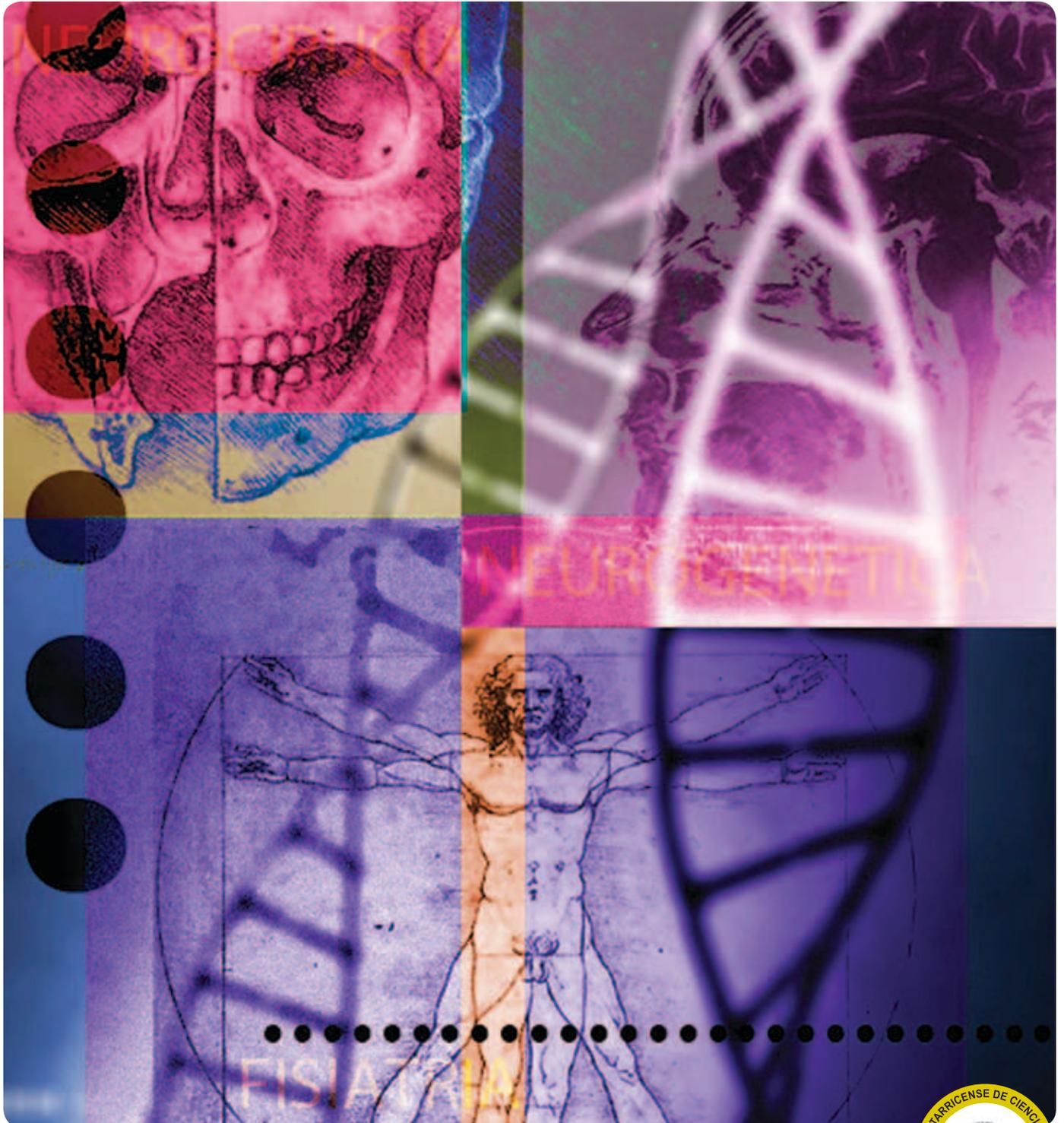


Neuroeje

Volumen 25 (1) Enero - Junio, 2012 • San José, Costa Rica

neuroeje.journal@gmail.com



ISSN-1011-5684

Publicación Semestral de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas



Neuroeje

| | |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Director y Presidente de la ACCN: | Dr. Dennis Chinchilla Weinstock Jefe de Neurología Hospital México, San José, Costa Rica |
| Director Honorario y Fundador: | Dr. Carlos Cabezas Campodónico Neurocirujano, Hospital México, San José, Costa Rica |
| Editor Ejecutivo: | Dr. Juan Antonio Valverde Espinoza Neurólogo e Internista, Hospital Dr. Maximiliano Peralta, Cartago, Costa Rica |
| Editor Médico: | Dr. Randall Pérez Rojas Neurólogo, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, San José, Costa Rica |

Comité Editorial

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dr. Huberth Fernández Morales Neurólogo, Hospital Dr. Calderón Guardia, San José, Costa Rica |
| Dr. Javier Contreras Rojas Psiquiatra Investigador, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica |
| Dr. Manuel Hernandez Gaitan Neuroradiólogo, Centro Nacional de Resonancia Magnética Nuclear, San José, Costa Rica |
| Dr. Carlos Contreras Dam Neurocirujano, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica |
| Dr. Juan Ignacio Padilla Cuadra Intensivista, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, San José, Costa Rica |

Comité Científico Nacional

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dra. Henriette Raventos Vorst Investigadora, Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica |
| Dr. Jaime Fornaguera Trias Director, Programa de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica |
| Dra. Patricia Cuenca Berger Directora, Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica |
| Dr. Alejandro Leal Esquivel Investigador, Biología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica |
| Dr. Daniel Valerio Aguilar Geriatra, Hospital Dr. Raul Blanco Cervantes, San José, Costa Rica |
| Dr. Rodolfo Salazar Fonseca Psiquiatra, Hospital Nacional Psiquiátrico, San José, Costa Rica |
| Dra. Severita Carrillo Barrantes Médico Fisiatra, Centro Nacional de Rehabilitación, San José, Costa Rica |
| Dr. Raúl Bonilla Montero Patólogo, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica |

Comité Científico Internacional

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dr. Fernando Barinagarrementeria Aldatz Neurólogo, Hospital Angeles Querétaro, Querétaro, México |
| Dr. Ernesto Herrera Magaña Neurocirujano, Clínica de Neurocirugía, San Salvador, El Salvador. |
| Dr. Allan Alvarez Neurólogo. Hospital del Valle, San Pedro Sula, Honduras. |
| Junta Directiva de la ACCN |
| Presidente Dr. Dennis Chinchilla Weinstock Jefe de Neurología, Hospital México, San José, Costa Rica |
| Secretario Dr. Alejandro Vargas Román Neurocirujano, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, San José, Costa Rica |
| Tesorero Dr. Manuel Carvajal Lizano Neurólogo, Hospital Hotel La Católica, San José, Costa Rica |
| Primer Vocal Dr. Juan Antonio Valverde Espinoza Neurólogo, Hospital Maximiliano Peralta, San José, Costa Rica |
| Segundo Vocal Dr. Mauricio Sittenfeld Appel Neurólogo, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica |
| Fiscal Dr. Juan Luis Segura Valverde Neurocirujano, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica |

Neuroeje

Volumen 25 (1) Enero - Junio, 2012 • San José, Costa Rica

neuroeje.journal@gmail.com





XV CONGRESO

CENTROAMERICANO DE NEUROLOGÍA

MANAGUA, NICARAGUA

PROFESORES INVITADOS

- U.S.A • Canadá • España • Honduras • Chile
- Argentina • Guatemala • Costa Rica • Panamá

TEMAS:

- Enfermedad Vasculal cerebral
- Movimientos Involuntarios
- Demencias
- Trastornos del sistema nervioso autónomo
- Neuropediatría
- Neuroimagen
- Epilepsia
- Esclerosis Múltiple
- Trastornos del sueño
- Taller de toxina botulínica

COSTO EN DÓLARES

- Neurólogos Extranjeros \$200.00
- Especialistas Nacionales \$100.00
- Médicos Generales,
Residentes y Estudiantes \$50.00

LOCAL: HOTEL HOLIDAY INN
FECHA: 22, 23 Y 24 DE NOVIEMBRE DEL 2012



INSCRIPCIONES

Hospital Militar
Tel 2222763-66 Ext 3179

Hospital Metropolitano Vivian Pellas
Tel. 22556900 Ext: 8-5170 o 8-5171

Hospital Lenin Fonseca
Hospital Carlos Roberto Huembes
Dr. Walter Diaz Tel 88822420

Hospital Bautista
Dr Rigoberto Castillo
Tel 88881055 o 22682511

Médicos extranjeros contactarse al e-mail:
octavioduartes@hotmail.com
jamc@cable.net.ni.

Reservas de Hotel:
Lic. Flor Zapata
ventas2@holidayinn.com.ni



Índice

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Editorial..... | VI |
| Carta al Editor: Aneurismas Dolicoectásicos..... Dr. Manuel Gadea Nieto | VII |
| Carta al Editor: El futuro de Neuroeje..... Dr. Teodoro Evans Benavides | VIII |
| Ataxias espinocerebelosas de herencia autosómica dominante (SCAs): características, clasificación y diagnóstico..... M.Sc Melissa Vásquez Cerdas / Dr. Húberth Fernández Morales | 9 |
| Revisión de Caso Clínico y de la Literatura: Demencia Rápidamente Progresiva causada por Enfermedad por Priones Carlos Esteban Alvarado Abarca / Oscar Méndez-Blanca / Raúl Bonilla-Montero / Juan Valverde-Espinoza | 20 |
| Diagnóstico Epidemiológico de los Pacientes Ingresados al Centro Nacional de Rehabilitación Vanessa Uclés-Villalobos / Paula Valverde-Cuevillas / Laura Mata-Jiménez | 29 |
| Características epidemiológicas de la población adulta con diagnóstico de gliomas atendida en los Hospitales Metropolitanos de San José, Costa Rica durante los años 2010-2012 Dr. Miguel Ángel Esquivel Miranda / Dr. Emmanuelle Vargas Valenciano / Bach. José Carlos Alonso Escalante Dr. Jorge Fernández Alpízar / Dr. Ronald Jiménez García / Dr. Carlos Cabezas Campodónico | 39 |
| Impacto de la terapia de estimulación cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo leve en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, febrero 2007- agosto de 2008..... Gustavo Leandro-Astorga / Erick Miranda-Valverde / Luis Emilio Corrales-Campos Daniel Valerio-Aguilar / Johan Córdoba-Moncada / Henry-Jaques Hernández-Gabarain Cynthia Chávez-Araya / Monserrat Peralta-Azofeifa / Mayra Cartín-Brenes | 47 |
| Importancia de Células Madre Tumoraes y Cultivos de Neuroesferas en Neurooncología..... Dr. Emmanuelle Vargas Valenciano / Dr. Miguel Ángel Esquivel Miranda | 55 |
| Dolicoectasia Intracraneal: Revisión de Caso Clínico y de la literatura Dr. Jean Carlo Young Leitón | 61 |

Editorial

La enfermedad cerebrovascular constituye a nivel mundial una de las tres principales causas de mortalidad. El evento isquémico también se sitúa actualmente dentro de las principales causas de morbilidad y de discapacidad. Si tomamos en cuenta las cifras mundiales, cada 45 segundos una persona sufre de un evento cerebrovascular isquémico y cada 3 minutos una persona muere por un uno de estos. Además existe un desalentador pronóstico de que para el año 2030 estos números se pueden duplicar.

Estas cifras no solo atañen a los pacientes sino también al personal de salud que se relaciona con los mismos. Para tener una idea, el evento cerebrovascular isquémico representa la principal emergencia neurológica y conlleva más de la mitad de los internamientos en los salones de neurociencias. Además, el cuidado del paciente, la adecuada instauración de la prevención secundaria y la rehabilitación representa una enorme inversión en términos de recurso humano y económico.

Durante años el manejo de estos pacientes se basó en la contemplación de la evolución natural de la enfermedad. No fue sino hasta los años ochentas donde inició una concientización por parte del equipo de salud que comenzó con la creación de unidades especializadas para el cuidado del paciente con un ictus. Con estas se logró disminuir la mortalidad del evento cerebrovascular. Sin embargo, el verdadero salto que produjo un concreto impacto en las estadísticas previamente mencionadas fue la implementación del rT-PA en los protocolos de atención a partir del estudio NINDS rT-PA en 1995.

Fue a partir de este año donde se aprobó el uso del rT-PA por la FDA como un fármaco con el potencial de revascularizar al paciente con un infarto cerebral. Varios estudios, incluyendo el NINDS rT-PA, los tres estudios ECASS y el ATLANTIS han demostrado la alta eficacia y la seguridad del fármaco si se aplica endovenosamente en las primeras 4.5 horas del infarto. Se demostró claramente que el número necesario para tratar es de 3 y el número necesario para dañar es de 30. Con este fármaco se obtiene una mejoría absoluta en alrededor de 15% de los pacientes tratados y hasta del 50% a largo plazo en el grupo restante.

Sin embargo Costa Rica tuvo un atraso de alrededor de 16 años en el acceso protocolizado de este medicamento. En el año 2003 inició un proyecto en el área de neurociencias del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia que contemplaba la creación de la primera Unidad de Neurología Vascular. Se inició con el entrenamiento de un neurólogo en esa área y se inició con el equipamiento de la futura unidad. Alrededor del 2007 se comenzaron los trámites para el acceso del rT-PA a nivel de la seguridad social. La tarea involucró concomitantemente el entrenamiento y concientización de estudiantes, residentes, especialistas de todas las áreas, enfermeras y directivos. Esto último con el fin de formar un engranaje multidisciplinario para la mejor atención del paciente con enfermedad cerebrovascular isquémica.

Después de laboriosos nueve años se inició en diciembre pasado el plan piloto de trombolisis para el paciente con ictus. Sin embargo, la meta es llevarlo a todos los hospitales del país para cubrir a una población que por mucho tiempo ha recibido manejo contemplativo.

Es ineludible para toda nuestra comunidad de neurociencias conocer del programa, conocer el protocolo de aplicación y participar en la educación de la población y del resto de profesionales afines al área de la salud. Es un honor para la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas y para el Comité Editorial de Neuroeje ser partícipe de este proceso que planea devolver la esperanza a personas que la habían perdido cuando súbitamente un ictus les interrumpió su bienestar.

Dr. Randall A. Pérez – Rojas

Editor Médico

Neuroeje

Aneurismas Dolicoectásicos

Dr. Manuel Gadea Nieto
Especialista en Neurocirugía
Hospital México, San José, Costa Rica.

mgadean@hotmail.com

Con la aparición del reporte del Estudio Cooperativo de Aneurismas Intracraneeos y Hemorragia Subaracnoidea en 1966, los aneurismas con un diámetro mayor de 25 mm fueron considerados gigantes, acuñándose el término de “aneurismas gigantes”. Estos aneurismas tienen una incidencia entre 5 y 7 % del total diagnosticado. La mayoría de los aneurismas gigantes son saculares, sin embargo, existe una subcategoría denominada aneurismas dolicoectásicos.

Durante las dos últimas décadas, los adelantos en las técnicas microneuroquirúrgicas, endovasculares, neuroanestésicas y de imágenes, han hecho posible el mejor manejo de estas lesiones tan complejas y anteriormente con tan altas tasas de morbimortalidad. El diagnóstico adecuado es la llave para el planeamiento del paradigma del tratamiento quirúrgico, sea este un abordaje microneuroquirúrgico o endovascular.

En 1934, E. Moniz hace la primera descripción por imágenes de una lesión dolicoectásica. Conforme la realización de estudios angiográficos fue siendo adoptada en los distintos centros como método de estudio, las publicaciones fueron apareciendo con contribuciones relacionadas con el diagnóstico y el manejo de este tipo tan complejo de casos.

Los aneurismas dolicoectásicos se tipifican por su tortuosidad, elongación y ectasia. A pesar de que son más frecuentes en la circulación posterior, no son exclusivos de ésta. La incidencia está influida por el patrón de referencia hacia el centro en el cual se realice el estudio de incidencia de este tipo de lesiones.

La clínica depende de si la lesión se sitúa en la circulación anterior o en la posterior. No obstante, el fenómeno más frecuente es el isquémico, seguido por efecto de masa, mientras que en muy pocos casos, el motivo de la consulta es un episodio de hemorragia subaracnoidea.

Los aneurismas dolicoectásicos se han asociado a enfermedades sistémicas tales como el síndrome de Marfán o la displasia fibromuscular, así como a otros desórdenes sistémicos, como la hipertensión arterial y la arteriosclerosis.

La meta en el tratamiento de este tipo de aneurismas gigantes incluye la disminución de los efectos de masa producidos, el riesgo de sangrado y el de embolismo. El método de tratamiento elegido depende de la experiencia de cada centro, teniendo en entendido que quién debe manejar este tipo de casos debe ser un profesional formalmente entrenado y con experiencia en la solución de los problemas complejos que conlleva cada caso individual, tanto quirúrgico como endovascular, o bien combinado, médico ó expectante.

El futuro de Neuroeje

Dr. Teodoro Evans Benavides
Jefe de Clínica Servicio de Neurocirugía
Hospital México, San José, Costa Rica
Profesor de la Universidad de Costa Rica

tevans@racsa.co.cr

En la anterior edición de Neuroeje, editada en diciembre del 2011, se resalta un gran esfuerzo del Comité Editorial y La Junta Directiva de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas, no sólo en el campo intelectual y organizativo, sino también en el económico, el cual es crítico en estos tiempos.

En épocas anteriores, formando parte del Comité Editorial de Neuroeje, bajo la coordinación del Dr. Carlos Cabezas Campodónico, nos preocupó la idea de indexar la Revista, lo cual es una ardua labor aún pendiente. Para indexarla se exigen una serie de requisitos ^{1,2}, siendo uno de los más importantes, que la revista tenga edición impresa, ya que al existir únicamente en formato digital, no puede ser indexada. Otro aspecto fundamental es la periodicidad de la misma, así como su difusión. Un ejemplo por seguir en las publicaciones costarricenses es la Revista de Biología Tropical de la Universidad de Costa Rica, actualmente entre las de mayor impacto en la región centroamericana y latinoamericana en general, indexada en varios portales.

En el anterior número de Neuroeje, a pesar de la normativa publicada en la sección de Información para Autores: “Indicar el autor al que se le puede contactar como correspondencia: nombre, institución y forma como autoriza el contacto (apdo. postal, e-mail, teléfono o fax)”, no se cumple con este requisito en el artículo Caracterización funcional y motora de los pacientes de la Clínica de Esclerosis Múltiple del Hospital San Juan de Dios. Otro punto fundamental para la correcta cita bibliográfica en los artículos es utilizar el término Referencias, aceptado internacionalmente, en lugar de Bibliografía.

Indiscutiblemente estas observaciones son en pro de una crítica sana y constructiva en la mejora de tan prestigiosa revista médica que nos enorgullece: Neuroeje.

Referencias

1-<http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/jsel.html> (enero 2012).

2-<http://www.equator-network.org> (enero 2012).

Ataxias espinocerebelosas de herencia autosómica dominante (SCAs): características, clasificación y diagnóstico

M.Sc Melissa Vásquez Cerdas

Investigadora, Instituto de Investigaciones en Salud (INISA) y Programa de Investigación en Neurociencias (PIN), Universidad de Costa Rica.

Correspondencia: Instituto de Investigaciones en Salud (INISA). Universidad de Costa Rica. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio. San José, Costa Rica. Código postal: 2060 San José. Tel: (506)2511-3050. Fax: (506) 2511-5130.

Dr. Húberth Fernández Morales

Neurólogo, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, San José, Costa Rica

melissa.vasquez@ucr.ac.cr

Resumen

Las ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes (SCAs, también conocidas como ADCAs) comprenden un grupo de trastornos neurodegenerativos hereditarios, caracterizados por la pérdida de balance y coordinación motora, muy heterogéneos desde el punto de vista clínico, patológico y genético. La edad de inicio de los síntomas clínicos es típicamente entre los 30 y los 50 años de edad. La prevalencia mundial se estima en 5-7 casos por cada 100 000 personas. La genética molecular ha permitido localizar en el genoma humano, un gran número de genes responsables de ataxias y establecer una mejor correlación fenotipo-genotipo. La clasificación actual está basada en el análisis genético-molecular. El gen causante de la enfermedad ha sido identificado en al menos 21 subtipos: SCA1–SCA3, SCA5–SCA8, SCA10-SCA15/16, SCA17, SCA18, SCA23, SCA27, SCA28, SCA31, SCA36 y DRPLA. En el resto de las SCAs, los genes, y por lo tanto las mutaciones, permanecen sin ser identificados. De acuerdo al tipo de mutación, actualmente hay tres categorías principales de SCAs: causadas por expansiones de repeticiones CAG en regiones codificantes, causadas por expansiones de repeticiones en regiones no codificantes y causadas por mutaciones convencionales. El diagnóstico de las SCAs debe basarse en la historia clínica, la evaluación física y neurológica, la exclusión de otras enfermedades, antecedentes familiares y estudios genéticos. Dado el patrón de herencia autosómico dominante el asesoramiento genético es esencial.

Palabras clave: ataxia hereditaria, ataxias espinocerebelosas, SCAs, diagnóstico diferencial, diagnóstico molecular.

Abstract

The autosomal dominant spinocerebellar ataxias (SCAs, also known as ADCAs) are a group of progressive neurodegenerative diseases characterized by loss of balance and motor coordination, and comprise a highly heterogeneous group from the clinical, pathological and genetic point of view. The age of onset of the clinical symptoms is typically between 30 and 50 years of age and the prevalence estimated of about 5-7 cases per 100 000 people. The molecular genetics has allowed to locate in the human genome, a large number of genes responsible for ataxia and establish a better phenotype-genotype correlation. The current classification is based on genetic and molecular analysis. The gene causing the disease has been identified in at least 21 subtypes: SCA1–SCA3, SCA5–SCA8, SCA10-SCA15/16, SCA17, SCA18, SCA23, SCA27, SCA28, SCA31, SCA36 and DRPLA. In the rest of SCAs, the genes and, therefore, the mutations remain to be identified and characterized. Currently, there are three major categories of SCAs: SCAs caused by CAG repeat expansions that encode the amino acid glutamine in the disease protein, SCAs that are due to noncoding repeat expansions and SCAs that are caused by conventional mutations in specific genes. Diagnosis is based on clinical history, physical and neurological examination, exclusion of other diseases, family history and genetic studies. Given the autosomal dominant pattern of inheritance, genetic counseling is essential.

Keywords: hereditary ataxia, spinocerebellar ataxias, SCAs, differential diagnosis, molecular diagnosis.

