempeñado en diversas especialidades: Embriología, Patología, Histología e Inmunología. Ha sido docente por más de cinco décadas alcanzando el cargo de Profesora Titular con dedicación exclusiva en la Cátedra de Citología, Histología y Embriología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP).
Ha desarrollado tareas de investigación en la UNLP y en la Comisión de Investigaciones Científicas de Buenos Aires (CICBA). En la actualidad es Profesora Extraordinaria en la Categoría Consulta.
La obra está dirigida a estudiantes y profesionales de la Salud, que deseen actualizar aspectos diversos de las enfermedades neurológicas, a fin de que optimicen las estrategias terapéuticas.

Gloria M. Cónsole-Avegliano
Médica. Doctora en Medicina. Especialista en Anatomía Patológica.
Médica Patóloga en el Hospital San Juan de Dios y en el Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata.
Profesora Titular de la Cátedra B de Citología, Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP).
Investigadora Independiente de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CICBA).
Docente-Investigadora (categoría I) del Programa de Incentivos de la UNLP.
Se ha dedicado durante cinco décadas a la enseñanza de la Histología-Patología-Embriología.
Su interés por la investigación se centró en el estudio de la glándula hipófisis, desarrollando numerosos proyectos colaborativos que analizaron diferentes condiciones experimentales.

EDITORIAL DE LA UNLP

ISBN 978-631-6568-63-2