Introducción

La ataxia como signo clínico hace referencia a la pérdida de control de los movimientos voluntarios del cuerpo y a la incapacidad para coordinar la marcha y la postura. Esta falta de coordinación de los movimientos se puede manifestar en la falta de equilibrio (principalmente al caminar), en una descoordinación de las extremidades superiores (dismetría) o en el deterioro en el control de los movimientos oculares o de los músculos que intervienen en el habla. Los pacientes con ataxia no pueden caminar de manera constante, además tienen dificultad para hablar y, eventualmente, pierden la capacidad de tragar y respirar sin problemas. La ataxia es provocada por la degeneración variable de neuronas en la corteza cerebelosa, tronco cerebral, vías espinocerebelosas y sus conexiones aferentes / eferentes.¹

En términos generales, hay dos categorías principales de ataxias: ataxias adquiridas y ataxias hereditarias. Las ataxias adquiridas tienen una causa endógena o exógena no genética y dentro de las condiciones que pueden causarlas están: golpes en la cabeza, accidentes cerebrovasculares, un tumor cerebral, un cáncer en otra parte del cuerpo (ovario, pulmón), una hemorragia cerebral, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinmunes (lupus), esclerosis múltiple, problemas endocrinos (hipotiroidismo), una infección vírica severa (meningitis), malformaciones congénitas del cerebro o cerebelo, deficiencias de vitaminas (vitamina E, vitamina B12), intolerancia al gluten, exposiciones a ciertas drogas, medicamentos o toxinas (antiepilépticos, benzodiazepinas, metales pesados, alcohol, etc), un paro cardíaco o respiratorio, entre otras.

Por otra parte están las ataxias hereditarias, con claros antecedentes familiares, también llamados casos familiares, que tienen una base genética. Las ataxias hereditarias son las más comunes y por lo tanto las más estudiadas. Es importante considerar que pueden ocurrir ataxias hereditarias en familias sin historia previa de la enfermedad (conocidas como ataxias *esporádicas*). Las ataxias hereditarias se asocian principalmente con atrofia del cerebelo (Figura 1), la parte del sistema nervioso que controla la coordinación de los movimientos y se han dividido tradicionalmente en dos clases principales:

1. Ataxias causadas por errores innatos del metabolismo: estos trastornos generalmente se heredan de forma autosómica recesiva y típicamente se presentan

en la infancia. Ej: Abetalipoproteinemia o síndrome de Bassen, enfermedad de Refsum, etc.

2. Ataxias degenerativas progresivas: este grupo de trastornos, que son más comunes que los anteriores, se suelen clasificar de acuerdo con la localización cromosómica del defecto genético y el patrón en que se heredan. La mayoría de estas ataxias se heredan con un patrón autosómico dominante en el cual la persona afectada hereda una copia del gen anormal de uno de los progenitores, como por ejemplo las ataxias espinocerebelosas (SCAs), la atrofia dentatorubropalidoluisiana (DRPLA) y las ataxias episódicas (EAs). Algunos tipos de ataxias se heredan en un patrón autosómico recesivo en el cual ambos progenitores pasan una copia del gen defectuoso, como el caso de la ataxia de Friedreich (FRDA) y la ataxia telangiectasia (AT) y, raramente se heredan, en un patrón ligado al cromosoma X, por ejemplo el Síndrome de ataxia y tremor asociado a frágil X (FXTAS).



Figura 1. Resonancia Magnética T1 que evidencia atrofia cerebelosa importante en paciente de 53 años, con ataxia de 3 años de evolución.

Como se mencionó anteriormente, entre las ataxias hereditarias de herencia autosómica dominante, están las ataxias espinocerebelosas (SCAs, de acuerdo a las siglas del inglés) anteriormente también conocidas como ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (ADCAs de acuerdo a las siglas del inglés). Las SCAs comprenden un grupo de trastornos neuro-

degenerativos hereditarios, muy heterogéneos desde el punto de vista clínico, patológico y genético.²⁻⁵. En las siguientes secciones se abordará este tipo específico de ataxias.

Características clínicas de las SCAs

Aunque la ataxia es el signo clínico característico en las SCAs, son pocas las que presentan un síndrome cerebeloso casi puro y neurodegeneración aislada en la corteza cerebelosa.¹. El síndrome cerebeloso está frecuentemente asociado a otros signos neurológicos. Los pacientes usualmente exhiben un síndrome cerebeloso lentamente progresivo con varias combinaciones de trastornos oculomotores, disartria, dismetría, tremor cinético y/o marcha atáxica.⁴. También pueden presentar retinopatía pigmentaria, trastornos de movimiento extrapiramidales (parkinsonismo, disquinesia, distonia, corea), signos piramidales, síntomas corticales (convulsiones, daño cognitivo/síntomas comportamentales) y neuropatía periférica.^{1,6}

También en muchos pacientes con ataxias se han observado alteraciones psicológicas y psiquiátricas. En muchos se ha encontrado demencia, principalmente en pacientes con SCA2 y SCA10. En la SCA 13 se presenta retraso mental y en pacientes con SCA10 y SCA17 se han descrito trastornos de personalidad, depresión y ansiedad.⁷

En general, la mayoría de las SCAs son trastornos multisistémicos que presentan una gran variabilidad clínica. La SCA7 es la que presenta la menor variabilidad fenotípica y se caracteriza por pérdida de la visión debido a una distrofia pigmentaria de la retina.⁸

Aunque unos tipos de ataxia son más severos que otros, dentro de un mismo tipo, no todos los pacientes presentan la misma gravedad de la enfermedad. En unos casos los síntomas son más leves y con una progresión más lenta, mientras que en otros la enfermedad puede ser más agresiva y llevar a una incapacidad funcional temprana.

La aparición típica de los síntomas en las SCAs ocurre generalmente entre la tercera y cuarta década de vida, pero hay muchas variaciones entre los subtipos y los síntomas, pues hay reportes de inicio en la infancia e incluso después de los 60 años.⁹

Epidemiología de las SCAs

Su baja incidencia hace que este tipo de enfermedades se engloben dentro del grupo conocido como enfermedades raras y por lo tanto, en la actualidad, existe mucho desconocimiento social de las mismas.

La prevalencia mundial se estima en 5-7 casos por cada 100 000 personas.¹⁰. Además se estima que entre 1 y 3 europeos por cada 100 000 tienen SCA.^{11,12}. Las SCA1, SCA2, SCA3 y SCA6 son las más frecuentes, siendo la SCA3 el subtipo más frecuente. Se han reportado cifras más altas en determinadas poblaciones debido a un efecto fundador.¹⁰. Hay efectos fundadores en los genes de la SCA2 (40 / 100 000 casos) en Cuba¹³, SCA3 en Portugal^{14,15}, la SCA7 en los escandinavos y la SCA10 en México^{4,16}. La frecuencia relativa de SCA³ es alta en Brasil (69%)¹⁷, Portugal (58%)^{14,15}, China (49%)¹⁸, Japón (26-63%)¹⁹⁻²¹, Países Bajos (28%)¹¹ y Alemania (42%)²² y es más baja en Francia (20%)²³, Canadá (24%)²⁴ y USA (21%)²⁵ y rara en India (3%)²⁶, Noruega (4%)²⁷ e Italia (1%)¹⁶.

De acuerdo a lo anterior es importante considerar la epidemiología de forma independiente para cada tipo de ataxia y de acuerdo a la población en estudio.

De acuerdo a lo anterior es importante considerar la epidemiología de forma independiente para cada tipo de ataxia y de acuerdo a la población en estudio.

Clasificación clínica y genético-molecular de las SCAs

Las SCAs han sido difíciles de clasificar debido a la heterogeneidad fenotípica inter e intra familiar que existe. Inicialmente las SCAs con inicio en edad adulta, se clasificaban de acuerdo a los hallazgos histopatológicos en atrofia olivopontocerebelosa y atrofia cerebelo-cortical. Posteriormente, Harding^{6,28} propuso una clasificación de las ataxias de inicio tardío. Esta clasificación se utiliza ampliamente en la práctica clínica y clasifica a las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes (ADCA), según el criterio clínico, en tres categorías: tipo I, tipo II y tipo III. Cuadro 1.

Aunque esta clasificación aún se utiliza en la práctica clínica, la aplicación de la genética molecular al estudio de las ataxias desde finales de los ochenta y en la década de los noventa ha permitido localizar en el genoma humano, un gran número de genes responsables de ataxias y establecer una mejor correlación fenotípica-genotípica. De esta forma, la clasificación actual está basada en el análisis genético-molecular (genotipo) y se inclina más y más hacia el defecto genético subyacente. Esta clasificación genético-molecular es actualmente la más aceptada por la comunidad científica mundial y cada tipo diferente se nombra con la abreviación SCA más el número arábico.

Cuadro 1. Clasificación modificada de Harding de las ADCA

| Tipo de ADCA | ADCA tipo I | ADCA tipo II | ADCA tipo III |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Características clínicas | Síndrome cerebeloso con oftalmoplegia, signos piramidales y extrapiramidales, deterioro cognitivo y neuropatía periférica | Síndrome cerebeloso con retinopatía pigmentaria | Síndrome cerebeloso “puro” (inicio tardío) |
| Neuropatología | Degeneración del cerebelo y de los ganglios basales, corteza cerebral, nervio óptico, sistemas pontomedulares, tractos espinales y nervios periféricos | Degeneración cerebelo y degeneración retinal pigmentaria | Degeneración del cerebelo |
| Loci Genéticos | SCA1, SCA2, SCA3, SCA4, SCA8, SCA10, SCA12, SCA13, SCA17 a la SCA25, SCA27, SCA28 y DRPLA. | SCA7 | SCA5, SCA6, SCA11, SCA14, SCA15/16, SCA26, SCA29, SCA30 y SCA31. |

go correspondiente al número de *locus*.

La determinación de la naturaleza de las mutaciones subyacentes causantes de las patologías ha permitido una clasificación genética objetiva, así como la delineación de los cuadros clínicos de cada tipo de ataxia.

Hasta la fecha se han reportado, al menos 29 diferentes loci genéticos asociados con alguno de los subtipos de SCAs: SCA1-SCA8, SCA10-SCA23, SCA25-SCA31, SCA36 y DRPLA.¹ (Se ha comprobado que SCA15 y SCA16 son la misma enfermedad al igual que SCA19 y SCA22. Los códigos SCA9 y SCA24 aún no han sido asignados). Sin embargo, a partir de 1993, cuando se descubrió la etiología molecular del primer tipo de SCA²⁹, el gen causante de la enfermedad ha sido identificado en al menos 21 subtipos de SCAs: SCA1-SCA3, SCA5-SCA8, SCA10-SCA15/16, SCA17, SCA18, SCA23, SCA27, SCA28, SCA31, SCA36 y DRPLA^{1,30}. En el resto de las SCAs, los genes, y por lo tanto las mutaciones, permanecen sin ser identificados y caracterizados. En el cuadro 2 se muestra un resumen de las SCAs de herencia autosómica dominante más comunes.

De acuerdo al tipo de mutación, en la actualidad hay al menos tres categorías principales de SCAs:

1. *SCAs causadas por expansiones de repeticiones CAG en regiones codificantes:*

Esta categoría incluye las SCAs causadas por expansiones de repeticiones CAG (citósina, adenina, guanina) que codifican una repetición pura del aminoácido glutamina en la proteína respectiva. Estas enfermedades de “poli-glutamina” incluyen la SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, SCA17 y la atrofia dentatorubropalidoluisiana (DRPLA), así como al menos otras dos enfermedades que no son principalmente síndromes atáxicos: la enfermedad de Huntington (HD) y la atrofia muscular espinobulbar (SBMA). Las SCAs de poliglutaminas constituyen las ataxias hereditarias dominantes más comunes, es el grupo más estudiado y representan conjuntamente, más del 50% de las familias afectadas en casi todas las regiones del mundo.⁴⁸

Estos trastornos se manifiestan por encima de un umbral de repeticiones CAG que varía en función del gen, pero que usualmente es sobre las 37-40 repeticiones CAG, por lo que se presume que una vía patogénica similar está involucrada en estas SCAs. Se supone que los mecanismos de ganancia de función tóxicos, comunes en estas enfermedades causadas por poliglutaminas, son la agregación y la deposición de proteínas mal plegadas en las neuronas, dando lugar a la formación de inclusiones nucleares y citoplasmáticas características, que contienen componentes celulares como ubiquitina, componentes del proteosoma, la chaperona HSP70 y factores de transcripción entre otros. Todo esto lleva a la disfunción neuronal

Cuadro 2. Características genético-moleculares y clínicas de las ataxias espinocerebelosas autosómicas dominantes (SCAs) más comunes

| Subtipo de SCA | Gen | Proteína | Localización cromosómica | Tipo de Mutación | Localización génica de la mutación | Signos princ. asociados con ataxia | Edad de inicio Promedio | Referencias |
|-------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------|
| SCA1 | ATXN1 | Ataxina 1 | 6p23 | (CAG) _n | Codificante (exón) | Demencia, signos piramidales y extrapiramidales (parkinsonismo), nistagmus, neuropatía periférica, movimientos sacádicos lentos | 4ta década | 29, 31 |
| SCA2 | ATXN2 | Ataxina 2 | 12q24.12 | (CAG) _n | Codificante (exón) | Neuropatía periférica, movimientos oculares lentos, disfagia, daño cognitivo, hiporreflexia, a veces demencia | 3era a 4ta década | 32, 33 |
| SCA3/MJD | ATXN3 | Ataxina 3 | 14q32.12 | (CAG) _n | Codificante (exón) | Fasciculaciones, oftalmoplegia, nistagmus, diplopia, signos piramidales (paraplejía espástica) y extrapiramidales (parkinsonismo, distonía), neuropatía periférica, síntomas neuropsiquiátricos | 4ta década | 34, 35 |
| SCA6* | CACNA1A | Subunidad α_{1A} del canal de Ca voltaje dependiente | 19p13.2 | (CAG) _n | Codificante (exón) | Síndrome cerebelar puro, doble visión, signos piramidales y extrapiramidales (parkinsonismo), neuropatía periférica, migraña, pérdida de sensibilidad profunda | 5ta a 6ta década Progresión lenta (>25 años) | 36 |
| SCA7 | ATXN7 | Ataxina 7 | 3p14.1 | (CAG) _n | Codificante (exón) | Maculopatía, degeneración retiniana, oftalmoplegia, signos piramidales | 3era a 4ta década | 37,38 |
| SCA8 | ATXN8OS/ ATXN8 | Ataxina 8 | 13q21 | (CAG) _n / (CTG) _n | No codificante (3' UTR) | Neuropatía sensorial, migraña, síntomas neuropsiquiátricos (disfunción ejecutiva, depresión), mioclonus, daño en sensibilidad vibratoria | 4ta década (39 años) Progresión lenta | 39,40 |
| SCA10 | ATXN10 | Ataxina 10 | 22q13.31 | (ATTCT) _n | No codificante (intrón 9) | Crisis convulsivas, epilepsia, deterioro cognitivo, signos piramidales y extrapiramidales | 4ta década (36 años) | 41, 42 |
| SCA12 | PPP2R2B | Subunidad reguladora β de la fosfatasa 2A, específica del cerebro | 5q32 | (CAG) _n | No codificante (5' UTR) | Tremor de cabeza y extremidades superiores, parkinsonismo, hiperreflexia, neuropatía, a veces demencia | 4ta década (33 años) Progresión lenta | 43 |
| SCA17/HDL4 | TBP | Proteína de unión a la caja TATA | 6q27 | CAA/CAG _n | Codificante | Demencia, psicosis, corea, distonía, mioclonus, epilepsia, convulsiones, parkinsonismo aislado, síntomas parecidos a la enfermedad de Huntington (HD) | 6 a 34 años | 44, 45 |
| DRPLA | ATN1 | Atrofina 1 | 12p13.31 | (CAG) _n | Codificante | Demencia, corea, mioclonus, epilepsia. Frecuentemente se confunde con la enfermedad de Huntington (HD) | 10-59 años | 46, 47 |

* Enfermedad alélica con la ataxia episódica 2 (EA2)

SCA= ataxia espinocerebelosa, UTR= región no traducible, MJD= enfermedad de Machado-Joseph, HDL4= enfermedad de Huntington-like tipo 4, DRPLA= atrofia dentatorubropalidolusiana,

y eventualmente a la muerte celular de grupos neuronales específicos en distintas partes del sistema nervioso.¹

En estas SCAs existe una correlación inversa entre la longitud de la repetición y la edad de inicio.⁴ Al igual que la edad de inicio, el cuadro clínico en las SCAs causadas por poliglutaminas depende de la longitud del tracto de repeticiones CAG. Conforme progresa la enfermedad el cuadro clínico llega a ser cada vez más complejo, llevando a disfunción neurológica y finalmente a la muerte. Las correlaciones fenotipo-genotipo han demostrado que las diferencias en el tamaño de repetición contribuyen a la variación en la progresión y severidad de la enfermedad.⁵

Los trastornos en la marcha son el síntoma inicial en dos terceras partes de todos los pacientes con diagnóstico de SCA. Otros síntomas como visión doble, disartria, alteración de la escritura y vértigo episódico preceden la ataxia en 4% de los pacientes.⁴⁹

En un amplio estudio que incluyó 526 pacientes con SCA1, SCA2, SCA3, y SCA6, los signos piramidales (67%) y los signos oculomotores del tronco cerebral (74%) fueron más frecuentemente asociados con el síndrome cerebeloso en SCA1, mientras que la participación de los nervios periféricos fue más frecuente en la SCA2 (68%). El 24% de los pacientes con SCA3 tenía distonía.⁵⁰ En la SCA7, una disminución de agudeza visual (83%) y auditiva (24%) fue el signo predominante de la enfermedad.⁵¹ Sin embargo, ningún examen clínico puede distinguir con precisión entre las diferentes SCAs de poliglutamina, pero estas formas de SCAs se pueden distinguir de otros subtipos de SCA.⁵²

Las personas afectadas por SCAs causadas por expansiones de poliglutamina presentan el fenómeno clínico conocido como anticipación genética. La anticipación es la disminución de la edad de inicio de los síntomas y el aumento en la severidad de la enfermedad, en sucesivas generaciones de una familia. Dos hechos explican la anticipación: las expansiones son inestables y con frecuencia se expanden durante la transmisión de una generación a la siguiente, además las expansiones típicamente más grandes suelen causar la aparición temprana de la enfermedad.⁴⁸ Sin embargo, los mecanismos moleculares de la inestabilidad genómica aún son desconocidos.^{4,53} Entre las SCAs causadas por repeticiones expandidas, la antici-

pación se produce con mayor fuerza en algunos trastornos que en otros. Es particularmente severa en la SCA7, donde puede dar lugar a expansiones de gran tamaño, causando la enfermedad en los recién nacidos.⁴⁸ Además en SCA7, también han sido documentadas expansiones de novo a partir de alelos normales grandes.⁵⁴⁻⁵⁶

Las expansiones paternas son más propensas a ser inestables durante la transmisión. Este sesgo vía paterna a menudo se atribuye al aumento del número de divisiones mitóticas que precede la gametogénesis masculina, pero también podría deberse a alteraciones en la actividad y concentración de las proteínas de reparación del ADN.⁵⁷ La anticipación de la edad de inicio es por lo tanto, una consecuencia de la inestabilidad molecular.

2. SCAs causadas por expansiones de repeticiones en regiones no codificantes:

Esta segunda categoría comprende las SCAs que son causadas por expansiones de repeticiones en regiones no codificantes en los respectivos genes. En otras palabras, la expansión patológica no codifica glutamina ni ningún otro aminoácido en la proteína. Los síndromes atáxicos incluidos en esta categoría son: la SCA8, SCA10, SCA12⁴⁸, SCA31⁵⁸ y SCA36.⁵⁹ Las SCA8, SCA10 y SCA12 son causadas por trinucleótidos expandidos ó repeticiones de pentanucleótidos que ocurren en: una región no traducida (Ej: trinucleótido CTG en la SCA8), en un intrón (Ej: pentanucleótido ATTCT en la SCA10), o en el promotor (Ej: trinucleótido CAG en la SCA12).^{4,16,53} En la SCA31 la mutación consiste de la inserción de repeticiones del pentanucleótido TGGAA.⁵⁸ En la SCA36 la mutación consiste en la expansión de repeticiones del hexanucleótido GGCCTG en el intrón 1 del respectivo gen. En estas enfermedades no está claro cómo una repetición en una región no codificante causa neurodegeneración. Al menos para la SCA8 y SCA10, la teoría prevaleciente es que estas expansiones no traducidas causan la enfermedad a través de un mecanismo de ganancia de función (mecanismo tóxico dominante) provocado por la acumulación de transcritos de ARN que contienen repeticiones expandidas CUG o CCUG, sin embargo otros mecanismos también se han propuesto.⁶⁰

3. SCAs causadas por mutaciones convencionales:

Esta categoría contiene las SCAs que son causadas por mutaciones convencionales como duplicaciones, deleciones, mutaciones de cambio de sentido, mutaciones sin sentido y mutaciones en el sitio de empalme, en genes específicos que codifican para proteínas del citoesqueleto, proteínas de canales iónicos, proteínas quinasas, factores de crecimiento de fibroblastos, etc. Hasta hace unos años, ninguna SCA pertenecía a esta categoría. Actualmente encontramos la SCA5, SCA11, SCA13, SCA14, SCA15, SCA18, SCA23, SCA27, y SCA28. En estas SCAs diferentes mecanismos son responsables de la ataxia y de la neurodegeneración. La degeneración del cerebelo y del tronco cerebral puede ser la consecuencia biológica de las perturbaciones en cualquiera de las muchas vías celulares diferentes.⁴⁸ Conforme la tecnología para detectar defectos genéticos en enfermedades raras sea más fácil y más rápida, esta categoría de SCAs seguirá creciendo en los próximos años.

En general, el fenotipo de los pacientes con SCAs causadas por mutaciones convencionales difiere del fenotipo de los pacientes con SCAs causadas por expansiones de poliglutaminas. La progresión de las enfermedades claramente se diferencia: severa e incapacitante en las SCAs por expansión de poliglutaminas, lo cual contrasta con un curso lentamente progresivo, a pesar de un inicio temprano (frecuentemente en la infancia), y una vida bastante saludable, en los pacientes con SCAs causadas por mutaciones convencionales. Por lo tanto, las terapias ofrecidas a los pacientes difiere y los tratamientos deben tener en cuenta la importancia de las lesiones del cerebelo en cada una de estas las enfermedades.⁵

Características comunes de las SCAs

Tal vez la característica más común entre las SCAs es el patrón de neurodegeneración. Muchas SCAs tienen atrofia cerebelosa amplia, que involucra células de Purkinje y capas de células granulares, así como núcleos cerebelosos profundos. Sin embargo, muchas SCAs se caracterizan por su neurodegeneración extracerebelar. Por ejemplo, las SCAs de poliglutamina, excepto la SCA6, muestran una participación significativa del tronco cerebral. La SCA6 por el contrario suele ser una “ataxia cerebelosa pura” en la cual las células de Purkinje degeneran. La participación ganglionar basal también es común en muchas SCAs y la participación de la corteza cerebral contribuye

de manera significativa a las características clínicas en unas pocas SCAs, sobre todo la SCA17. La participación de la médula espinal y los nervios periféricos son también bastante comunes. En contraste, algunas características son relativamente únicas para una SCA específica, tales como la degeneración de la retina en la SCA7 y la epilepsia en la SCA10.⁴⁸

Una segunda característica es la marcada variabilidad en el fenotipo. Esta heterogeneidad se explica principalmente por el hecho de que las expansiones, que causan la mayoría de las SCAs, pueden variar mucho en tamaño. Las expansiones más grandes suelen causar una enfermedad más grave y de inicio más temprano. La naturaleza dinámica de las repeticiones expandidas también explica la aparición continua de nuevas expansiones que causan la enfermedad en la población. Los casos nuevos surgen de repeticiones de tamaño intermedio que, aunque no son lo suficientemente grandes como para causar la enfermedad, son lo suficientemente grandes como para ser propensos a una mayor expansión en la siguiente generación. Así, en individuos con ataxia progresiva de aparición en el adulto, sin antecedentes familiares de enfermedades similares, el médico debe considerar la posibilidad de una nueva mutación en una de las SCAs conocidas. La SCA con mayor frecuencia en este escenario es la SCA6.⁴⁸

Una última característica compartida entre las SCAs es su progresión implacable. En la mayoría de las SCAs un proceso degenerativo progresivo conduce a la muerte en un período de 15 a 30 años.⁴⁸

Vías Celulares y moleculares implicadas en la Neurodegeneración

Las expansiones de repeticiones pueden ocurrir en regiones codificantes y no codificantes del ADN. Por lo tanto, las repeticiones ejercen sus efectos perjudiciales a través de diferentes mecanismos moleculares, los cuales pueden traslaparse.⁶¹

El cerebelo y el tronco cerebral son las regiones más afectadas, pero otras estructuras también pueden verse involucradas, dando lugar a una serie considerable de fenotipos.^{9,16,51,62} Escuchar. Leer fonéticamente. Incluso los subtipos de SCAs considerados como formas cerebelosas puras revelan una neurodegeneración no sólo en el cerebelo y las vías espinocerebelosas, sino también en muchas otras áreas del sistema nervioso central y periférico.¹

La neurodegeneración progresiva en las SCAs es mediada por proteínas mutantes capaces de inducir daño neuronal y déficits en la neurotransmisión sináptica al interferir con varias vías celulares y moleculares conservadas, como: la agregación de proteínas, la desregulación de la transcripción y expresión génica, el sistema ubiquitina-proteosoma, alteraciones de la homeostasis del calcio, la activación de las rutas pro-apoptóticas, entre otras. Estas vías interactúan y se refuerzan mutuamente, llevando a la acumulación de daño celular que eventualmente conduce a la disfunción y, finalmente, a la muerte de las neuronas a través de una serie de eventos. Escuchar. Leer fonéticamente.

La comprensión de los mecanismos patogénicos que subyacen la neurodegeneración en las SCAs está llevando a la identificación de posibles blancos terapéuticos que en última instancia, facilitarán el descubrimiento de fármacos.

Establecimiento del diagnóstico de ataxia hereditaria

Para establecer el diagnóstico de ataxia hereditaria se requiere lo siguiente⁶³:

1. Detección en el examen clínico/neurológico de los típicos signos y síntomas incluyendo: incapacidad para coordinar la marcha y movimientos de dedos y manos, frecuentemente asociados con disartria y nistagmus.
2. Exclusión de las causas no genéticas de ataxia (ver Diagnóstico Diferencial).
3. Documentar la naturaleza hereditaria mediante una historia familiar positiva de ataxia (al menos tres generaciones para establecer el patrón de herencia), la identificación de una mutación que causa la ataxia o el reconocimiento de un fenotipo clínico característico de una forma genética de ataxia.

En algunas personas sin antecedentes familiares de ataxia puede que no sea posible establecer una causa genética, si los resultados de las pruebas genéticas disponibles son normales.

Diagnóstico diferencial de ataxia hereditaria

El diagnóstico diferencial de la ataxia hereditaria incluye la consideración de causas adquiridas, no genéticas como: el

alcoholismo, las deficiencias de vitaminas, la esclerosis múltiple, enfermedades vasculares, tumores primarios o metastásicos, o enfermedades paraneoplásicas asociados a carcinoma oculto de ovario, mama o pulmón, entre otras. La posibilidad de una causa no genética debe tenerse en cuenta en cada individuo con ataxia, porque pueden estar disponibles tratamientos específicos.⁶³

Por otra parte, existen varias enfermedades genéticas que pueden traslaparse con las SCAs desde el punto de vista fenotípico. Los siguientes trastornos deben ser considerados en el diagnóstico diferencial de las SCAs de herencia dominante: ataxias episódicas (EA 1-5), paraplejía espástica hereditaria (HSP), enfermedad de Huntington (HD), el tremor esencial y neuropatías sensoriales motoras hereditarias (HSMN).¹⁰. Algunos trastornos autosómicos recesivos, las enfermedades mitocondriales, enfermedades ligadas al X, o incluso las enfermedades esporádicas también puede imitar el fenotipo de las SCAs. En particular, las leucodistrofias, las citopatías mitocondriales (Síndrome de Kearns-Sayre, **Síndrome de epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rasgadas (MERRF)**, Síndrome de encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo stroke-like (MELAS), Síndrome de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria (NARP), Síndrome de Leigh, la ataxia de Friedreich (FRDA), el síndrome X frágil (FRAXA), la epilepsia mioclónica progresiva o la atrofia multisistémica (MSA) deben ser considerados.⁶¹

Diagnóstico genético-molecular de las ataxias

Las enfermedades neurológicas degenerativas con trastornos de la marcha son heterogéneas y difíciles de clasificar considerando solamente características clínicas. Dos factores hacen que el diagnóstico clínico sea difícil entre las SCAs: (1) dentro de un subtipo genético, los signos clínicos son muy variables y (2) hay un notable traslape fenotípico entre ellas.

La marcada variabilidad fenotípica de las SCAs, incluso dentro de una misma familia, hace que el médico neurólogo se enfrente con grandes dificultades para dar un diagnóstico definitivo. Por lo tanto, el diagnóstico no puede basarse únicamente en la evaluación clínica, sino que es necesaria una búsqueda genética detallada para confirmarlo.⁴. El diagnóstico molecular resulta una herramienta muy útil para determinar de cuál enfermedad se trata, al menos en aquellos casos causados por mutaciones en genes conocidos.

El diagnóstico requiere inicialmente una evaluación para determinar la presencia de la ataxia y el tiempo de inicio de la enfermedad, pero debe basarse en la combinación de los hallazgos clínicos, los antecedentes familiares, datos sobre la frecuencia de las SCAs en la población y un estudio genético confirmatorio (tamizaje en los genes de SCA actualmente identificados) para determinar el tipo exacto de enfermedad.⁶⁴⁻⁶⁵ Es importante que las pruebas moleculares se soliciten después de excluir las causas no genéticas (diagnóstico diferencial) y considerar todas las características clínicas y epidemiológicas, con el fin de reducir el número de pruebas genéticas y estrechar las posibilidades diagnósticas. Las pruebas para las ataxias hereditarias menos comunes deben ser individualizadas y dependen de factores tales como el origen étnico (Ej: SCA10 en la población mexicana) o ciertos síntomas característicos como degeneración macular (Ej.SCA7), convulsiones (Ej. SCA10), la presencia de temblor (Ej. SCA12), la presencia de déficit cognitivo o corea (Ej. SCA17). Cuadro 3.

clínicamente como no afectados debido a un fenotipo más leve (quizás menor número de repeticiones) o debido a penetrancia reducida. También los pacientes podrían presentar una mutación nueva, o la historia familiar podría ser negativa debido a falsa paternidad.¹ La frecuencia de pruebas genéticas positivas en pacientes con aparente ataxia esporádica va de 2% a 22%.⁶⁶⁻⁶⁷ Es importante también recordar que mientras que una prueba genética positiva para una SCA específica establece el diagnóstico, una prueba genética negativa no excluye una ataxia hereditaria. Asimismo, en ausencia de una historia familiar de ataxia, es más probable que se trate de una enfermedad autosómica recesiva en vez de una autosómica dominante.

En el caso de las SCAs de herencia autosómica dominante el riesgo de recurrencia es del 50% y en muchos casos las SCAs son de inicio tardío, posterior a la edad reproductiva, por lo que no se tiene conciencia de la transmisión hereditaria. Por lo tanto, es importante que una vez que se diagnostique a un

Cuadro 3. Guía para dirigir el diagnóstico genético, basada en los principales signos clínicos presentes en las ataxias espinocerebelosas dominantes (SCAs)

| Signo clínico | Primeras pruebas genéticas | Segundas pruebas genéticas |
|------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Ataxia cerebelar pura | SCA6, SCA5 | SCA11, SCA14, SCA15, SCA16, SCA26 |
| Demencia | SCA17, DRPLA | SCA2, SCA13, SCA19, SCA21 |
| Psicosis | DRPLA, SCA17 | SCA13 |
| Epilepsia | SCA10, DRPLA | SCA17 |
| Corea | DRPLA, SCA17 | SCA1 |
| Mioclonus | DRPLA | SCA2, SCA19 |
| Tremor | SCA2, SCA8, SCA12 | SCA16, SCA21 |
| Parkinsonismo | SCA3, SCA12 | SCA2, SCA21 |
| Distonia | SCA3 | SCA17 |
| Espasticidad | SCA3 | SCA1, SCA7 |
| Neuropatía periférica | SCA3, SCA4, SCA18, SCA25 | SCA1 |
| Oftalmoplegia | SCA3, SCA2, SCA1 | |
| Movimientos sacádicos lentos | SCA2 | SCA7, SCA1, SCA3, SCA17 |
| Retinopatía pigmentaria | SCA7 | |

Las expansiones de repeticiones en SCA1, SCA2, y SCA3 causan aproximadamente el 40-80% de las ataxias cerebelosas autosómicas dominantes, dependiendo de la población. Estas expansiones se pueden buscar en los llamados casos *esporádicos*. Hay que recordar que una historia familiar negativa o desconocida no excluye una SCA. Padres afectados pueden haber muerto antes de llegar a la edad de inicio de los síntomas, principalmente en SCAs con inicio tardío como la SCA6, además parientes portadores de una mutación pueden aparecer

paciente con una SCA se evalúe a toda la familia, con el fin de identificar al mayor número posible de individuos afectados y/o en riesgo para así brindarles un adecuado asesoramiento genético.

Conclusiones

Las ataxias espinocerebelosas deben ser diagnosticadas mediante la historia familiar, la evaluación neurológica (con es-

tudios de apoyo en los que se incluyen estudios de imagen, electrofisiología y patología) y el análisis genético. En otras palabras, el diagnóstico de un individuo debe tener como base la correlación fenotipo-genotipo.

El diagnóstico correcto de las ataxias espinocerebelosas dominantes, sin embargo, es sólo el comienzo. El paciente debe ser tratado desde el inicio de manera integral, evaluar algunas opciones de tratamiento y teniendo siempre en cuenta el apoyo psicológico y social. Además, es importante que se dé asesoramiento genético y educación a la familia antes y después de las pruebas genéticas.

Las ataxias espinocerebelosas dominantes son enfermedades progresivas y en este momento no hay tratamiento efectivo que cure o detenga el curso de la enfermedad. Aunque los pacientes se pueden beneficiar de algunos fármacos que alivian sus síntomas, estos son muy costosos y/o ineficientes, sin embargo, son las medidas rehabilitadoras las más eficaces para retardar el curso de la enfermedad. La práctica constante de rehabilitación motora, es lo que evita los trastornos posturales tan frecuentes en estas enfermedades. Además se puede proporcionar terapia del lenguaje para la disartria y disfagia, terapia ocupacional, que incluya adaptación del hogar a la condición del paciente, fisioterapia y evaluación de medidas y dispositivos para ayudar a la deambulación, pues por el momento éstas son las únicas herramientas con las que cuentan estos pacientes para mejorar su calidad de vida.

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Las referencias para esta revisión fueron identificadas a través de la búsqueda en PubMed, y se usaron los siguientes términos de búsqueda: “spinocerebellar ataxia” y “autosomal dominant cerebellar ataxia”. Solamente se consideraron manuscritos publicados en inglés. Además se usaron algunas referencias de otros artículos relevantes. Se incluyeron artículos publicados hasta diciembre del 2011. Los artículos fueron seleccionados sobre la base de relevancia del tema juzgada por los autores, así como por la facilidad de acceso al artículo citado.

Referencias

1. Matilla A, Sánchez I, Corral M et al. Cellular and Molecular Pathways Triggering Neurodegeneration in the Spinocerebellar Ataxias. *Cerebellum* 2010; **9**: 148-166.
2. Basu P, Biswanath Ch, Gangopadhaya PK et al. Analysis of CAG repeats in SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 and DRPLA loci in spinocerebellar ataxia patients and distribution of CAG repeats at the SCA1, SCA2 and SCA6 loci in nine ethnic populations of eastern India. *Hum Genet* 2000; **106**: 597-604.
3. Silveira I, Miranda C, Guimaraes L et al. Trinucleotide repeats in 202 families with ataxia: a small expanded (CAG)_n allele at the SCA17 locus. *Arch Neurol* 2002; **59**: 623-629.
4. Manto M. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *The Cerebellum* 2005; **4**: 2-6.
5. Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet* 2010; **9**: 885-894.
6. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983; **1**: 1151-1155.
7. Frago M, Rasmussen A. Aspectos neuropsicológicos de las Ataxias Espinocerebelosas autosómico dominantes. *Salud Mental* 2002; **25**(5): 40-49.
8. Gupta SN, Marks HG. Spinocerebellar ataxia type 7 mimicking Kearns-Sayre syndrome: a clinical diagnosis is desirable. *J Neurol Sci* 2008; **264**: 173-176.
9. Yamada M, Sato T, Tsuji S et al. CAG repeat disorder models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol* 2008; **115**: 71-86.
10. Schols L, Bauer P, Schmidt T et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004; **3**: 291-304.
11. van de Warrenburg B, Sinke R, Verschuuren C et al. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurol* 2002; **58**: 702-708.
12. Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Bauer P et al. Spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3 and 6: Disease severity and non-ataxia symptoms. *Neurology* 2008; **71**: 982-989.
13. Orozco G, Estrada R, Perry TL, et al. Dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy from eastern Cuba. Clinical, neuropathological, and biochemical findings. *J Neurol Sci* 1989; **93**: 37-50.
14. Sequeiros J, Coutinho P. Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. *Adv Neurol* 1993; **61**: 139-53.
15. Vale J, Bugalho P, Silveira I et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia: frequency analysis and clinical characterization of 45 families from Portugal. *Eur J Neurol* 2010; **17**: 124-128.
16. Brusco A, Gellera C, Cagnoli C et al. Molecular Genetics of Hereditary Spinocerebellar Ataxia: Mutation Analysis of Spinocerebellar Ataxia Genes and CAG/CTG Repeat Expansion Detection in 225 Italian Families. *Arch Neuro.* 2004; **61**: 727-733.
17. Teive HA, Munhoz RP, Raskin S et al. Spinocerebellar ataxia type 6 in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; **66**: 691-694.
18. Tang B, Liu C, Shen L et al. Frequency of SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, and DRPLA CAG trinucleotide repeat expansion in patients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese kindreds. *Arch Neurol* 2000; **57**: 540-544.
19. Basri R, Yabe I, Soma H et al. Spectrum and prevalence of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in Hokkaido, the northern island of Japan: a study of 113 Japanese families. *J Hum Genet* 2007; **52**: 848-855.
20. Maruyama H, Izumi Y, Morino H et al. Difference in disease-free survival curve and regional distribution according to subtype of spinocerebellar ataxia: a study of 1,286 Japanese patients. *Am J Med Genet* 2002; **114**: 578-583.
21. Shibata-Hamaguchi A, Ishida C, Iwasa K et al. Prevalence of spinocerebellar degenerations in the Hokuriku district in Japan. *Neuroepidemiology* 2009; **32**: 176-183.
22. Schols L, Amoiridis G, Buttner T et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Ann Neurol* 1997; **42**: 924-932.

23. Durr A, Forlani S, Cazeneuve C et al. Conventional mutations are associated with a different phenotype than polyglutamine expansions in spinocerebellar ataxias. *Eur J Hum Genet* 2009; **17** (suppl 2): 335.
24. Kraft S, Furtado S, Ranaway R et al. Adult onset spinocerebellar ataxia in a Canadian movement disorders clinic. *Can J Neurol Sci* 2005; **32**: 450–458.
25. Moseley ML, Benzow KA, Schut LJ et al. Incidence of dominant spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. *Neurology* 1998; **51**: 1666–1671.
26. Faruq M, Scaria V, Singh I et al. SCA-LSVD: a repeat-oriented locus-specific variation database for genotype to phenotype correlations in spinocerebellar ataxias. *Hum Mutat* 2009; **30**: 1037–1042.
27. Erichsen AK, Koht J, Stray-Pedersen A et al. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain* 2009; **132**: 1577–88.
28. Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the 'the Drew family of Walworth'. *Brain* 1982; **105**: 1–28.
29. Orr HT, Chung MY, Banfi S et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993; **4**(3): 221–226.
30. Wang JL, Yang X, Xia K et al. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequence. *Brain* 2010; **133**: 3510–3518.
31. Matilla A, Goold R, Giunti P. Clinical, genetic, molecular, and pathophysiological insights into spinocerebellar ataxia type 1. *Cerebellum* 2008; **7**: 106–114.
32. Sanpei K, Takano H, Igarashi S et al. Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nature Genetics* 1996; **14**: 277–284.
33. Lastres-Becker I, Rub U, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2). *Cerebellum* 2008; **7**: 115–24.
34. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet.* 1994; **8**(3): 221–228.
35. Riess O, Rub U, Pastore A et al. SCA3: neurological features, pathogenesis and animal models. *Cerebellum* 2008; **7**: 125–137.
36. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 1997; **15**: 62–69.
37. David G, Dürr A, Stevanin G et al. Molecular and clinical correlations in autosomal dominant cerebellar ataxia with progressive macular dystrophy (SCA7). *Hum Mol Genet* 1998; **7**(2): 165–170.
38. Garden GA, La Spada AR. Molecular pathogenesis and cellular pathology of spinocerebellar ataxia type 7 neurodegeneration. *Cerebellum* 2008; **7**: 138–149.
39. Koob MD, Moseley ML, Schut LJ et al. An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). *Nat Genet* 1999; **21**(4): 379–384.
40. Ikeda Y, Daughters RS, Ranum LP. Bidirectional expression of the SCA8 expansion mutation: one mutation, two genes. *Cerebellum* 2008; **7**: 150–158.
41. Rasmussen A, Matsuura T, Ruano L et al. Clinical and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. *Ann Neurol* 2001; **50**(2): 234–239.
42. Lin X, Ashizawa T. Recent progress in spinocerebellar ataxia type-10 (SCA10). *Cerebellum* 2005; **4**: 37–42.
43. Holmes SE, O'Hearn EE, McInnis MG et al. Expansion of a novel CAG trinucleotide repeat in the 5' region of PPP2R2B is associated with SCA12. *Nat Genet* 1999; **23**(4): 391–392.
44. Koide R, Kobayashi S, Shimohata T et al. A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: a new polyglutamine disease? *Hum Mol Genet* 1999; **8**(11): 2047–53.
45. Nakamura, K, Jeong S, Uchiyama T et al. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum. Molec. Genet* 2001; **10**: 1441–1448.
46. Koide, R, Ikeuchi T, Onodera O et al. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA). *Nature Genet* 1994; **6**: 9–13.
47. Tsuji S. Dentatorubral-pallidolusian atrophy: clinical aspects and molecular genetics. *Adv Neurol* 2002; **89**: 231–239.
48. Soong B, Paulson HL. Spinocerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol* 2007; **20**: 438–446.
49. Globas C, du Montcel ST, Baliko L et al. Early symptoms in spinocerebellar ataxia type 1, 2, 3, and 6. *Mov Disord* 2008; **23**: 2232–2238.
50. Schmitz-Hubsch T, Coudert M, Bauer P et al. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology* 2008; **71**: 982–989.
51. David G, Durr A, Stevanin G et al. Molecular and clinical correlations in autosomal dominant cerebellar ataxia with progressive macular dystrophy (SCA7). *Hum Mol Genet* 1998; **7**: 165–170.
52. Maschke M, Oehlert G, Xie TD et al. Clinical feature profile of spinocerebellar ataxia type 1–8 predicts genetically defined subtypes. *Mov Disord* 2005; **20**: 1405–1412.
53. Tsai HF, Liu CS, Leu TM et al. Analysis of trinucleotide repeats in different SCA loci in spinocerebellar ataxia patients and in normal population of Taiwan. *Acta Neurol Scand* 2004; **109**: 355–360.
54. Bauer P, Kraus J, Matoska V et al. Large de novo expansion of CAG repeats in patient with sporadic spinocerebellar ataxia type 7. *J Neurol* 2004; **251**: 1023–1024.
55. Mittal U, Roy S, Jain S et al. Post-zygotic de novo trinucleotide repeat expansion at spinocerebellar ataxia type 7 locus: evidence from an Indian family. *J Hum Genet* 2005; **50**: 155–157.
56. Stevanin G, Giunti P, Belal GD et al. De novo expansion of intermediate alleles in spinocerebellar ataxia 7. *Hum Mol Genet* 1998; **7**: 1809–1813.
57. Pearson CE, Nichol K, Cleary JD. Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. *Nat Rev Genet* 2005; **6**: 729–742.
58. Sakai H, Yoshida K, Shimizu Y et al. Analysis of an insertion mutation in a cohort of 94 patients with spinocerebellar ataxia type 31 from Nagano, Japan. *Neurogenetics* 2010; **11**: 409–415.
59. Kobayashi H, Abe K, Matsuura T et al. Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. *Am J Hum Genet* 2011; **89**: 121–130.
60. Todd PK, Paulson HL. RNA-mediated neurodegeneration in repeat expansion disorders. *Ann Neurol* 2010; **67**: 291–300.
61. Manto M. Chapter 23: Dominant Ataxias. In *Cerebellar disorders: A practical approach to Diagnosis and management*, ed. M. Manto. Cambridge, NY: Cambridge University Press, New York 2010, pp. 242–283
62. Velázquez L, Sánchez G, Santos N et al. Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: Insights into SCA2 founder effect in Holguin. *Neuroscience Letters* 2009; **454**: 157–160.
63. Bird TD. Hereditary Ataxia Overview. In: *GeneReviews* at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (online resource). Copyright University of Washington, Seattle. 1998–2012. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1138/#ataxias.REF.pulst.2010.1>
64. Lau KK, Lam K, Shiu KL et al. Clinical features of hereditary spinocerebellar ataxia diagnosed by molecular genetic analysis. *Hong Kong Med J* 2004; **10**(4): 255–259.
65. Juvonen V, Hietala M, Savontaus ML. The occurrence of dominant spinocerebellar ataxias among 251 Finnish ataxia patients and the role of predisposing large normal alleles in a genetically isolated population. *Acta Neurol Scand* 2005; **111**: 154–162.
66. Schols L, Szymanski S, Peters S et al. Genetic background of apparently idiopathic sporadic cerebellar ataxia. *Hum Genet* 2000; **107**: 132–137.
67. Pujana MA, Corral J, Gratacos M et al. Spinocerebellar ataxias in Spanish patients: Genetic analysis of familial and sporadic cases. The Ataxia Study Group. *Hum Genet* 1999; **104**: 516–522.

Revisión de Caso Clínico y de la Literatura: Demencia Rápidamente Progresiva causada por Enfermedad por Priones

Carlos Esteban Alvarado Abarca

carlosesteban855@hotmail.com

Médico Interno. Universidad Latina de Costa Rica, Hospital Dr. Maximiliano Peralta

Oscar Méndez-Blanca

Médico Asistente Especialista en Psiquiatría, Fellowship en Neuropsiquiatría, Hospital Dr. Maximiliano Peralta

Raúl Bonilla-Montero

Médico Asistente Especialista en Patología, Subespecialista en Neuropatología, Hospital San Juan de Dios

Juan Valverde-Espinoza

Médico Asistente Especialista en Neurología y Medicina Interna, Hospital Dr. Maximiliano Peralta

Antecedentes Clínicos

Se trata de una paciente femenina, ama de casa, de 66 años de edad, oriunda de San Juan de Chicué, en Oreamuno de Cartago. Dominancia siniestra, casada y con estudios de primaria incompleta. Como diagnósticos conocidos, fue portadora de hipertensión arterial (HTA) por aproximadamente 15 años, su tratamiento consistía de verapamilo, hidroclorotiazida, alfa-metildopa e irbersartan. Además fue diabética tipo 2 (DMt2) por aproximadamente 5 años, tratada con metformina. También tenía reemplazo hormonal con levotiroxina durante los últimos cinco años, pues se le había realizado una tiroidectomía por un bocio difuso. Otro antecedente de importancia fue un carcinoma de cérvix, el cual se había diagnosticado cuatro años atrás y fue necesario su abordaje con quimioterapia y radioterapia local, con un éxito terapéutico al punto que ginecología oncológica le había dado de alta.

Esta paciente tenía además una larga historia de sintomatología psiquiátrica, con episodios depresivos recurrentes que iniciaron después del nacimiento del segundo de sus cuatro hijos, hace 37 años. Los cuadros depresivos la llevaron a múltiples internamientos en los hospitales Nacional Psiquiátrico, Chacón Paut y Calderón Guardia. Su tratamiento crónico consistía en fluoxetina y clonazepam. También en setiembre de 2011 realizó un intento de autoeliminación con una sobredosis de fármacos antidepresivos y antihipertensivos, del cual se recuperó sin secuelas físicas. No se reportó en su historia ningún antecedente de episodios de hipomanía, manía, psicóticos, ni consumo de sustancias ilícitas, tabaco ni licor.

Un aspecto relevante es la historia familiar de trastornos neuropsiquiátricos, dado que dos hermanos de la paciente cometieron suicidio, al igual que un sobrino cercano. Además, en el año 1992, su padre falleció por un síndrome demencial rápidamente progresivo complicado con una neumonía, en el Hospital Max Peralta de Cartago.

Padecimiento Actual

La paciente fue llevada por su familia al Hospital Max Peralta en la última semana de febrero de 2012, pues había presentado alrededor de dos semanas con deterioro progresivo del estado de alerta, pérdida del lenguaje y rigidez de las extremidades.

Ya desde principios del mes de enero había recaído con síntomas depresivos, caracterizados por astenia, hipobulia, apatía, insomnio, adinamia y negatividad para realizar actividades que antes le parecían placenteras. Alrededor de la segunda semana con esta sintomatología, agregó parafasias fonéticas y fonémicas. Para la tercera semana de evolución entró en un cuadro de mutismo, desarrolla una marcha descoordinada y con marcada rigidez en las extremidades, junto con facies de perplejidad y dolor cuando los familiares la movilizaban o intentaban establecer comunicación con ella.

Al término del primer mes de síntomas su marcha era atáxica y muy dificultosa por la rigidez de las extremidades. Sufre una caída en el baño en la segunda semana de febrero, con trauma craneano y pérdida de la conciencia, lo cual ameritó su primera evaluación en el servicio de emergencias, del cual se egresó al descartar secuelas agudas del trauma. Una TAC de cerebro sin medio de contraste no demostró lesiones. No se detalló en su cuadro de síntomas de fondo ni en aspectos específicos de la exploración clínica.

Dos semanas más tarde se añadió disfagia. Dada la dificultad para alimentarse, fue llevada de nuevo a evaluación en la sala de emergencias. En esta ocasión, la exploración física reportó a la paciente alerta pero desorientada, sin verbalizar ni seguir órdenes simples y su habitus externo daba la impresión de una facies de "temor". Las pupilas se describieron como simétricas y con reflejos pupilares normales, no se detalla fondo de ojo ni otros pares craneales. Se encontró con franca hipertensión de cuatro extremidades, reflejos plantares flexores y

reflejos miotáticos normales. Había rigidez nucal en todas las direcciones de movimiento. Tenía globo vesical. Sus signos vitales eran estables, afebril, eupneica, hemodinámicamente estable y no habían detalles relevantes en otros aparatos ni sistemas. Se aborda como un cuadro de alteración de la conciencia versus un trastorno psiquiátrico. Se le solicitó una tomografía axial de cerebro (TAC), bioquímica, hemograma y punción lumbar.

Evolución en Sala de Emergencias

Del abordaje inicial descrito se documentaron los siguientes resultados: glucemia 90 mg/dL por micrométodo, hemograma con serie roja y plaquetas normales pero con serie blanca alterada (recuento total de leucocitos 22 100/uL con 92% de neutrófilos y 1% de bandas). Nitrógeno ureico en 36.1 mg/dL y creatinina normal, con electrolitos normales excepto por sodio, en 129 mmol/L. El examen general de orina estaba normal. El líquido cefalorraquídeo (LCR) fue normal como se muestra en los resultados de la tabla 1. La TAC fue de muy mala calidad y con artificios por movimiento, sin embargo no demostró sangrados o hipertensión intracraneana. (Ver figura 1).

Se solicitó una evaluación inicial por psiquiatría. En ella se destacó la desorientación de la paciente, el mutismo y la falta de un familiar para recabar más información. Además se resaltó la leucocitosis y la hiponatremia, por lo que se propuso un cuadro confusional agudo y se recomendó ingresar al hospital y estudiar por causa orgánica.

Tuvo una estadía de cuatro días en emergencias, donde su condición clínica se mantuvo sin cambio. Estudios realizados no revelaron una causa específica de su alteración conductual, motora, del lenguaje y de la conciencia. Los tóxicos en sangre fueron negativos, la hormona estimulante de tiroides (TSH) se determinó dentro de rangos normales, la prueba treponémica de VDRL fue negativa. Se revisaron marcadores tumorales que también fueron negativos. Se le dio cobertura antibiótica empírica por la leucocitosis, enfocada hacia vías urinarias (a pesar del EGO normal) con una cefalosporina de primera generación y normalizó el recuento leucocitario, así como su estado bioquímico (específicamente la natremia). Se mantuvo siempre afebril y con condición hemodinámica y ventilatoria normal. Se alimentó por sonda nasogástrica (SNG) y se colocó sonda de Foley (SF). Se internó en salón de Medicina Interna el 27 de febrero de 2012.

| VARIABLE | RESULTADO |
|------------------------------|--------------|
| Presencia de microorganismos | Negativo |
| LDH | 56 UI/L |
| Proteínas | 36 mg/dl |
| Glucosa | 84 mg/dl* |
| Eritrocitos | 10 |
| Leucocitos | 0 |
| Crenocitos | 0 |
| Aspecto | Transparente |

Tabla 1. Características del LCR de ingreso, en sala de emergencias, el 23 de febrero 2012. *Glucemia concomitante 138 mg/dL.

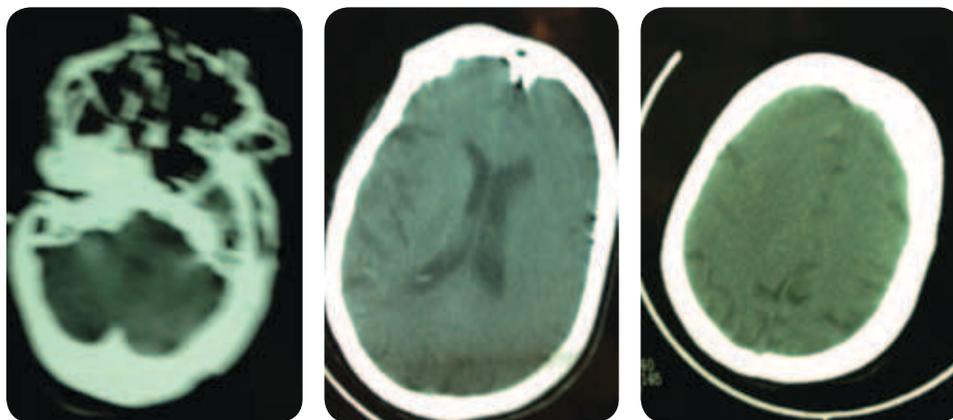


Figura 1. TAC sin medio de contraste al ingreso a la sala de emergencias, 23 de febrero 2012. Tiene una mala resolución y artificios por movimiento, sin embargo es posible observar el sistema ventricular y los surcos de la superficie en forma normal y no se encuentran claras lesiones extra o intraaxiales, en fosa posterior ni supratentorial.

Evolución Intrahospitalaria

Una segunda evaluación por parte de psiquiatría, el 29 de febrero, mantuvo la opinión de que su estado confusional pudo ser causado por enfermedad orgánica y debía continuarse la evaluación exhaustiva. Se solicitó evaluación por neurología y un electroencefalograma (EEG).

La valoración por neurología se realizó el día 01 de marzo, en la cual se describió a la paciente alerta, con poca interacción espontánea con el medio externo, sin verbalizar y con una expresión facial de temor, aunque con seguimiento visual de un objeto y atendiendo algunas órdenes motoras simples. Sólo emitió algunos quejidos de dolor durante la exploración física, pero sin retiro de extremidades ante el estímulo nociceptivo. El fondo de ojo estaba normal en ambos ojos y sus pares craneales funcionaban de forma íntegra, aunque hubo dificultad de evaluar los pares bulbares por hipertonía mandibular. Tenía además franca hipertonía en las cuatro extremidades, pero no tenía piramidalismo claro, pues sus reflejos miotáticos fueron normales, la respuesta plantar fue flexora bilateral y no se encontró clonus. Se encontró rigidez nucal pero se interpretó como posiblemente parte de su hipertonía general. Sus signos vitales y curva febril estaban normales.

Las pruebas de laboratorio y gabinete hasta el momento no determinaban ningún trastorno específico infeccioso, metabólico, tóxico, inflamatorio, neoplásico o traumático. Sin embargo un EEG realizado el 27 de febrero demostró un ritmo lento de base poco organizado (ver figura 2). Hasta este punto era la única prueba de organicidad, por lo que se planteó la

posibilidad de un estado catatónico versus una encefalopatía aguda de causa no clara, por lo que se solicita mantener evaluación por psiquiatría y dar seguimiento al caso.

El 5 de marzo se realiza una tercera valoración psiquiátrica, sin embargo en esta ocasión el cuadro clínico había cambiado de forma marcada. Al cuadro clínico este día se le sumó la aparición de mioclonías, aunado a un mayor deterioro del estado de alerta, mutista y con una conducta muy desorganizada y errática. El psiquiatra tomando en cuenta estos nuevos hallazgos interroga a la familia y se obtiene un nuevo dato importante.

Veinte años atrás, en 1992, el padre de esta paciente se deterioró cognitivamente de forma rápida, fue internado y estudiado en el Hospital Max Peralta, donde falleció por una demencia rápidamente progresiva. El neurólogo en esa oportunidad planteó el diagnóstico de una posible enfermedad por priones, por la evolución clínica y los hallazgos electroencefalográfico, pero no tuvo apoyo institucional para realizar estudios anatomopatológicos de autopsia. Con esta información, se replanteó el diagnóstico como una demencia rápidamente progresiva con alta probabilidad de enfermedad por priones en esta paciente. Se recomendó la realización de EEGs seriados, una resonancia magnética cerebral (MRI), la determinación de proteína tau y de la proteína 14-3-3 en LCR. Se solicitó reevaluación por neurología y se prescribió quetiapina en dosis bajas como antipsicótico.

El 6 de marzo se revaloró por neurología y efectivamente se confirmó la presencia de mioclonías generalizadas y de convulsiones parciales motoras predominantemente en hemi-

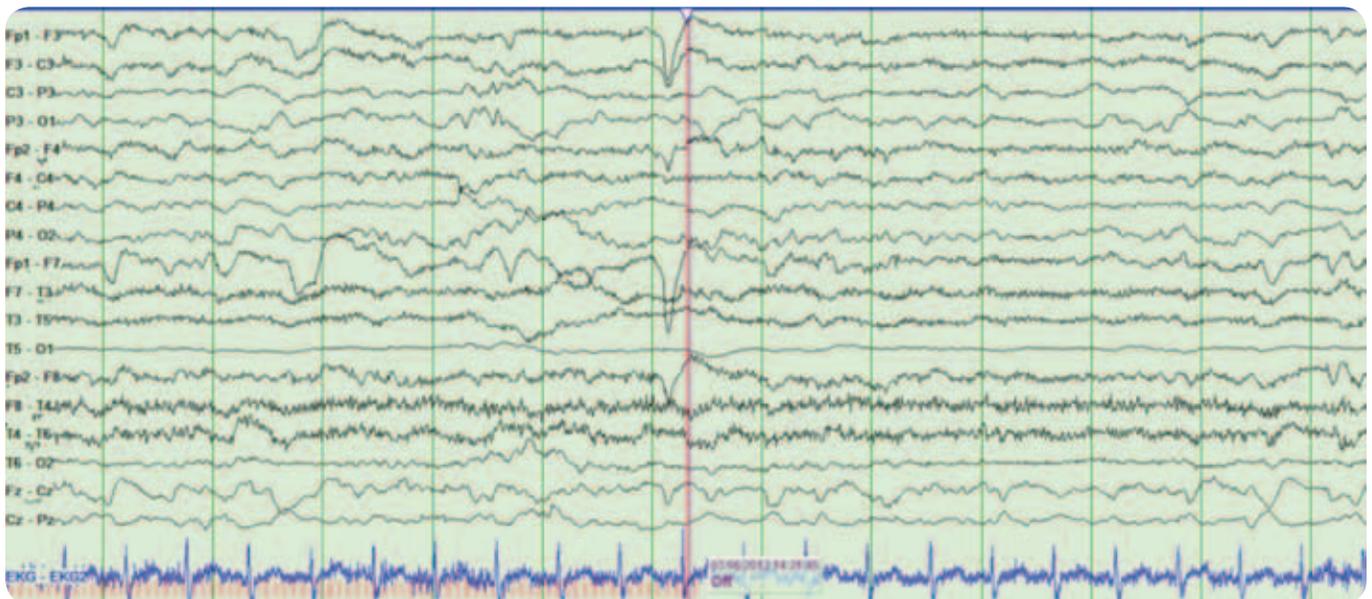


Figura 2. EEG de superficie realizado con equipo Natus de poligrafía. Paciente alerta. Montaje en doble banana con derivadas centrales abajo, monitoreo de electrocardiografía (EKG) en derivación DII. Final de la fotoestimulación. Sensibilidad 7 mm. Velocidad 30 cm/s. Se aprecia un ritmo de base lento theta de 5 Hz y bajo voltaje a nivel posterior, poco reactivo con la apertura y cierre ocular, no modificado por la fotoestimulación. Se aprecian artificios por parpadeo en derivaciones frontales y por interferencia en los electrodos frontotemporales derechos. Hay un ritmo beta anterior de bajo voltaje. El EKG demuestra taquicardia sinusal. No se registran brotes epileptiformes ni focalizaciones en el registro eléctrico. Tampoco se obtuvo registro en el video correspondiente de ninguna manifestación motora llamativa. Estudio sugerente de encefalopatía inespecífica.

cuerpo izquierdo. Además, la paciente ya no tenía seguimiento visual ni respondía órdenes, estaba francamente somnolienta, sin emitir lenguaje, con paratonía clara en 4 extremidades. Las mioclonías podían ser desencadenadas al aplaudir fuertemente cerca de la paciente, en forma refleja. Se encontraron además fasciculaciones en miembros inferiores, hiperreflexia y signo de Babinski bilateral. Se mantuvo bioquímicamente estable y sin ningún cambio en sus signos vitales. Este mismo día se realizó el segundo electroencefalograma que demostró un foco epileptogénico a nivel biparietal (ver figura 3).

asociación de la clínica mostrada por el paciente fueron altamente sugerentes por enfermedad por priones. A pesar de las solicitudes y procedimientos administrativos realizados, fue imposible adquirir por medios institucionales los análisis de LCR para determinación de proteína tau y proteína 14-3-3. A esta altura de la evolución, la paciente desarrolló un franco estado estuporoso, con dificultad respiratoria, incapacidad para deglutir alimentos y marcada paratonía. También continuaban presentándose las mioclonias. Fue instalada en ventilación mecánica asistida, analgesia y sedación intravenosa con

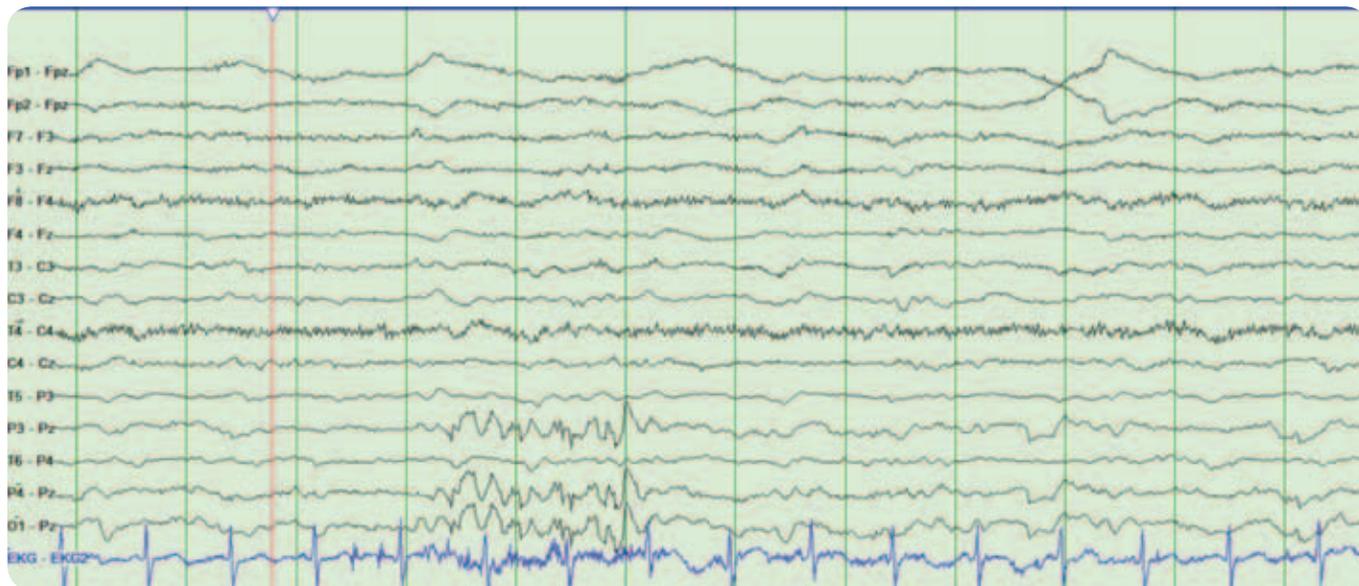


Figura3. EEG de superficie realizado con equipo Natus de poligrafía. Paciente somnolienta. Montaje en tiara, monitoreo de electrocardiografía (EKG) en derivación DII. Sensibilidad 7 mm. Velocidad 30 cm/s. Se aprecia un ritmo de base lento theta de 5 Hz y de muy bajo voltaje en forma difusa, no reactivo con la apertura y cierre ocular. Se observa un brote de ondas agudas a nivel parietal bilateral de dos segundos de duración, que se correlacionan con movimientos mioclónicos predominantemente del brazo izquierdo en el registro de video. El EKG demuestra ritmo sinusal. No se registran brotes epileptiformes ni focalizaciones en el registro eléctrico. Tampoco se obtuvo registro en el video correspondiente de ninguna manifestación motora llamativa. Estudio sugerente de encefalopatía inespecífica.

Tomando los detalles de la anamnesis, la exploración clínica, los análisis realizados y la evolución, se enfocó el manejo como una demencia rápidamente progresiva, de causa no establecida, con probabilidad de una enfermedad por priones de origen hereditario, sin dejar de lado otras opciones poco frecuentes como encefalitis límbicas autoinmunes o paraneoplásicas. El barrido por enfermedad neoplásica resultó negativo (sobretudo con el antecedente de carcinoma de cérvix previo) y no fue posible realizarle estudios de anticuerpos por encefalitis autoinmune. Se le aplicó en todo caso gammagobulina intravenosa como inmunomodulador y valproato intravenoso como anticonvulsivante.

A pesar de las medidas anteriores la paciente evoluciona sin cambios. Solamente disminuye la frecuencia de las mioclonías. El día 9 de marzo se le realiza la RMN (Resonancia Magnética Nuclear) solicitada. Las imágenes se detallan en la figura 4.

Los hallazgos de la RMN no son patognomónicos ya que se encuentran compartidos en otras encefalitis, pero con la

fentanilo y midazolam, respectivamente. Se colocaron sonda nasogástrica para la administración de soporte nutricional y sonda de Foley para monitoreo del gasto urinario. Lo demás fueron medidas de soporte y vigilancia bioquímica. El día 12 de marzo se realiza el tercer EEG seriado, el cual se detalla en la figura 5.

La aparición de brotes periódicos generalizados condujo el pensamiento clínico hacia el diagnóstico más probable de enfermedad por priones, posiblemente de origen hereditario por el antecedente de lo sucedido con su padre. Se planteó con la familia la necesidad de realización de autopsia de cerebro en caso de fallecimiento y se comunicó del caso al servicio de patología.

Durante las siguientes dos semanas se completa el deterioro progresivo de la paciente, agregando fiebre e inestabilidad hemodinámica, con un foco infeccioso a nivel pulmonar. Recibe cobertura antibiótica dirigida y soporte con líquidos endovenosos. El día 26 de marzo fallece durante la mañana. Por disposición de la jefatura de servicio de patología

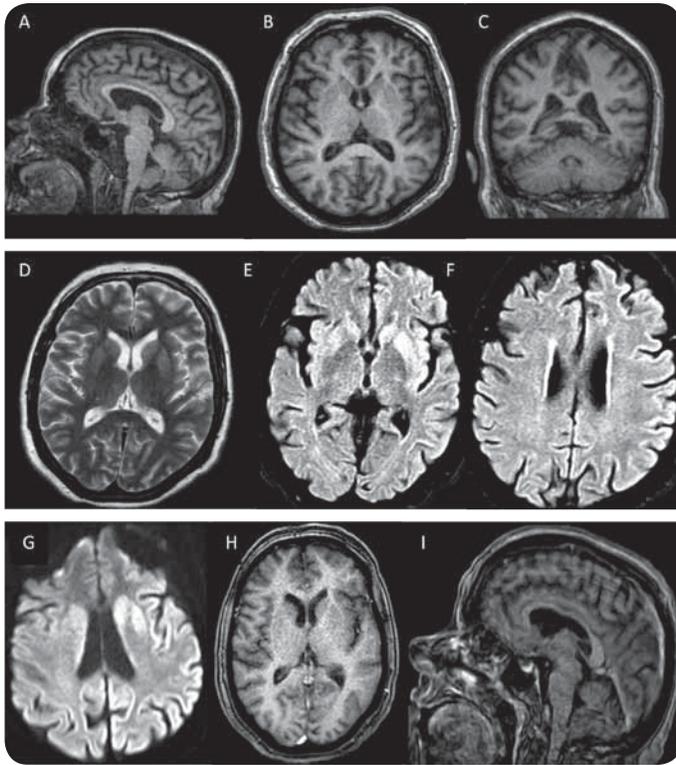


Figura 4. RMN de cerebro 1.5 Teslas. A, B, C: secuencias T1WI sagital, axial y coronal respectivamente. No se aprecian alteraciones morfológicas llamativas en estas imágenes. D: secuencia T2WI axial que no demuestra patología evidente. E, F: secuencia FLAIR axial donde se aprecia hiperintensidad predominantemente en la corteza insular bilateral, las cabezas de los núcleos caudados y ambos putámenes. Además hay un reforzamiento hiperintenso en la corteza frontal, temporal y parietal bilateral a manera de ribete (descrito en inglés como cortex ribboning). G: imagen en DWI que corrobora las hiperintensidades de núcleos basales y corteza frontal, insular, temporal y parietal. H, I: imágenes en T1WI con gadolinio. No hay toma patológica del medio de contraste por las lesiones señaladas.

no se autoriza a los médicos patólogos a realizar la autopsia de esta paciente, explicando razones de seguridad.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)

Las enfermedades causadas por priones pueden involucrar diferentes especies animales, incluido el ser humano. Dentro de este grupo de padecimientos se encuentran el scrapie, el insomnio familiar fatal, el kurú, la enfermedad de Gertsman-Straussler-Scheinker y la ECJ, siendo esta última la que más

frecuentemente afecta al hombre, además de haberse descrito la posibilidad de su transmisión entre diferentes especies.¹

Su descripción original se remonta alrededor del siglo XVIII en las zonas del norte de Europa, en el ganado bovino. En ese momento, los veterinarios lograron describir anatómicamente la vacuolización neuronal de los animales afectados por un mal degenerativo que describieron como la enfermedad de las vacas locas (*bad cows disease*). Posteriormente demostraron que la enfermedad se podía inducir en ovejas a las cuales se les inoculaba material cerebral infectado.

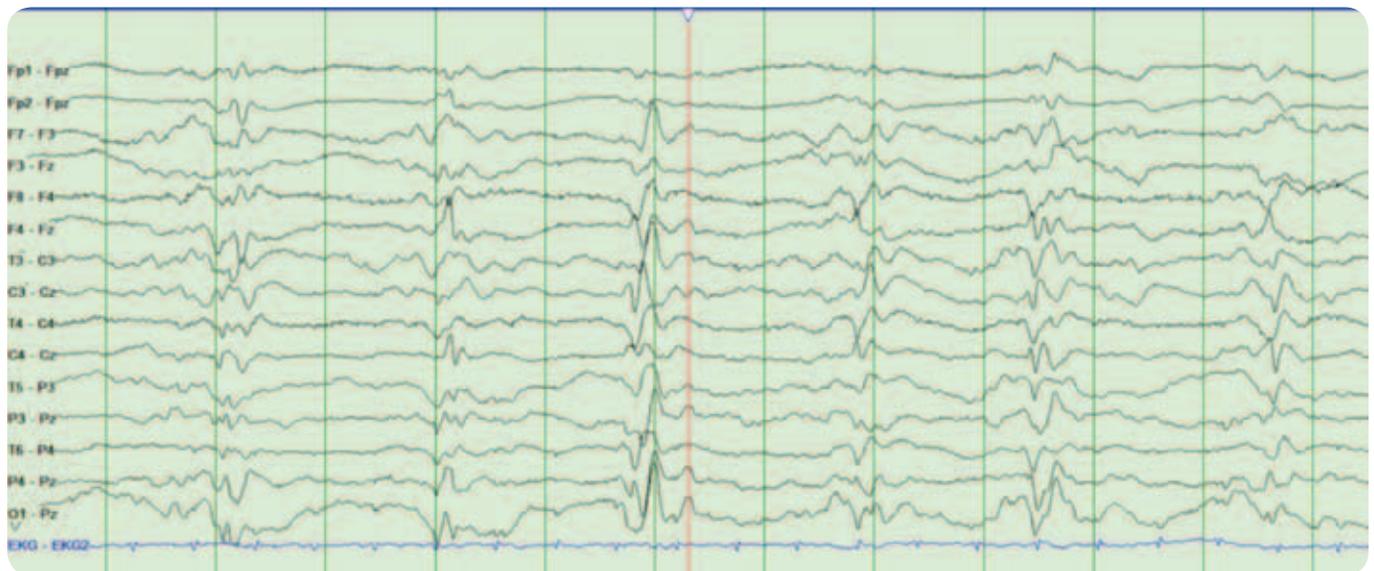


Figura 5. EEG con paciente estuporosa. Montaje en tiera. Sensibilidad 7 mm. Velocidad 30 cm/s. Se observan claramente brotes periódicos generalizados cada dos segundos durante todo el registro, sin modificarse con maniobras de fotoestimulación o estímulo auditivo o nociceptivo. EKG demuestra taquicardia sinusal.

Griffith propuso que el probable agente causal era un material protéico diferente a todos los agentes infecciosos descritos a la fecha, lo cual fue muy discutido por la teoría vigente sobre la necesidad que los microorganismos infectantes requerían de ácidos nucleicos. Otro aporte de los estudios de esa época fue el de describir la susceptibilidad a factores genéticos y la resistencia a los métodos convencionales de inactivación.¹

En 1920 el Dr. Hans Gerhard Creutzfeldt, mencionó por primera vez esta enfermedad en seres humanos, cuando describió el caso de Bertha Elscheker mujer que falleció en el año 1913, tras un padecimiento de aproximadamente un año de evolución y que se caracterizó por lo que el llamo un trastorno mental progresivo, alteraciones motoras letales, mioclonias y convulsiones.² Posteriormente la autopsia de tejido cerebral describió extensas zonas de degeneración de sustancia gris y gliosis. En el año 1921 el Dr. Alfons Maria Jakob describió tres casos con sintomatología y desenlace similares, los cuales, como dato curioso, no cumplían los criterios diagnósticos que están establecidos actualmente. Posteriormente, en 1922, el Dr. Spielmeyer englobó un grupo sintomático de pacientes que presentaban atrofia cortical cerebral, gliosis, síndrome demencial agudo, alteraciones piramidales y extrapiramidales, y acuñó el término de ECJ. En 1982 se logró detectar la partícula proteica vinculada como agente causal del scrapie en ovejas y fue Stanley Prusiner quien le dio el nombre prion.³

Un prion es una proteína de 30 kD, abreviada PrP (prion protein), con isoformas similares que se expresan unas en animales sanos y otras en los enfermos. En los primeros se designa como PrP^C, es soluble en detergentes y altamente sensible a la proteinasa K. En animales enfermos esta isoforma se designa con las siglas PrP^{Sc} y es insoluble además de resistente a la acción de la proteinasa K. Las secuencias de aminoácidos en ambas moléculas son iguales debido a que son codificadas por el mismo gen, pero su conformación espacial difiere. El inicio de la infectividad de los priones se supone que ocurre por un cambio post traduccional de la proteína, originando una molécula similar pero con otras características biológicas.⁴

Genéticamente se conoce que a pesar de que la gran mayoría de casos de ECJ son esporádicos, hay un porcentaje que ronda el 10% que son casos familiares y se transmiten de forma autosómica dominante. Específicamente la codificación del gen PRNP para la proteína prionica se localiza en el brazo corto del cromosoma 20, donde se ha demostrado que un polimorfismo en el codón 129, donde hay un cambio de ATG por GTG, se traduce en el cambio de metionina a valina. Esto hace que se tenga una predisposición 4 veces mayor a padecer ECJ. Precisamente se observa que la frecuencia de valina/valina es de un 11% en población general, esto en estrecha relación con el bajo porcentaje de aparición de la variante familiar de esta enfermedad.⁴

La forma más común de ECJ es la esporádica, apareciendo en un 85% del total de casos y no hay distinción entre sexos, esta variante tiene un inicio de síntomas que ronda generalmente la quinta o sexta década de vida. Mediante inoculación de material contaminado se demostró el factor transmisible de la enfermedad por priones siendo la inoculación directa

a sistema nervioso central como la forma más efectiva. Esta situación es diferente en los casos de Kurú, donde la forma de transmisión más eficiente es la oral. Finalmente, existe un pequeño porcentaje de transmisión iatrogénica, principalmente mediante trasplante de tejidos humanos contaminados, por ejemplo trasplantes de cornea, tratamientos con hormona de crecimiento o neurocirugía con materiales contaminados. Sin embargo se ha descrito también un riesgo bajo mediante transfusión de crioprecipitados y hemoderivados. Cabe mencionar la existencia de un riesgo mínimo, aunque real, de transmisión a trabajadores en salud expuestos al manejo de estos casos, no obstante cada vez se implementan mejores medidas y técnicas más seguras para el manejo de este tipo de pacientes, tanto en su atención diaria como en procedimientos quirúrgicos e incluso en procedimientos anatomopatológicos diagnósticos.⁴

Todas las variantes de ECJ (esporádica, familiar, iatrogénica) se comportan de manera similar clínicamente. Inicialmente se cuenta con una fase prodrómica que incluye síntomas de fatiga, astenia, adinamia alteraciones del sueño y de alimentación. En muchos casos estos síntomas se puede confundir con cuadros depresivos, debido a que desarrollan una serie de alteraciones psicósomáticas inespecíficas que hacen prácticamente imposible el reconocimiento temprano del padecimiento y que se ve enmascarada por otros padecimientos con los cuales pueden confundirse en un inicio.

En un porcentaje elevado (más del 55%) presentan síntomas clásicos de demencia rápidamente progresiva, asociada con mioclonías. En menor porcentaje e íntimamente relacionado con la evolución se pueden encontrar trastornos cerebelosos, extrapiramidalismo, rigidez, temblor, fasciculaciones y piramidalismo.⁵

Se han descrito algunas variantes clínicas, como son la de predominio atáxica, la panencefalítica, la amiotrófica y la de Heidenhain, en esta última, en la cual hay afección temprana en campos visuales, visión borrosa, cromatoagnosia, alucinaciones y ceguera cortical. La variante atáxica presenta afectación marcada de la coordinación del movimiento, alteración cognitiva y demencia cortical rápidamente progresiva, así como mioclonías. La variante panencefalítica predomina en Asia y consiste en afección extensa tanto de sustancia blanca como gris, además de las alteraciones cerebelosas. Respecto a la variante amiotrófica, esta incluye casos en donde las manifestaciones predominantes son del sistema nervioso periférico, por ejemplo, polineuropatía periférica, con daño axonal difuso o signos de desmielinización, fasciculaciones, atrofia distal y debilidad. La duración promedio de la enfermedad es de seis a ocho meses. El 90% de los pacientes fallecen antes del año posterior al diagnóstico.⁵

En un principio se basó el diagnóstico en las manifestaciones clínicas y la evidencia de presencia de la proteína prionica mediante Western Blot. Con el advenimiento de la proteína 14-3-3 en LCR como un nuevo elemento, se ha aumentado la detección de casos de la enfermedad. En la tabla 2 se resumen los criterios diagnósticos actuales.⁶

Para la variante genéticamente o familiar, se manejan cri-

| | |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I | - Demencia rápidamente progresiva. |
| II | - Mioclonías. - Alteraciones Visuales o Cerebelosas. - Síntomas Piramidales o extrapiramidales. - Mutismo Acinético. |
| III | - EEG Típico: Brotes periódicos de ondas bi y trifásicas generalizadas de 1 Hz |
| IV | - Hiperintensidad de señal en Núcleo Caudado o Putamen en RMN, en secuencia FLAIR O DWI. |

Tabla 2. Criterios diagnósticos enfermedad de Creutzfeldt Jakob. **Caso Confirmado:** Hallazgos anatomopatológicos típicos de ECJ. **Caso Probable: a)** I + 2 o más criterios en II + III, **b)** I + IV, **c)** Caso posible + proteína 14-3-3 en LCR presente. **Caso Posible:** presencia de I + 2 o más criterios en II + Duración menor de dos años.⁶ FLAIR: Fluid Attenuation Inversion Recovery. DWI: Diffusion Weighted Image. IRMN: Imagen por Resonancia Magnética Nuclear. EEG: electroencefalograma.

terios diagnósticos específicos que se detallan en la tabla 3.

El electroencefalograma (EEG) es de gran utilidad diagnóstica en ECJ. Sin embargo, cabe recalcar que hasta en un tercio de los casos no se presentan los hallazgos típicamente descritos en la enfermedad. La recomendación es realizar EEGs seriados para observar la evolución a lo largo del padecimiento. Clásicamente se encuentran complejos de ondas bifásicas y trifásicas lentas (1-2 Hz) de alto voltaje, generalizadas y periódicas, con un ritmo de fondo lento y desorganizado, con ritmos delta y theta poco reactivos y de bajo voltaje. Estos rasgos pueden ser precedidos ritmo conocido como FIRDA (frontal intermittent rhythmic delta activity) con ondas delta de alto voltaje (100-150 mV). La duración de los brotes en ECJ es por lo general de 100 a 300 milisegundos y se repiten periódicamente cada 0.7 o 1.5 segundos.⁸

Por otra parte, el desarrollo de marcadores bioquímicos dio como resultado el hallazgo de la proteína 14-3-3. Esta funciona como un marcador de daño neuronal agudo; para el caso

de ECJ la especificidad reportada va de 90 a 100% y la sensibilidad de 96%, principalmente en valores mayores a 8 ng/ml en el LCR.⁹ Cabe mencionar que la proteína 14-3-3 se puede encontrar en otras enfermedades, como los síndromes neurológicos paraneoplásicos, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad de Alzheimer, las neoplasias del sistema nervioso central (SNC), la encefalopatía de Hashimoto, enfermedades inflamatorias del SNC o en estados postictales.^{5,9}

En cuanto a los hallazgos por neuroimágenes, se describe frecuentemente el hallazgo de señales hiperintensas en los núcleos basales y en la corteza occipital, temporal e insular (*cortical ribboning*). El aspecto hiperintenso en la parte posterior de los tálamos se denomina signo del pulvinar.^{10,15} El diagnóstico diferencial de estas imágenes se debe hacer con procesos infecciosos, como VIH o infección por virus de Epstein Barr; enfermedades inflamatorias como la esclerosis múltiple o la de Behçet; trastornos metabólicos como neuroglucopenia, daño postanóxico, intoxicación con monóxido de carbono o enfermedad de Wilson; enfermedades neurodegenerativas como

| | |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Confirmada | - ECJ anatomopatologicamente Confirmada Y - ECJ Confirmada o probable en un familiar de primer grado y/o mutación específica del gen PRNP |
| Probable | - Trastorno neuropsiquiátrico progresivo y mutación específica del gen PRNP O ECJ probable y ECJ confirmada o probable de familiar de primer grado y/o mutación específica del gen PRNP |

Tabla 3: Criterios diagnósticos de ECJ variante familiar.⁷

Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy o enfermedad de Huntington; germinomas y enfermedades vasculares como CADASIL.¹¹

En algunos casos se ha propuesto como método diagnóstico la biopsia de mucosa olfatoria, pues se ha detectado la PrP en este tejido.¹² La determinación de interleucinas en el LCR, principalmente IL4 e IL10, se describen predominantemente elevadas en ECJ con respecto a otras enfermedades neurodegenerativas.¹³

Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico diferencial comprende los síndromes demenciales rápidamente progresivos, los síndromes de Parkinson plus y otras neurodegenerativas, trastornos psiquiátricos, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedades del sistema motor, neurolúes, deficiencia de vitamina B12 y encefalopatías metabólicas o tóxicas, hematomas subdurales, tumoraciones endocraneales y encefalitis virales, entre las más relevantes.¹⁴

No existe hasta el momento una terapia específica y menos curativa para la enfermedad. Hasta el momento se aplican medidas de soporte y calidad de vida hasta el fallecimiento del paciente.¹⁵

Comentario Neuropsiquiátrico

Las demencias poco frecuentes, como son las producidas por priones, y más aún, por una variante familiar, que supone ser menos del 15% de todas las variantes de ECJ¹⁶, son un verdadero reto para el médico que las aborda y en especial para el psiquiatra, quien en muchas ocasiones es el primero en hacer el contacto con el paciente y su familia. Esto porque generalmente inician con cambios a nivel conductual y afectivo de corta evolución, como lo son: apatía, depresión, ansiedad, irritabilidad, conductas inapropiadas o extrañas, e incluso alteraciones del pensamiento, como delirio. Todo lo anterior forma parte de una fase prodrómica ampliamente descrita por la literatura. En este caso en particular, al tener la paciente un trastorno depresivo previo, se podía haber pensado al inicio en una depresión psicótica o un síndrome catatónico, sin embargo los hallazgos en el examen neurológico y pruebas de gabinete, junto con el antecedente familiar de ECJ orientaron a una demencia rápidamente progresiva.

Lastimosamente no se tiene hasta la fecha algún tratamiento específico para la misma y la evolución en la totalidad de los casos es hacia la muerte en pocos meses. El tratamiento neuropsiquiátrico va orientado al control de los síntomas conductuales, no a la modificación del curso natural de la enfermedad. Aun así es primordial un diagnóstico temprano, y un manejo interdisciplinario que eviten manejos no realistas o que lleven a mayor deterioro de la paciente y al desgaste de sus familiares.

Comentario Neuropatológico

En la autopsia de este tipo de casos, al igual que en otras patologías en las que se encuentren involucrados los priones, será necesario seguir algunas guías de seguridad, tanto para el

personal del departamento de patología como para la población en general.

Generalidades

La autopsia debe ser parcial, limitada exclusivamente al cerebro. Debe de haber una autorización previa y disposición por parte de los familiares para la cremación del cuerpo posterior al examen.

Todas las muestras obtenidas de un paciente con enfermedad sospechada o conocida deben ser etiquetadas como: "ECJ / **BIOPELIGROSO**".

Notificar de cualquier caso sospechoso o conocido al Departamento de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud.

Notificar a la Funeraria acerca de las precauciones necesarias en la manipulación de los restos antes de la cremación.

Examen postmortem

El cuerpo debe ser transportado al área de patología dentro de dos bolsas plásticas de las que se utilizan para casos de desastres.

No se deben utilizar herramientas mecánicas tales como taladros o sierras eléctricas vibratorias.

Se debe sellar el drenaje de la mesa de autopsia.

Se debe cubrir toda el área donde se llevará a cabo el examen con polietileno fuerte, tanto la mesa de autopsia que alcance el piso, cualquier tabla que se utilice, en un área alrededor de la mesa de aproximadamente 10 x 10 pies (3,05 x 3,05 m) y toda área que razonablemente podría ser contaminada.

Se prepara un recipiente para los desechos con doble bolsa plástica roja.

Se preparan al menos 3 galones de una solución de hidróxido de sodio 2N.

Se utiliza en la medida de lo posible la mayor cantidad de material desechable o instrumental de acero inoxidable estrictamente indispensable.

Se prepara un recipiente con formalina buferizada al 10%.

Se mantienen a mano bolsas ziplock grandes.

Se cierra la sala de disección para evitar la presencia de personal ajeno, únicamente deben estar en la misma un circulante encargado de la limpieza, un asistente, un disector y el patólogo encargado. Todos deben de utilizar vestimenta de protección en tres capas, ropa de hospital y cobertores de zapatos así como un primer set de cobertores de antebrazos y un primer par de guantes resistentes o el primer par de guantes quirúrgicos. Una segunda con un vestido desechable e impermeable así como otro par de cobertores de zapatos y el segundo par de guantes quirúrgicos y una tercera línea con

dos gorros, mascarilla quirúrgica y una máscara de protección de toda la cara.

Una vez todo listo, se abren las bolsas únicamente hacia la cabeza, se coloca un plástico debajo de la cabeza, dentro de la bolsa interna, luego se colocan toallas absorbentes para recolectar cualquier residuo o fluido durante el proceso de apertura.

Se abre la cabeza de la forma usual y con una sierra de mano (segueta), se disecciona el cerebro y se extrae como es usual, teniendo cuidados de los bordes del cráneo. Antes de la extracción se podría tomar muestra de LCR de los ventrículos para análisis e investigación si fuese necesario.

Todo instrumento utilizado se debe colocar en el recipiente con hidróxido de sodio, donde permanecerán una hora y luego se enjuagan con agua o solución salina, posteriormente se colocan en un autoclave por una hora, a 134°C. El material descartable se deposita en los recipientes indicados y luego deben ser incinerados.

Si se indican estudios genéticos o de investigación, se remueve un hemisferio y se cortará en cortes coronales que se incluirán en bolsas ziplock. Luego de etiquetarlas, se congelarán a -70 °C. El resto del cerebro, cerebelo y tallo cerebral se fijan en el recipiente con formalina. Luego se cortan siguiendo las mismas medidas de protección y tomando muestras del núcleo caudado (#2), del putamen (#2), ambos con corteza insular, del tálamo y del cerebelo. También se toman muestras de todos los lóbulos cerebrales, el hipocampo y la amígdala. Estos bloques de tejido se ponen por 48 horas en formalina fresca. Luego, durante una hora se transfieren a un recipiente con ácido fórmico (grado 95-10%) y luego se devuelven a formalina fresca por 48 horas más. Luego se procesan como de rutina.

Hallazgos anatomopatológicos en este tipo de enfermedades

Macroscópicamente: Los hallazgos son muy variados y no patognomónicos. Pueden ir desde una apariencia normal hasta severos grados de atrofia cerebral, incluso con pesos cerebrales tan bajos como 850 gramos.

Microscópicamente: La marca de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob es la degeneración espongiiforme de las neuronas y de sus procesos, la pérdida neuronal, la intensa astrogliosis reactiva y sustitutiva, así como la formación de placas amiloideas. Sin embargo, estas características varían de caso a caso. En ocasiones van desde una degeneración espongiiforme de la neuropila, incluso sin pérdida o con escasa pérdida neuronal, hasta un "status espongiiforme" el cual muestra el mayor grado de afectación. En el diagnóstico se puede recurrir a las tinciones especiales, encontrando que las placas amiloideas son PAS (ácido periódico de Schiff) positivas. Con técnicas de inmunohistoquímica estas placas expresan PrP, pero no expresan B amiloide.¹⁷

Toda esta información no se pudo recopilar en el caso expuesto, sin embargo estos lineamientos exponen el proceder más adecuado para el procesamiento de futuros casos cuya clínica apunte a este tipo de enfermedades.

Diagnóstico Clínico Final: Enfermedad de Creutzfeldt Jakob probable, variante hereditaria.

Referencias

1. Mckintosh E, Tabrizi S, Collinge J. Prion Diseases. *J Neur Virol* 2003; 9: 183-193.
2. Febrer J. Biografía de Hans-Gerhard Creutzfeldt (1885-1964). <http://www.historiadelamedicina.org/creutzfeldt.htm>.
3. Prusiner SB. Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 1997; 278: 245 - 251.
4. Rubio-Gonzales T, Verdecia-Jarque M. **Enfermedades Priónicas**. Medisan 2009; 13 (1): 2-4
5. Blumenkron D et al. Enfermedad de Creutzfeldt Jakob. *Med Int Mex*. 2007; 23: 34 - 46.
6. Zerr et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009; 132: 2659-2668
7. Protocolo de Actuación: Vigilancia de las encefalopatías espongiiformes. Cancillería de Sanidad, Comunidad Valenciana. Julio 2011.
8. Kaplan P et al. Clinical Electrophysiology. Wiley-Blackwell Editorial. London 2011.
9. Aksamit A, Preissner C, Homburger H. Quantitation of 14-3-3 and neuron-specific enolase proteins in CSF in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2001; 57: 728-30.
10. Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA et al. The pulvinar sign of magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 2000; 355: 1412-8.
11. Man-Sun S, Pierluigi G. Human Prion Diseases. *Med Clin N Am* 2002; 86: 551-71.
12. Zanusso G, Ferrari S, Cardons F et al. Detection of pathologic prion protein in the olfactory epithelium in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 711-9.
13. Stoek K, Bodemer M, Ciesielczyk B et al. Interleukin 4 and interleukin 10 levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2005; 62(10): 1591-4.
14. Kurz A. Uncommon neurodegenerative causes of dementia. *International Psychogeriatrics* 2005; 17: S35-S49.
15. Geschwind MD. Dementia: Prion Diseases and other Rapid Dementias. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2010; 16(2): 31-56.
16. Prusiner SB. Shattuk lecture: neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med* 2001; 344: 1516-26.
17. Recomendaciones del Servicio de Neuropatología Hospital San Juan de Dios.

Diagnóstico Epidemiológico de los Pacientes Ingresados al Centro Nacional de Rehabilitación (CENARE) Hospital Dr. Humberto Araya Rojas con Diagnóstico de Lesión Medular del 01 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2007

Vanessa Uclés-Villalobos

vaneucles@gmail.com

Médico Asistente Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia. San José, Costa Rica

Paula Valverde-Cuevillas

Médico Asistente Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Centro Nacional de Rehabilitación, San José, Costa Rica

Laura Mata-Jiménez

Médico Asistente Especialista en Medicina Interna y Medicina Laboral, Master en Epidemiología, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, San José, Costa Rica

Resumen

Objetivo: Caracterizar epidemiológicamente los lesionados medulares del CENARE hospital Dr. Humberto Araya Rojas del 01 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2007. **Métodos:** Se utilizó un estudio observacional descriptivo de corte retrospectivo. Se analizaron todos aquellos pacientes que ingresaron al Centro Nacional de Rehabilitación CENARE Hospital Dr. Humberto Araya Rojas con diagnóstico de lesión medular aguda o subaguda por primera vez del 01 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2007. Los datos se procesaron en el paquete estadístico SPSS versión 17, se calcularon medidas de frecuencias (absolutas y relativas) y Excel para la elaboración de los gráficos. **Resultados:** En la población estudiada en cinco años se identificaron 54 hombres (72%) y 21 mujeres (28%), para una relación de 3 a 1. El rango de edad fue de 15 a 84 años, para un promedio general de 41 años. Respecto a las condiciones relacionadas con la lesión medular, según tipo, se evidencia que la mayoría fueron traumáticas con un 52% y las no traumáticas correspondieron con un 48%. Dentro de las traumáticas, las más frecuentes son las secundarias a accidentes de tránsito (43.6%), seguidas de caídas y heridas de arma de fuego (9%, cada una) y por último, clavados u otra causa (3 y 1%, respectivamente). Mientras que las no traumáticas son más comúnmente secundarias a causa tumoral (12%) y degenerativa (11%). En cuanto al nivel neurológico, se evidencia que el menos frecuente es el lumbar (14.7%), seguido por el torácico con un 38.7% y el más frecuente es el cervical, con 46.7%. **Conclusión:** Toda persona que sufra lesión medular debe ser referida a la Unidad de Lesionados Medulares del CENARE o algún programa de rehabilitación, independientemente del tipo de lesión, sexo, edad y nivel neurológico. La investigación evidenció que la intervención de medidas de rehabilitación hace la diferencia en la recuperación potencial de pacientes con lesión medular.

Palabras clave: Centro Nacional de Rehabilitación (CENARE), Medida de Independencia Funcional (MIF), Clasificación ASIA (American Spinal Injury Association), Lesión medular, Actividades de la Vida Diaria (AVD).

Abstract

Objective: To characterize epidemiologically people with spinal injury from CENARE Hospital Dr. Humberto Araya Rojas from January 1st, 2003 to December 31st, 2007. **Methods:** observational descriptive retrospective study. Analysis of every patient admitted to Centro Nacional de Rehabilitación CENARE Hospital DR. Humberto Araya Rojas with spinal cord injury acute or subacute diagnosis for first time from January 1st, 2003 to December 31st, 2007. The data were processed with the statistic application package SPSS version 17, frequencies (absolute and relative) were calculated, and Excel for graphic development was applied. **Results:** In the population studied in five years, were identified 54 men (72%) and 21 women (28%), for a relationship 3:1. Age ranged from 15 to 84 years old, general average 41 years old. Most of the spinal cord injuries were traumatic, 52% and non traumatic 48%. In traumatic injuries, those ones produced in road accidents were the most frequent (43.6%), followed by falls and fire weapon injuries (9%, each one). Diving and other causes represented 3 and 1%, respectively). Non-traumatic spinal cord injuries were mostly because of tumors (12%) and degenerative diseases (11%). The less frequent sensitive level of injury was lumbar (14.7%), then thoracic with 38.7% and the most frequent is cervical, with 46.7%. **Conclusion:** Every person who suffered a spinal injury must be referred to the Spinal Injury Unit from CENARE or some similar rehabilitation program, independently of the injury type, gender, age and neurological level. The investigation evidenced that rehabilitation interventions make a real difference in recovery of spinal cord lesion patients.

Key words: National Center of Rehabilitation (CENARE), Functional Independence Measure (FIM), ASIA Classification (American Spinal Injury Association), spinal cord injury, daily living activities (DLA).

Introducción

La referencia más remota que existe de una lesión medular, se encuentra en el papiro quirúrgico de Edwin Smith, escrito entre 2500 y 3000 a.C., donde se describe como “una dolencia que no se debe tratar”.¹ Hasta después de la segunda guerra mundial la lesión medular no era un gran problema social ya que sus portadores solían fallecer antes del primer año.¹

Mucho ha cambiado en el cuidado de las personas con secuelas de lesiones medulares a través de los siglos, particularmente en los últimos 50 años. Los mayores avances incluyen centros de cuidado especializados, creación de revistas dedicadas al tema y el desarrollo de la subespecialidad en lesiones medulares desde 1998. Los avances en los últimos 20 años han sido dramáticos, en cuanto a la comprensión de la patología primaria y secundaria de la lesión, y las barreras que deben ser superadas para alcanzar la recuperación.¹

Se dice que la supervivencia ha mejorado en la última década, debido a diferentes factores, como la etiología, severidad, edad a la que sufre la lesión, y el género, así como, control de intestino y vejiga neurogénica, manejo ventilatorio, y algunos factores individuales que no son controlables.²

Epidemiología de la Lesión Medular Traumática

La incidencia general de lesiones medulares traumáticas en los Estados Unidos es de aproximadamente 40 casos nuevos por millón de habitantes, o alrededor de 11000 casos por año. La incidencia de lesiones medulares en el resto del mundo, es consistentemente menor. La prevalencia se estima en los Estados Unidos de aproximadamente 25,000 personas en el 2004, secundario al incremento en la esperanza de vida y no por el aumento en la incidencia. La edad promedio de la lesión es a los 32.1 años, con una edad más frecuente de lesión medular a los 19 años. Aproximadamente un 60% de las personas de la base de datos son de 30 años o menores en el momento de la lesión. El porcentaje de personas nuevas lesionadas mayores de 60 años, ha aumentado a más de 10% en la última década.¹

Los hombres sufren lesiones medulares traumáticas más frecuentemente que las mujeres con una relación de 4:1.¹

En Estados Unidos, los accidentes de tránsito ocupan el primer lugar, con un 38.5%, desde 1990. Seguidos por actos violentos y deportes. Los accidentes de tránsito constituyen un menor porcentaje de casos en hombres en relación con las mujeres, mientras que los hombres ocupan un porcentaje más alto de lesiones secundarias a heridas de arma blanca, lesiones por descompresión y accidentes en motocicleta.¹

Los accidentes de tránsito han disminuido, mientras que las lesiones secundarias a heridas por arma blanca se han duplicado (de 12.7 a 24.1%) entre los hombres desde la mitad de los 1970's a principios de los noventas, antes de disminuir ligeramente en años subsecuentes. Los accidentes de tránsito

son la causa principal de lesiones medulares hasta los 45 años, luego son las caídas hasta los 60 años. Los actos violentos y los deportes, disminuyen como causa de lesión conforme avanza la edad.¹

Las lesiones de médula espinal frecuentemente se acompañan de otras lesiones significativas. Las más frecuentes, incluyen las fracturas (29.3%), pérdida de la conciencia (28.2%), neumotórax traumático (17.8%) y trauma craneoencefálico que afectó el funcionamiento cognitivo y emocional (11.5%). La naturaleza y frecuencia de estas lesiones está significativamente asociada con la causa de la lesión medular.¹

Las lesiones traumáticas de médula espinal son más frecuentes a nivel cervical, seguidas de las torácicas y luego las lumbosacras. Esto debido al mayor rango de movilidad que posee el segmento cervical de columna vertebral. El segmento C5 es el más frecuentemente lesionado, seguido de C4, C6, T12, C7 y L1 al momento de egresar al paciente de un centro de rehabilitación, y 48.6% son lesiones completas.¹ El sitio de la lesión es:

Cervical 32.1% (más frecuente secundario a estenosis del canal medular)

Torácica 45.2% (más frecuente secundario a mielitis, tumores, lesiones vasculares, infecciones, EM)

Lumbar 22.8% (más frecuente secundario a lesiones de disco).³

Las lesiones secundarias a deportes, las caídas y aproximadamente el 50% de las lesiones con arma blanca resultan en tetraplejía. Las lesiones completas son más frecuentemente resultado de actos de violencia y en grupos de gente joven. Generalmente, las lesiones a nivel torácico son completas, mientras que las lesiones más bajas son con más frecuencia incompletas.¹

La incidencia de las lesiones no traumáticas, es más difícil de determinar debido al subregistro, pero se estima que es similar a la de lesiones traumáticas.⁴ Existe bibliografía que documenta una prevalencia entre el 39 y 79%. Dentro de ellas, la estenosis del canal vertebral secundario a artrosis, es la causa más frecuente, oscilando entre el 23 y 54%. Les siguen las de etiología tumoral, que constituyen el 4.3 al 26%, entre otras causas están las vasculares e infecciosas.^{5,6}

En Costa Rica no existe evidencia bibliográfica sobre la epidemiología, tanto de las lesiones medulares traumáticas como no traumáticas. Por ende, los datos antes mencionados se basan en la literatura internacional, principalmente estadounidense.

Considerando lo anterior, la información que se evidencia en el presente artículo sobre la epidemiología de las lesiones medulares en Costa Rica es de suma importancia. Ya que incursiona en el tema a nivel nacional y motiva a nuevas investigaciones. Pues en este artículo no se contempla toda la población con una lesión medular a nivel nacional. Por ejemplo, no se conocen los datos epidemiológicos de aquellos pacientes que no han sido hospitalizados en el CENARE, ya sea porque

se continuó el manejo en otros hospitales de la Caja Costarricense del Seguro Social o en hospitales del Instituto Nacional de Seguros.

Pronóstico de Recuperación luego de una Lesión de Médula Espinal

En 1927 el 80% de las personas que tuvieron una lesión medular morían por complicaciones relacionadas con infecciones del tracto urinario o úlceras isquémicas, sólo semanas después de la lesión.⁷ Con el desarrollo de unidades especializadas en los años cincuentas, el pronóstico de las personas con lesiones medulares fue mejorando significativamente y ya en los años noventas el 94% de estas personas sobreviven. Sin embargo, las consecuencias aún son traumáticas y discapacitantes.^{7,8} Generalmente resultan en pérdidas sensitivas y motoras permanentes.⁹

Si revisamos, lo que hasta el momento se documenta en la literatura sobre la recuperación neurológica y el tipo de lesión, encontramos que no hay diferencia significativa en la recuperación entre las lesiones traumáticas y no traumáticas.⁸ Además, encontramos que las personas con lesiones no traumáticas, evolucionan con más frecuencia a paraplejía y lesiones incompletas, lo cual tiene relación con un daño neurológico menos severo.¹⁰ Sin embargo, los resultados luego de un programa de rehabilitación intrahospitalario son semejantes tanto para las lesiones traumáticas como no traumáticas.¹⁰

En cuanto a la clasificación de las lesiones medulares se utilizan escalas estandarizadas y estudiadas científicamente, además de ser autorizadas mediante consenso de expertos e investigaciones. Por lo que se utiliza la Clasificación Neurológica de Lesión de Médula Espinal ASIA (American Spinal Injury Association).

La Asociación Americana de Lesión Medular toma en cuenta dermatomas y miotomas, apreciación del movimiento articular, sensación de presión profunda, para clasificar una lesión medular.

Y finalmente la Escala de Deficiencia de ASIA contiene:

-A = Completa: No hay función motora o sensitiva preservada en los segmentos sacros S4 – S5

-B = Incompleta: No hay función sensitiva pero no motora por debajo del nivel neurológico, incluyendo segmentos sacros S4 – S5

-C = Incompleta: Función motora preservada por debajo del nivel neurológico, y más del 50% de los músculos clave por debajo del nivel neurológico tienen una graduación menor a 3

-D = Incompleta: Función motora preservada por debajo del nivel neurológico, y por lo menos el 50% de los músculos clave por debajo del nivel neurológico tienen una graduación igual o mayor a 3.

-E = Normal: Función motora y sensitiva normales

-Síndromes clínicos: Medular central, Brown-Séquard,

Medular anterior.

De acuerdo a la clasificación ASIA, el 51% de las lesiones medulares no traumáticas con clasificación ASIA A, B o C, mejoran con rehabilitación a grados D y E, es decir, tuvieron una recuperación neurológica que mejora la limitación funcional.^{3,11}

El grado de recuperación en pacientes con clasificación ASIA A, B o C en el momento de la admisión es inversamente proporcional a la severidad del déficit original (3; 12). La mayoría de los pacientes que mejoran y alcanzan un estado funcional, tuvieron un ASIA C al ingreso. Si la lesión es completa, ASIA A, la recuperación es limitada, con poca expectativa. Mientras, que si es ASIA B, el paciente tiene un pronóstico significativamente mejor, lo cual refleja la importancia de la preservación sensorial para la recuperación neurológica. La ausencia de función motora en lesionados medulares no es un indicador absoluto de pobre recuperación motora.⁸

La etiología tiene un efecto significativo en la recuperación: se reporta una mayor recuperación para tumores benignos y hernia disco que para Esclerosis Múltiple. En general, encontramos que la frecuencia de mejoría en clasificación ASIA en cuanto a funcionalidad, es más probable en lesiones no traumáticas que en traumáticas.^{3,12} Con respecto a la recuperación según el nivel neurológico, la mejoría en la Escala de ASIA y estado funcional fue similar para todos los niveles de lesión (cervical, torácico y lumbosacro).⁸ La edad también se ha relacionado con la recuperación: cuanto más joven es la persona afectada por una lesión medular, mejor el pronóstico de recuperación neurológica.^{3,12}

Existe una relación entre la edad cronológica o el tiempo transcurrido desde la lesión medular, con los ajustes (psicológicos, sociales, vocacionales y médicos) y recuperación a largo plazo. Aquellos pacientes que sufrieron una lesión de jóvenes se ajustan de mejor forma, que los que la sufrieron con edades más avanzadas. Conforme avanza la edad, el paciente tiene menos actividad y al igual que el número de visitas que recibe en casa, y la satisfacción sexual. Pero también conforme avanza en edad la persona con una lesión medular, aumenta el número de horas laborales y la satisfacción laboral. El tiempo transcurrido desde la lesión medular es un factor que se correlaciona de forma positiva también con la adaptación del paciente, incluyendo el número de hospitalizaciones y estancia hospitalaria. La edad, más que el tiempo desde que ocurrió la lesión, es un mayor factor pronóstico de la mortalidad. Sin embargo, los más jóvenes son más propensos a morir a causa de suicidio, lesiones inintencionales, relacionadas al proceso de ajuste psicológico.¹³ El género no parece influir en los resultados postrehabilitación, a pesar de que hombres y mujeres tienen diferencias epidemiológicas significativas.¹⁴

Para cuantificar la recuperación de los pacientes estudiados en el CENARE con el diagnóstico de lesión medular, en el tiempo y con las intervenciones terapéuticas, se utiliza la Clasificación de ASIA y la Medida de Independencia Funcio-

nal (MIF).

El UDSMR (UNIFORM DATA SET FOR MEDICAL REHABILITATION) es el Sistema Uniforme de Recolección de Datos de Rehabilitación Médica, organización sin fines de lucro afiliada a la Universidad en Estatal de Nueva York en Buffalo. Mantiene la más grande base de datos sobre pronósticos y resultados en rehabilitación médica.¹⁵

La MIF ha demostrado ser un instrumento válido, sensible y confiable, aunque con poca sensibilidad al cambio.¹⁶ Refleja los minutos de cuidado que son necesarios para mantener a una persona con discapacidad en sus Actividades de Vida Diaria (AVD), lo que se conoce como minutos asistente. Es un instrumento “libre de disciplinas”, cualquier profesional en salud entrenado pueda aplicarlo.¹⁷

La MIF consiste en: 18 enunciados en total, de los cuales 13 son motores y 5 cognitivos. Y que se agrupan en 6 categorías: Autocuidado, que incluye alimentación, acicalamiento, baño, vestido superior, vestido inferior y aseo; control de esfínteres (manejo de vejiga e intestino); movilidad y transferencia, que incluye de cama a silla de ruedas, inodoro, tina/ducha;

fuerzo)

3- Asistencia Moderada (persona realiza del 50% al 74% del esfuerzo)

Completa Dependencia

2- Asistencia Máxima (paciente hace del 25% al 49% del esfuerzo)

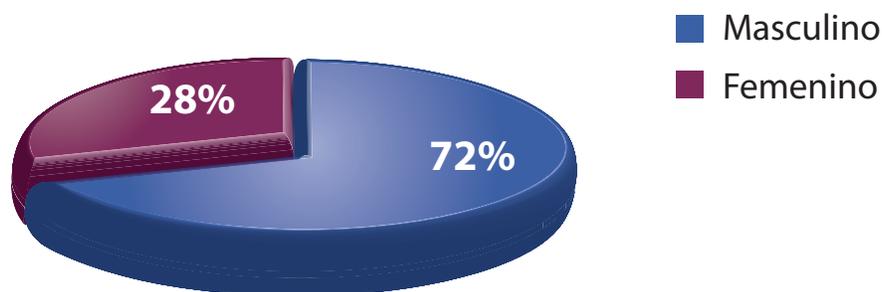
1- Asistencia Total (sujeto hace menos del 25% del esfuerzo) (16)

La clasificación de discapacidad se hace según el puntaje motor de la MIF: discapacidad severa correspondería a una evaluación de 13 a 41 puntos, moderada de 42 a 52 puntos y leve de 53 a 91 puntos.

El puntaje motor mínimo es de 13 puntos y 91 es el máximo y el puntaje cognitivo va de 5 a 35, para un total de mínimo 18 puntos y máximo de 126.

Gráfico 1

Distribución porcentual de los pacientes según Sexo CENARE 2003 - 2007



Fuente: Hojas de Recolección de Datos, de la Unidad de Lesionados Medulares CENARE y expedientes clínicos

locomoción (camina/silla ruedas, escaleras); comunicación: comprensión y expresión; y cognición social que incluye interacción social, resolución de problemas y memoria.¹

Cada enunciado se califica con una escala de 1 a 7, entonces podemos definir los Niveles de la MIF como sigue:

7- Completa independencia (a tiempo,segura)

6- Independencia Modificada (ayuda técnica)

Dependencia Modificada

5- Supervisión (guiar,persuadir,preparar al paciente)

4- Asistencia Mínima (sujeto hace el 75% o más del es-

Métodos

Población en estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte retrospectivo en 75 pacientes ingresados con diagnóstico de lesión medular del 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2007, en el Centro Nacional de Rehabilitación CENARE Hospital Dr. Humberto Araya Rojas, Hospital de tercer nivel de atención con 92 camas totales y 16 camas destinadas para

pacientes con lesiones medulares. Estos pacientes se seleccionaron basados en criterios de inclusión entre un total de 384 pacientes con diagnóstico de lesión medular.

Los pacientes admitidos debían presentar diagnóstico de lesión medular aguda o subaguda por primera vez, del 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2007. Se excluyeron a todos los pacientes que hayan ingresado al Centro Nacional de Rehabilitación CENARE Hospital Dr. Humberto Araya Rojas del 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2007 por complicaciones de la lesión medular crónica (>1 año), aunque sea nuevo y que la Hoja de recolección de datos de la Unidad de Lesionados Medulares del Centro Nacional de Rehabilitación CENARE Doctor Humberto Araya Rojas o el expediente clínico tenga información incompleta.

El estudio se realizó con el consentimiento de la Direc-

cia del evento.

Variables en estudio

Sexo, edad, tipo de lesión, nivel neurológico, clasificación ASIA de ingreso y MIF de ingreso y de egreso.

Resultados

En la población estudiada en cinco años se identificaron 54 hombres (72%) y 21 mujeres (28%), para una relación de 3 a 1. El rango de edad fue de 15 a 84 años, para un promedio general de 41 años. (Gráfico 1)

Respecto a las condiciones relacionadas con la lesión medular, según tipo, se evidencia que la mayoría fueron traumá-

| Tipo de lesión | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Traumática | 39 | 52,0 |
| No traumática | 36 | 48,0 |
| Total | 75 | 100,0 |

Fuente: Hojas de Recolección de Datos, de la Unidad de Lesionados Medulares CENARE y expedientes clínicos.

ción del Hospital Nacional de Rehabilitación y del Subárea de Bioética en Investigación del Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social (CENDEISS), asegurando la confidencialidad en la administración, manipulación de los datos y uso de la información resultante.

Captura, edición y análisis de los datos

Se revisó la calidad y llenado de las hojas de recolección de datos con las variables de estudio, el cual fue validado previamente para detectar y corregir inconsistencias o errores de captura en interpretación de los mismos. Los datos se procesaron en el paquete estadístico SPSS versión 17 y Excel 2007 (Microsoft Corporation).

El análisis de los datos se basó en el cálculo de medidas de frecuencia (absolutas y relativas) para describir la ocurren-

cias con un 52% y las no traumáticas correspondieron con un 48%. (Ver Tabla 1).

Dentro de las traumáticas, las más frecuentes son las secundarias a accidentes de tránsito (43.6%), seguidas de caídas y heridas de arma de fuego (9%, cada una) y por último, clavados u otra causa (3 y 1%, respectivamente). Mientras que las no traumáticas son más comúnmente secundarias a causa tumoral (12%) y degenerativa (11%).

De acuerdo a la información recolectada, encontramos que el hospital que más refiere pacientes al CENARE, en esta población estudiada es el Hospital Calderón Guardia y otro (Instituto Nacional de Seguros, Hospital Nacional de Niños, hospitales regionales, por ejemplo) con aproximadamente el 60% de los pacientes. Luego, el Hospital México ocupa el tercer lugar con 26.7% y el último lugar sería el San Juan de Dios

| Tabla 2 | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Número de Pacientes Ingresados al CENARE con el Diagnóstico de Lesión Medular según Tipo de Lesión Medular Traumática | | |
| Causa de lesión traumática | Frecuencia | Porcentaje |
| Traumática accidente tránsito | 17 | 43,6 |
| Traumática caída | 9 | 23,1 |
| Traumática clavado | 3 | 7,7 |
| Traumática arma de fuego | 9 | 23,1 |
| Traumática otro | 1 | 2,6 |
| Total | 39 | 100,0 |

Fuente: Hojas de Recolección de Datos, de la Unidad de Lesionados Medulares CENARE y expedientes clínicos

| Tabla 3 | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Número de Pacientes Ingresados al CENARE con el Diagnóstico de Lesión Medular según Hospital de Referencia | | |
| Referido de | Frecuencia | Porcentaje |
| Hospital México | 20 | 26,7 |
| Hospital San Juan de Dios | 12 | 16,0 |
| Hospital Calderón Guardia | 22 | 29,3 |
| Otro | 21 | 28,0 |
| Total | 75 | 100,0 |

Fuente: Hojas de Recolección de Datos, de la Unidad de Lesionados Medulares CENARE y expedientes clínicos

con 12%. (Tabla 2).

En cuanto al nivel neurológico, se evidencia que el menos frecuente es el lumbar (14.7%), seguido por el torácico con un 38.7% y el más frecuente es el cervical, con 46.7%.

Del período de hospitalización podemos decir que la mayoría de los pacientes permanecen de 4 a 12 semanas, correspondiente a un 64%. El 30.7% tuvo una estancia hospitalaria menor a 4 semanas, y el 5.3% permanecieron hospitalizados 12 a 24 semanas.

Al valorar la Medida de Independencia Funcional (MIF) de ingreso a la Unidad de Lesionados Medulares en el CENARE, se observa que el 58.7% de los pacientes tienen una dependencia severa en Actividades de la Vida Diaria (AVD) correspondiente a una MIF menor a los 42 puntos motores. El 22.7% son dependientes moderados y sólo el 18.7%, tuvieron una dependencia leve.

La MIF de egreso para la mayoría fue la correspondiente a una dependencia leve en AVD (mayor a los 52 puntos motores) con 65.3%. El 21.3% persistió con una dependencia severa y el 13.3% con dependencia moderada, con un promedio de MIF de egreso de 58.75 puntos motores y una desviación estándar de aproximadamente 22 puntos. Es decir, que la mayoría de los pacientes al egreso, tenían una dependencia leve para AVD.

La clasificación ASIA más frecuente al ingreso es la C con 48%, luego 26.7%, 21.3% y 4% para D, A y B, respectivamente.

La clasificación ASIA más frecuente al egreso fue la D con 56% de los pacientes estudiados. El 20% persistió con una clasificación C y un 16% para la A. Un 8% correspondió con una clasificación de ASIA B.

La Clasificación de ASIA de ingreso según sexo, vemos como sigue la tendencia de la Clasificación de ASIA de ingreso general: la más frecuente es la C, y la menos frecuente es la B. Según el tipo de lesión medular, ASIA tipo A es más frecuente en las lesiones traumáticas que en las no traumáticas (38.5% vs 2.8%). Tanto para las tetraplejas como para las paraplejas, la más frecuente es la clasificación C, y la menos frecuente es la B.

Mientras que la Clasificación de ASIA al año según sexo, la más frecuente es la D, pero al igual que al ingreso, la menos frecuente sigue siendo la B. Según el tipo de lesión medular, en las lesiones traumáticas el ASIA más frecuente fue D al igual que para las no traumáticas. Tanto para las tetraplejas como en las paraplejas, la más frecuente es la clasificación D, y la menos frecuente es la B.

La Medida de Independencia Funcional de ingreso según sexo, no sigue la tendencia de la de ingreso general: ya que en los hombres es más frecuente una dependencia severa en AVD mientras que en las mujeres es más frecuente una dependencia moderada, y esta diferencia es significativa estadísticamente. Según el tipo de lesión medular, en las lesiones traumáticas lo más frecuente fue una dependencia severa al igual que para las

no traumáticas. El segundo lugar en frecuencia fue la dependencia leve en las traumáticas y dependencia moderada en las no traumáticas, pero esta diferencia no fue significativa. Tanto en las tetraplejas como en las paraplejas, la más frecuente es la dependencia severa en AVD. En las tetraplejas, la frecuencia para dependencia moderada y leve es la misma. Mientras que en las paraplejas en segundo lugar de frecuencia tenemos la dependencia moderada, y de último, la dependencia leve.

Al egreso, la MIF, según sexo, la dependencia de la mayoría es leve. Y en las mujeres, es menos frecuente la dependencia severa, mientras que para los hombres representa el segundo lugar en frecuencia. Pero esta diferencia no es significativa estadísticamente. Para las lesiones traumáticas lo más frecuente fue una dependencia leve al igual que para las no traumáticas. El segundo lugar en frecuencia fue la dependencia severa en las traumáticas. Para las lesiones no traumáticas al egreso, tenemos con igual frecuencia la dependencia moderada y severa en las tetraplejas y paraplejas, la diferencia es significativa estadísticamente: en los pacientes con tetrapleja 37,1% tenían MIF < 42 (dependencia severa en AVD) mientras que los que presentan parapleja solo el 7,5%. También, con la MIF mayor a 52 (dependencia leve en AVD) los porcentajes son diferentes estadísticamente de forma significativa: 51.4% de los pacientes con tetrapleja y 77.5% de los que presentan parapleja.

Al comparar la MIF de ingreso y egreso, tenemos que el cambio fue drástico: pasando de una frecuencia mayor al ingreso para una dependencia severa a una dependencia leve al egreso del programa de rehabilitación.

La MIF de ingreso y egreso según el período de estancia hospitalaria, la dependencia es independiente del tiempo hospitalizado, igual el paciente siempre va a tener una dependencia leve en AVD después de un programa de rehabilitación.

En cuanto, a la MIF de ingreso y egreso según las lesiones asociadas a la lesión medular, encontramos diferencias significativas estadísticamente en aquellos pacientes que además sufrieron de un trauma craneoencefálico, se recuperaron menos que aquellos que tuvieron fracturas de huesos largos, alguna lesión a nivel abdominal o torácica.

En cuanto, a la Medida de Independencia Funcional de Ingreso y egreso, según tipo de lesión, sexo, nivel neurológico y edad, tenemos que incremento en el MIF es estadísticamente significativo en todos los casos.

En hombres es mayor la cantidad de lesiones traumáticas, mientras que en las mujeres son más frecuentes las lesiones no traumáticas y esta diferencia es estadísticamente significativa.

Tanto para hombres como mujeres es más frecuente la lesión medular a nivel cervical, seguida por el nivel torácico y por último en el lumbar. También es más frecuente en ambos sexos que la lesión sea una parapleja. (Tabla 3).

| Tabla 4 | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------|----------------------------|
| MIF de Ingreso y egreso, según Tipo de Lesión, Sexo, Nivel Neurológico y Edad | | | |
| Características | Promedio | Número | Desviación estándar |
| MIFmot ingreso | 35,5 | 75 | 17,5 |
| MIFmot egreso | 58,7 | 75 | 22,3 |
| <u>Tipo de lesión</u> | | | |
| Traumática | | | |
| MIFmotingreso | 34,0 | 39 | 19,4 |
| MIFmotegreso | 58,5 | 39 | 24,5 |
| No traumática | | | |
| MIFmotingreso | 37,1 | 36 | 15,1 |
| MIFmotegreso | 59,0 | 36 | 20,0 |
| <u>Sexo</u> | | | |
| Hombres | | | |
| MIFmotingreso | 34,6 | 54 | 18,8 |
| MIFmotegreso | 57,3 | 54 | 23,4 |
| Mujeres | | | |
| MIFmotingreso | 37,62 | 21 | 13,6 |
| MIFmotegreso | 62,48 | 21 | 19,0 |
| <u>Nivel neurológico</u> | | | |
| Cervical | | | |
| MIFmotingreso | 29,9 | 35 | 17,4 |
| MIFmotegreso | 50,7 | 35 | 24,7 |
| Torácico | | | |
| MIFmotingreso | 39,0 | 29 | 16,8 |
| MIFmotegreso | 63,6 | 29 | 18,0 |
| Lumbar | | | |
| MIFmotingreso | 43,7 | 11 | 14,6 |
| MIFmotegreso | 71,7 | 11 | 14,3 |

| Edad | | | |
|------------------------|------|----|------|
| Menores 40 años | | | |
| MIFmotingreso | 33,1 | 35 | 16,4 |
| MIFmotegreso | 57,2 | 35 | 23,1 |
| 40 años y más | | | |
| MIFmotingreso | 37,6 | 40 | 18,3 |
| MIFmotegreso | 60,1 | 40 | 21,8 |

Fuente: Hojas de Recolección de Datos, de la Unidad de Lesionados Medulares CENARE y expedientes clínicos

Discusión

Con las frecuencias, podemos definir entonces, que el perfil epidemiológico del paciente egresado del CENARE con diagnóstico de lesión medular, de la población en estudio es: masculino entre los 20 y 29 años de edad. Probablemente referido del Hospital Calderón Guardia por una lesión medular de origen traumático, con mayor probabilidad de ser un accidente de tránsito, con compromiso cervical y probablemente con una tetraplejia incompleta, un nivel de ASIA C y una dependencia severa en actividades de la vida diaria (AVD), al examen físico de ingreso. Permanecerá en la Unidad de Lesionados Medulares entre 4 a 12 semanas y se egresará a su casa con una dependencia leve en AVD.

Con respecto al pronóstico de recuperación de los pacientes correspondientes con la muestra del CENARE, podemos decir que, según la MIF de ingreso vrs egreso independientemente del tipo de lesión, sexo, nivel neurológico y edad, incrementa de forma estadísticamente significativa en todos los casos. Traducido esto a la práctica clínica, significa que luego de un programa de rehabilitación intrahospitalario, la funcionalidad de la persona que ha sufrido una lesión medular mejora independientemente del tipo de lesión, sexo, nivel neurológico y edad. Lo que nos demuestra, que todo paciente se beneficiaría de recibir tratamiento rehabilitador de forma intrahospitalaria. ^{7, 12, 17-19}

El pronóstico según el tipo de Lesión, no existe diferencia en la recuperación entre las lesiones traumáticas y no traumáticas si la evaluamos según la MIF al igual que al comparar la Clasificación de ASIA al año, ya que el ASIA más frecuente fue D para ambas.

Cabe destacar que la clasificación de ASIA grado D, significa que permite movimiento funcional. Es decir, movimiento que puede utilizarse en actividades de la vida diaria.

En nuestro estudio la mayoría de pacientes resultaron en paraplejías, con un 53.3%, por lo que podemos asumir, que

entonces también la mayoría tienen el mejor pronóstico de recuperación hasta un año después de la lesión.

Tanto para las tetraplejias como las paraplejias, la Clasificación de ASIA de ingreso, la más frecuente es la clasificación C, y la menos frecuente es la B. Esto al igual que el que la mayoría de las lesiones sean paraplejias, se traduce en buen pronóstico de recuperación funcional y se confirma de forma relativa, pues al año obtuvimos que tanto para las tetraplejias como para las paraplejias, la más frecuente es la clasificación D.

Tanto para hombres como mujeres la lesión medular a nivel cervical es más frecuente, seguida por el nivel torácico y por último en el lumbar. Podríamos entonces afirmar que habrá una mayor recuperación en los puntajes motores de la MIF en lesiones cervicales nuestra población de estudio. Pero al analizar la MIF de ingreso y egreso según el nivel neurológico de la lesión medular, la diferencia es significativa estadísticamente, en el nivel torácico y no así en el resto de niveles. Los pacientes pasan de 39 puntos en la MIF de ingreso a 63.6 en la MIF de egreso, es decir, son los que más se recuperan.

En los resultados obtenidos, los pacientes en promedio menores de 40 años al ingreso, el 21.3% fueron clasificados con un ASIA A (lesión más severa). Mientras que los pacientes mayores de 40 años, el 74.7% tuvieron un ASIA C y D. Lo que sugiere que efectivamente, los pacientes de más edad sufren de lesiones menos severas.

En general la mayoría de los pacientes, tienen algún grado de recuperación al año de ocurrida la lesión, independientemente de su edad.

La mayoría de los pacientes de nuestro estudio son hombres, con un 74% de la muestra. Además, son quienes presentan mayor cantidad de lesiones traumáticas. Esta diferencia es estadísticamente significativa y podría deberse a que los hombres, son más propensos a estar involucrados en situaciones de riesgo, que las mujeres.

Los programas de rehabilitación se deben basar en metas

realistas y pronóstico del paciente según el déficit presente.

El objetivo de la rehabilitación, es reducir la discapacidad resultado de deficiencias de causas varias. Y su propósito es enseñarle al paciente cómo alcanzar un estilo de vida óptimo, independiente y satisfactorio. Afortunadamente la mayoría de pacientes egresados de programas de rehabilitación regresan a sus casas y un número significativo alcanzan independencia funcional.

La mejoría funcional luego de una lesión medular, se espera que ocurra más rápidamente con un programa de rehabilitación intrahospitalario, por la intensidad del entrenamiento y el abordaje interdisciplinario de los problemas, que si fuera únicamente secundaria a la recuperación neurológica espontánea.^{20, 21, 22}

La necesidad de predecir un pronóstico, con base en la recuperación neurológica y funcional asociada, ha sido enfatizada como esencial en el planeamiento del cuidado médico. Además, este conocimiento, hace posible responder a las preguntas más frecuentes que hacen los pacientes que han sufrido una lesión medular (¿caminaré de nuevo?, ¿qué seré capaz de hacer?).

Al tener un mejor conocimiento del curso y pronóstico de la recuperación luego de una lesión medular, ayuda a desarrollar estrategias y tratamientos para mejorar la recuperación neurológica, y datos para evaluar la eficacia de nuevos medicamentos y terapias.²³

Si revisamos lo que hasta el momento se dice en la literatura sobre la recuperación neurológica y el tipo de lesión tenemos que no hay diferencia significativa en la recuperación entre las lesiones traumáticas y no traumáticas, aunque las traumáticas muestran un aumento significativamente mayor en los puntajes motores, la frecuencia de la Clasificación de ASIA, es similar en ambos grupos (20). Además, se menciona que las personas que sufrieron lesiones no traumáticas, evolucionan con más frecuencia a paraplejía y lesiones incompletas, por lo que tienen daño neurológico menos severo, entonces también menores costos en su atención y metas de rehabilitación más altas.²⁴

Referencias

1. De Lisa, J et al. *Physical Medicine & Rehabilitation Principles and Practice*. Fourth edition, 2005. Lippincott Williams & Wilkins. Vol. 2. p 1715- 1751.
2. Ronen, J et al. Survival after Non-traumatic Spinal Cord Lesions in Israel. **Arch Phys Med Rehab** 2004; 85(9): 1499-1502.
3. Catz A et al. Recovery of Neurologic Function Following Non-traumatic Spinal Cord Lesions in Israel. **Spine** 2004; 29(20): 2278-2282.
4. Parsons K, Lammertse D. Rehabilitation in Spinal Cord Disorders. 1. Epidemiology, Prevention, and System of Care of Spinal Cord Disorders. **Arch Phys Med Rehab** 1991; 72(4): S293-S297.
5. Vallés M et al. Análisis Descriptivo de la Lesión Medular y de la cola de caballo de origen tumoral en nuestro centro. **Rehabilitación** 2002; 36(3):149- 154.
6. Anciano-Campo P et al. Manejo de la lesión medular debida a una malformación arteriovenosa. **Rehabilitación** 2007; 41(5): 236 - 239.
- 7.
8. Müslümanoğlu L et al. Motor, Sensory and Functional Recovery in Patients with Spinal Cord Lesions. **Spinal Cord** 1997; 35: 386 – 389.
9. Scivoletto G et al. Neurologic Recovery of Spinal Cord Injury Patients in Italy. **Arch Phys Med Rehab** 2004; 85: 485 -489.
10. Krause J, Broderick L. Outcomes After Spinal Cord Injury: Comparisons as a Function of Gender and Race and Ethnicity. **Arch Phys Med Rehab** 2004; 85: 355 -362.
11. McKinley W et al. Non-traumatic Spinal Cord Injury: Incidence, Epidemiology, and Functional Outcome. **Arch Phys Med Rehab** 2004; 85: 619 -623.
12. Ronen J et al. Outcomes in patients admitted for rehabilitation with spinal neurological lesions following intervertebral disc herniation. **Spinal Cord** 2004; 42: 621-626.
13. New P et al. Functional Outcomes and Disability After Non-traumatic Spinal Cord Injury Rehabilitation: Results from a Retrospective Study. **Arch Phys Med Rehab** 2005; 86(2): 250-261.
14. Krause J. et al. Chronologic Age, Time Since Injury, and Time of Measurement: Effect on Adjustment After Spinal Cord Injury. **Arch Phys Med Rehab** 1991; 72: 91 – 99.
15. Scivoletto G et al. Sex-related differences of rehabilitation outcomes of spinal cord lesion patients. **Clinical Rehabilitation** 2004; 18: 709-713.
16. www.udsmr.org
17. Paolinelli C et al. *Revista Médica de Chile*. 2001.
18. Guide for the Uniform Data Set for Medical Rehabilitation – version 5.1.
19. Kiwerski J. The Natural History of Neurological Recovery in Patients with Traumatic Tetraplejía. **Paraplejía** 1989; 27: 41 -45.
20. Lin J et al. Intramedullary cervical tuberculoma. **Spinal Cord** 2006; 44(12) 809-812.
21. Schönherr M et al. Functional outcome of patients with spinal cord injury: rehabilitation outcome study. **Clinical Rehabilitation** 1999; 13: 457-463.
22. Fromovich-Amit Y et al. Properties and outcomes of spinal rehabilitation units in four countries. **Spinal Cord** 2009; 47: 597-603.
23. Tominaga S. “Periodical, Neurological-functional Assessment for Cervical Cord Injury. **Paraplejía** 1989; 27: 227 – 236.
24. Scivoletto G et al. Neurologic Recovery of Spinal Cord Injury Patients in Italy. **Arch Phys Med Rehab** 2004; 85: 485 -489.
25. McKinley W et al. Nontraumatic Spinal Cord Injury: Incidence, Epidemiology, and Functional Outcome. **Arch Phys Med Rehab** 2004; 85: 619 -623.

Características epidemiológicas de la población adulta con diagnóstico de gliomas atendida en los Hospitales Metropolitanos de San José, Costa Rica durante los años 2010-2012

Dr. Miguel Ángel Esquivel Miranda

Programa de Investigación en Neurocirugía y Órganos de los Sentidos. Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica–Caja Costarricense de Seguro Social. San Jose, Costa Rica
Servicio de Neurocirugía, Hospital México, San Jose, Costa Rica

Dr. Emmanuelle Vargas Valenciano

Programa de Investigación en Neurocirugía y Órganos de los Sentidos. Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica–Caja Costarricense de Seguro Social. San Jose, Costa Rica
Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina. Universidad de Costa Rica. San Jose, Costa Rica

Bach. José Carlos Alonso Escalante

Programa de Investigación en Neurocirugía y Órganos de los Sentidos. Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica–Caja Costarricense de Seguro Social. San Jose, Costa Rica
Estudiante Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica. San Jose, Costa Rica

Dr. Jorge Fernández Alpízar

Servicio de Neurocirugía, Hospital Calderón Guardia. San Jose, Costa Rica

Dr. Ronald Jiménez García

Servicio de Neurocirugía, Hospital San Juan de Dios. San Jose, Costa Rica

Dr. Carlos Cabezas Campodónico

Servicio de Neurocirugía, Hospital México, San Jose, Costa Rica

miguelesquivel09@gmail.com

emanuelv14@gmail.com

Resumen

Las neoplasias constituyen la segunda causa de muerte en Costa Rica, provocando los tumores del sistema nervioso central aproximadamente 115 fallecimientos cada año. La principal neoplasia del cerebro son los gliomas (50-70%), siendo el glioblastoma el subtipo más frecuente y agresivo dentro de los gliomas. Recientemente se ha descrito en estudios epidemiológicos un incremento en la incidencia de los gliomas, por lo que se hace preponderante conocer el perfil epidemiológico del grupo de pacientes con este diagnóstico. El estudio incluyó a 95 pacientes de los tres hospitales nacionales de adultos de San José, Costa Rica. La distribución por sexo mostró una predominancia del sexo masculino (62%). El promedio de edad al diagnóstico fue de 48,6 años, con un rango comprendido entre los 15 y 81 años. Los tumores de bajo grado presentaron mayor incidencia en el grupo etario comprendido en la década de los 30 (40%), mientras que los tumores de alto grado en el grupo en la década de los 50 (32%). Por otro lado, se determinó que el síntoma predominante al diagnóstico fue la cefalea (69%), seguido del compromiso motor (47%), convulsiones (28%) y finalmente alteraciones visuales (23%). Del total de la población, en 75 casos se realizó un diagnóstico histológico correspondiente a glioma de alto grado y en 20 casos el diagnóstico fue de glioma de bajo grado. De la misma manera, se obtuvo el intervalo de tiempo entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico para gliomas de bajo grado, siendo éste de 14,3 meses en promedio, contrario al caso de los gliomas de alto grado, los cuales presentaron un promedio de 2,1 meses. El porcentaje de supervivencia a 1 año para el subgrupo de tumores de alto grado fue de 55% y a 2 años fue de 8%. Los tumores de bajo grado presentaron un porcentaje de supervivencia de 79% para el primer y segundo año. El tiempo de supervivencia promedio para el total de gliomas fue de 480 días y para los gliomas de alto grado fue de 400 días. Los resultados obtenidos fueron similares a los reportados en la literatura para cada una de las distintas variables, con algunas variaciones menores. Se requiere un seguimiento mayor para lograr obtener un valor promedio del tiempo de supervivencia para pacientes con tumores de bajo grado.

Palabras clave: tumor cerebral, neoplasia maligna, neurocirugía, demografía.

Abstract

Gliomas are the most common neoplasia of the CNS (50-70%). The most aggressive glioma subtype is the most frequent (glioblastoma). In Costa Rica, 2.67% of deaths are caused by tumors that belong to the CNS. Epidemiological studies carried out in industrialized nations have demonstrated an increased incidence of gliomas, and is therefore considered a growing concern for public health. The present study included 95 patients that were referred to the three main adult hospitals in San José, Costa Rica. The distribution by sex showed predominance in male subjects (62%). The mean age of diagnosis was 48.6 years, with a range between 15-81 years of age. The incidence of low-grade gliomas was greatest in the 30-50 years age group, while higher-grade gliomas showed a higher incidence in subjects belonging to the 40-60 years age group. The most frequent symptom at diagnosis was headache (69%), followed by motor-skills impairment (47%), seizures (28%), and visual disturbances (23%). Low-grade and high-grade glioma patients had a mean time from symptoms beginning to diagnosis of 14.3 months, and 2.1 months, respectively. The percentage of patients with high-grade gliomas who survived for 1 and 2 year after diagnosis was 55% and 8%, respectively. In low-grade gliomas this same value for 1 and 2 years is 79%. The results obtained in this study were similar to those reported in the literature, as was expected. It could not be possible to obtain a mean survival time in those patients with low-grade glioma due to insufficient deaths during the study period.

Keywords: Brain Tumors, Malignant, neurosurg, Analyses, Demographic.

Introducción

En nuestro país las neoplasias representan la segunda causa de mortalidad total, representando los tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) un 2,67% del total de muertes por neoplasias en el año 2010 (115 fallecimientos)¹. Asimismo, del total de neoplasias del Sistema Nervioso Central, los gliomas constituyen aproximadamente el 50 al 70%^{2,4}. El subtipo histológico de glioma más frecuente es el Glioblastoma Multiforme (65-69% del total de gliomas), que a su vez, presenta el mayor grado de malignidad^{2,4}.

Diversos estudios han mostrado que la incidencia de dichos tumores es mayor en países industrializados, con respecto a los países subdesarrollados de África, Asia y América Latina². A pesar de que algunos autores creen que pueden existir diferencias étnicas que expliquen lo anterior, la literatura menciona que es más probable que estos países no cuenten con estudios epidemiológicos adecuados y por lo tanto se subestime la incidencia y la importancia de esta patología⁵.

Aunado a lo anterior, en Estados Unidos y Europa se ha descrito que la incidencia de los tumores de SNC ha ido en aumento en los últimos años⁶. En Costa Rica no ubicamos ningún estudio reciente que describa las características epidemiológicas de la población afectada por gliomas. Por ser una patología que a nivel mundial y nacional es cada vez más frecuente, es fundamental conocer el perfil epidemiológico de la población costarricense que presenta este tumor.

Características Epidemiológicas de Gliomas

La clasificación más reciente de la OMS divide los gliomas en cuatro grados de acuerdo a sus características histológicas⁷. Estos grados a su vez presentan una correlación con el pronóstico del paciente, presentando los pacientes con mayor grado un peor pronóstico. Asimismo, se ha demostrado que el tumor grado IV, denominado glioblastoma, es el que presenta una mayor incidencia, seguido por el grado III, grado II y en menor medida el tumor grado I^{3,4}. De la misma forma, se ha determinado que el sexo masculino en comparación con el femenino presenta una mayor tasa de incidencia para cada grado histológico^{3,7}. Por ejemplo, en un estudio colombiano del año 2007, la relación entre sexos fue de 52% masculino y 48% femenino⁵.

Por otra parte, al analizar la relación con la edad y el grado tumoral, se ha descrito una incidencia más alta en la población entre los 40 y 59 años, en los que el grado III y IV son los que presentan una mayor frecuencia. En segundo lugar de incidencia se ubica la población mayor de 60 años, siendo el

glioblastoma el tipo histológico más frecuente para este grupo etario y finalmente, con menor frecuencia, se observan gliomas en individuos jóvenes, presentando el tumor de grado I y II la mayor frecuencia en este grupo^{2,4}. Otros autores mencionan que la edad promedio en general para todos los gliomas en su serie de casos es de 46 años⁸. Este parámetro (edad al diagnóstico), de acuerdo con Ohgaki (2005a), es el predictor más importante del pronóstico, de tal manera que cuanto mayor es la edad al diagnóstico, menor es la supervivencia³.

Asimismo, con respecto a la supervivencia de los pacientes con gliomas, también se ha descrito una relación inversamente proporcional con el grado histológico. Por ejemplo, en Suiza, la supervivencia promedio es de 7,3 meses para el grado IV, 30 meses para el grado III, 77 meses para el grado II, y 142 meses para el grado I³, siendo estos valores semejantes a los reportados en otras latitudes^{4,9}. De la misma forma, en Estados Unidos, se han descrito porcentajes de supervivencia a 1 año de un 95% para tumores grado I, 73% para tumores grado II, 60% para grado III y 28% para tumores grado IV. Estos valores disminuyen al segundo año en todos los grados histológicos (93% grado I, 60% grado II, 43% grado III y 8,2% grado IV)³.

La presentación inicial de los gliomas se caracteriza por síntomas que no son fáciles de distinguir de patologías más benignas, por lo que sólo una pequeña proporción de los pacientes son atendidos tempranamente en centros especializados¹⁰. Además, la incidencia de síntomas y signos es significativamente menor en la consulta inicial en comparación al momento en que se realiza el diagnóstico, como se demostró en un estudio realizado en Escocia, en el cual la incidencia inicial de epilepsia (38%), cefalea (35%), trastornos de personalidad (17%), y hemiparesia (10%) aumentó a 54%, 71%, 52%, y 43% respectivamente al momento del diagnóstico¹⁰. Los síntomas más frecuentes que presentan los pacientes al momento del diagnóstico son debilidad muscular (55%), cefalea (49%), epilepsia (35%), trastornos sensitivos (32%), trastornos cognitivos (30%) y otros menos comunes como afasia, trastorno de personalidad y fatiga¹¹.

En la actualidad se considera que la mayoría de los gliomas son de origen idiopático. Las diferencias epidemiológicas por país, sexo y raza parecen sugerir que podrían existir factores de riesgo genéticos, hormonales o ambientales para algunos de los distintos gliomas, sin embargo, la asociación de muchos de estos elementos con el desarrollo de estos tumores no ha sido demostrada, y actualmente se cree que la etiología de muchos de estos es multifactorial³.

Algunas otras características epidemiológicas han demostrado una asociación con la aparición de este tipo de tumor, tales como la raza caucásica, en comparación con otras razas^{3,7}. Incluso se han documentado diferencias dentro de la raza

caucásica observando una mayor incidencia en los blancos no hispánicos¹². Asimismo, se ha descrito una mayor frecuencia en sectores con un mayor nivel educativo⁵, mayor nivel socioeconómico, especialmente en mujeres³, y en individuos que se dedican a finanzas, administración de negocios, y ciencias sociales³. Se han descrito asimismo múltiples factores ambientales que se cree podrían favorecer la génesis de los gliomas, pero únicamente la exposición terapéutica utilizando radiación ha sido confirmada, especialmente en pacientes pediátricos^{3, 7}. No se ha logrado comprobar que componentes de la dieta (como compuestos de tipo nitroso) constituyan un factor de riesgo.

Metodología

Se estudió una cohorte conformada por los pacientes que ingresaron en los servicios de Neurocirugía del Hospital México (HM), Hospital San Juan de Dios (HSJD) y Hospital Calderón Guardia (HCG) entre Septiembre del 2010 y Febrero del

Salud del año 2007.

Para evaluar las variables estudiadas se realizaron análisis estadísticos descriptivos, tales como frecuencias absolutas, porcentajes, medias y desviación estándar. Asimismo, se realizó un análisis de sobrevida utilizando porcentajes de sobrevida a 1 y 2 años, tiempo de sobrevida promedio y una curva de Kaplan-Meier para probabilidad de sobrevida acumulada.

Resultados

Se obtuvo un total de 95 pacientes que presentaron los datos mínimos requeridos para ser incluidos en el estudio. Del total de pacientes, se distribuyeron según sexo en 62% hombres y 38% mujeres (Cuadro 1). De la misma manera, el promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 48,6 años cumplidos, con una distribución por grupos etarios con mayor frecuencia relativa en las edades entre 50-59 años (Cuadro 2). El paciente que presentó menor edad tenía 15 años y el de mayor edad 81 años.

Cuadro 1. Distribución de la población de pacientes con diagnóstico de glioma durante los años 2010-2012 en el Hospital Calderón Guardia, Hospital San Juan de Dios y Hospital México según sexo

| Sexo | Número de Pacientes | Porcentaje de Pacientes |
|-----------|---------------------|-------------------------|
| Masculino | 59 | 62% |
| Femenino | 36 | 38% |
| Total | 95 | 100% |

2012 (18 meses), que presentaron un diagnóstico de glioma confirmado por un estudio neuropatológico (grados I, II, III y IV de la clasificación de la OMS 2007)⁷. Ellos debían ser capaces de brindar información sobre algunas de las variables analizadas y además encontrarse la información en sus expedientes clínicos. Se excluyeron los pacientes que no podían dar datos por una condición general o neurológica deteriorada (Escala de Karnofsky menor de 70 o Miniescala del Estado Mental de Folstein menor de 23).

Se recogieron de forma prospectiva los datos demográficos y epidemiológicos de estos pacientes, recopilando las siguientes variables clínicas: edad, sexo, presencia o no de cefaleas, problemas motores, problemas visuales y antecedente de crisis convulsivas, así como el intervalo de tiempo en meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico y finalmente, la sobrevida de los pacientes (en días). En todos los casos se recogió también el diagnóstico histológico del tumor de acuerdo con la última clasificación de la Organización Mundial de la

Al realizar un análisis de acuerdo al grado tumoral, se observa una mayor incidencia de tumores de bajo grado en las edades comprendidas entre 30 y 39 años. Por otra parte, los tumores de alto grado presentan una mayor incidencia entre 50 a 59 años (Figura 1 y 2).

De la misma manera, se determinó que el síntoma predominante al diagnóstico fue la cefalea (69%), seguido del compromiso motor (47%), convulsiones (28%) y finalmente alteraciones visuales en un 23% (Figura 3).

Del total de 95 pacientes de la población estudiada, 2 pacientes presentaban un tumor de grado I (2% del total), 18 pacientes con tumores de grado II (19%), 9 pacientes con tumores de grado III (9%) y finalmente 66 pacientes con tumores de grado IV (70%). La distribución se representa de forma gráfica en la figura 4. Del total de la población, en 75 casos se realizó un diagnóstico histológico correspondiente a glioma de alto grado y en 20 casos el diagnóstico fue de glioma de bajo grado.

Cuadro 2. Edad promedio y distribución de la población de pacientes con diagnóstico de glioma durante los años 2010-2012 en el Hospital Calderón Guardia, Hospital San Juan de Dios y Hospital México según grupos etarios

| Grupo etario (en años cumplidos) | Número de Pacientes | Porcentaje de Pacientes |
|----------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Menor de 20 | 3 | 3% |
| 20-29 | 8 | 9% |
| 30-39 | 16 | 17% |
| 40-49 | 20 | 21% |
| 50-59 | 25 | 26% |
| 60-69 | 15 | 16% |
| 70-79 | 7 | 7% |
| Mayor de 80 | 1 | 1% |
| Edad Promedio Total | 48,6 ± 29,7 años | 100% |

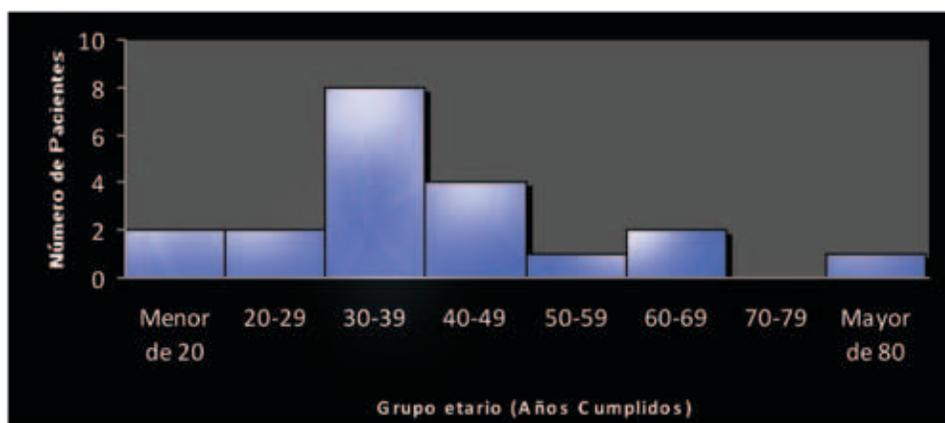
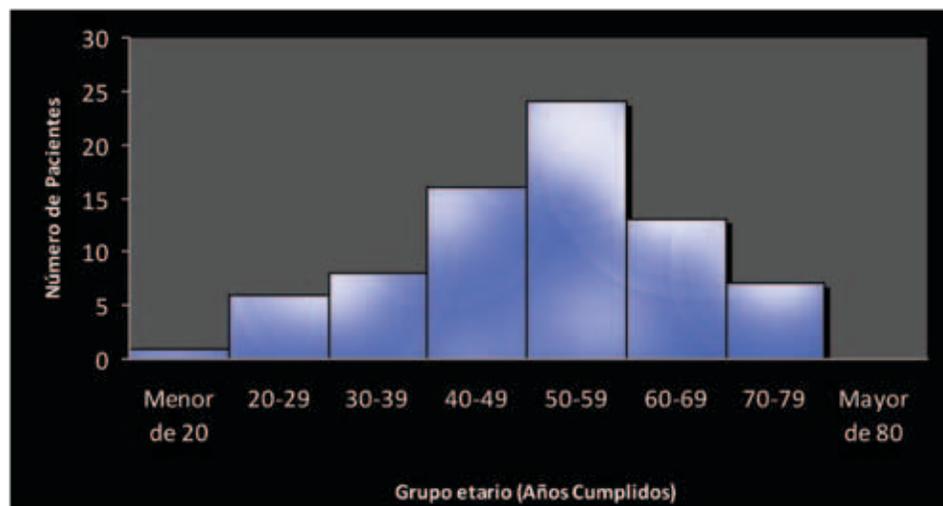


Figura 1. Distribución de la población de pacientes con diagnóstico de glioma de bajo grado durante los años 2010-2012 en el Hospital Calderón Guardia, Hospital San Juan de Dios y Hospital México según grupos etarios.

Figura 2. Distribución de la población de pacientes con diagnóstico de glioma de alto grado durante los años 2010-2012 en el Hospital Calderón Guardia, Hospital San Juan de Dios y Hospital México según grupos etarios.



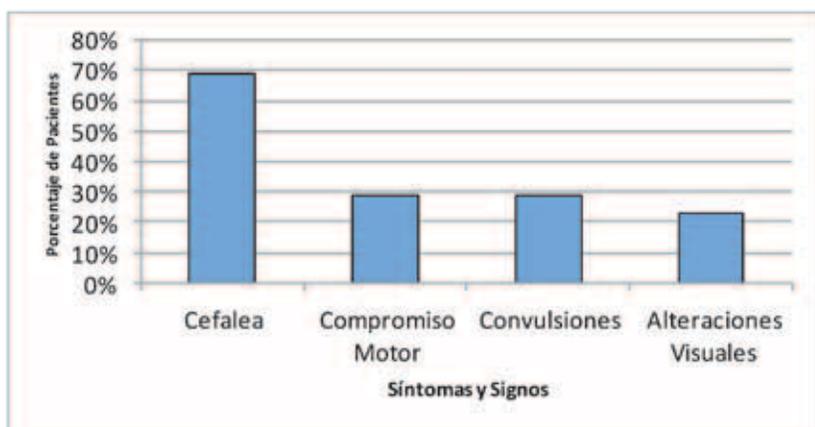
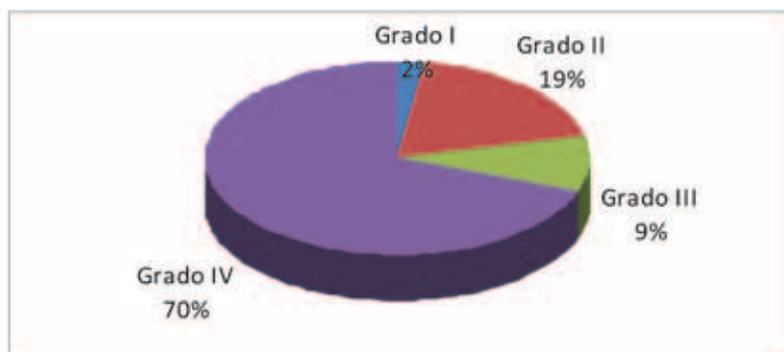


Figura 3. Síntomas presentes al diagnóstico en los pacientes con diagnóstico de glioma en el Hospital Calderón Guardia, Hospital San Juan de Dios y Hospital México durante los años 2010 al 2012.

Figura 4. Distribución de la Población con diagnóstico de glioma en los Hospitales Calderón Guardia, Hospital San Juan de Dios y Hospital México durante los años 2010 al 2012 según grado histológico tumoral.



Por otra parte, de los pacientes en los cuales se pudo obtener la información acerca del tiempo entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico de glioma, se obtuvo un tiempo de 14,3 meses en promedio para gliomas de bajo grado y 2,1 meses para gliomas de alto grado. Cabe resaltar que en esta variable los datos presentaron una dispersión muy alta entre ellos (Cuadro 3).

El porcentaje de supervivencia a 1 año para el subgrupo de tumores de alto grado fue de 55% y a 2 años fue de 8%. Los tumores de bajo grado presentaron un porcentaje de supervivencia de 79% para el primer y segundo año. (Cuadro 4).

El intervalo de supervivencia promedio obtenido para aquellos pacientes con tumores de alto grado (36 pacientes) es de

400 días. De la misma forma, para el total de la población el intervalo de supervivencia promedio total fue de 480 días (Cuadro 5). No se logró obtener este valor para los tumores de bajo grado debido a los pocos fallecimientos en este grupo y a que algunas de las muertes se dieron por otras causas no relacionadas (Bronconeumonía y Cáncer de Pulmón).

Finalmente, se realizó una curva de Kaplan-Meier tanto para el total de población como para los tumores de alto grado (Figura 5 y 6), los cuales mostraron la disminución progresiva de la supervivencia durante el período de seguimiento. Asimismo, se observa una mayor pendiente en el caso de los tumores de alto grado, con respecto a la población total de pacientes con gliomas.

Cuadro 3. Distribución del intervalo de tiempo entre el inicio de sintomatología y el diagnóstico según grado histológico tumoral en la población diagnosticada con gliomas en el Hospital Calderón Guardia, Hospital San Juan de Dios y Hospital México durante los años 2010 al 2012

| Estadía Histológico Tumoral | Intervalo de tiempo entre inicio de síntomas y el diagnóstico (meses) |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Bajo Grado | 14,3 ($\pm 20,7$, n = 13) |
| Alto Grado | 2,1 ($\pm 3,26$, n = 58) |
| Total | 4,4 ($\pm 11,7$, n = 71) |

Cuadro 4. Porcentaje de supervivencia a 1 y 2 años según grado histológico tumoral en la población diagnosticada con gliomas en el Hospital Calderón Guardia, Hospital San Juan de Dios y Hospital México durante los años 2010 al 2012

| Estadaje Histológico Tumoral | Porcentaje de Supervivencia a 1 año | Porcentaje de Supervivencia a 2 años |
|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Bajo Grado | 79% | 79% |
| Alto Grado | 55% | 8% |
| Total | 59% | 21% |

Cuadro 5. Distribución del intervalo de supervivencia promedio para los pacientes diagnosticados con gliomas y en el subgrupo de gliomas de alto grado en el Hospital Calderón Guardia, Hospital San Juan de Dios y Hospital México durante los años 2010 al 2012

| Estadaje Histológico Tumoral | Intervalo de Supervivencia Promedio (días) |
|------------------------------|--------------------------------------------|
| Alto Grado | 400,0 (n= 36) |
| Total | 480,0 (n = 39) |

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier para el total de la población con diagnóstico de gliomas en el Hospital Calderón Guardia, Hospital San Juan de Dios y Hospital México durante los años 2010 al 2012.

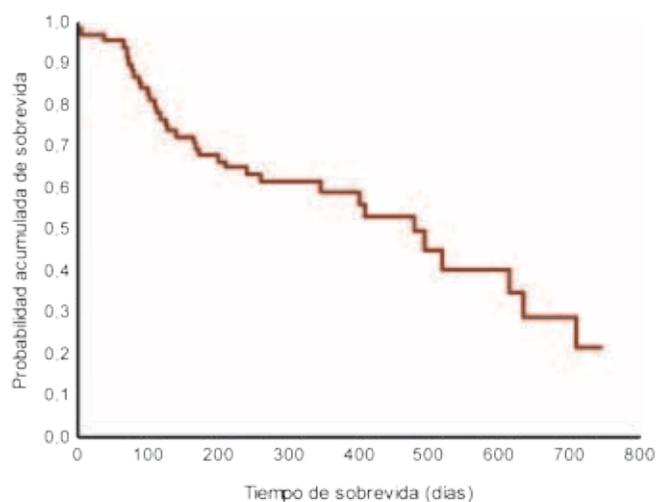
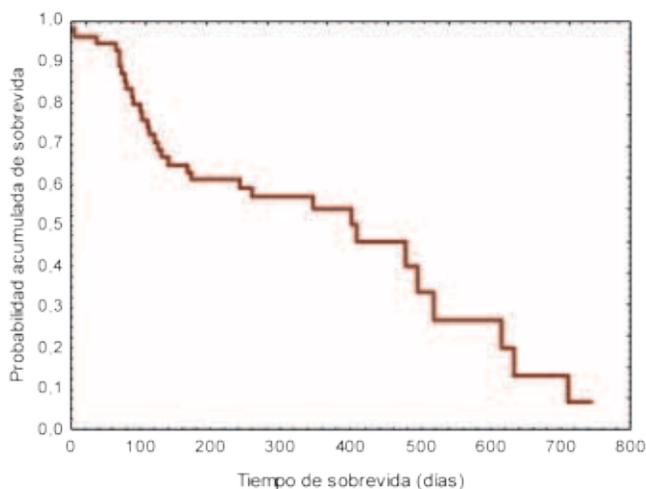


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier para la población con diagnóstico de glioma de alto grado en el Hospital Calderón Guardia, Hospital San Juan de Dios y Hospital México durante los años 2010 al 2012.

Discusión

El presente estudio permite realizar una primera aproximación a las características demográficas de los pacientes con el diagnóstico de gliomas en Costa Rica. De los pacientes incluidos en el estudio, no se logró obtener en todos los casos la información sobre las variables de sintomatología al diagnóstico y el intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el inicio de la sintomatología, debido a la ausencia de información en el expediente o a la pérdida de contacto con estos pacientes.

En el estudio se logró evidenciar predominancia de los Gliomas en el sexo masculino, lo que concuerda con la información reportada en la literatura a nivel mundial^{2, 3, 8, 13}. La magnitud de esta diferencia reportada por los estudios es variable, presentándose en esta serie un 62% de pacientes de sexo masculino y un 38% de sexo femenino (24% de diferencia entre ambos). Esta diferencia entre sexos es mayor a la esperada de acuerdo a la literatura, ya que en la mayoría de series publicadas se observa una diferencia menor entre ambos sexos^{3, 8}.

Por otro lado, el promedio de edad al diagnóstico en el grupo total de pacientes con gliomas fue de 48,6 años cumplidos, la cual es semejante a la reportada en otras series de casos (entre 43 y 47 años^{3, 7, 11}). En el presente estudio, la distribución etaria de la población concuerda con reportes anteriores², los cuales han determinado que la mayor frecuencia se encuentra entre los 40 y 60 años.

Al realizar un análisis por subgrupos etarios, se observó que en aquellos pacientes con un diagnóstico de glioma de bajo grado, la edad de diagnóstico se encuentra predominantemente entre los 30 y 40 años, lo cual es semejante a lo esperado según la edad de diagnóstico promedio reportada para tumores de I y II grado (20 y 41 años respectivamente²). De la misma forma, en los pacientes con tumores de alto grado, la edad al diagnóstico concordó con la literatura, la cual de acuerdo con Ohgaki (2005a), presenta una mayor frecuencia entre 40-60 años².

Con respecto a los síntomas predominantes al diagnóstico, en el caso de esta serie el más frecuente fue la cefalea, seguido de los síntomas motores, crisis convulsivas y alteraciones visuales. Estos datos son semejantes a los reportados en otros estudios⁹. Cabe citar que las frecuencias reportadas en el presente estudio son mayores en el caso de la cefalea y síntomas motores, así como también el síntoma predominante en este caso fue la cefalea y en otros sitios⁹ se reporta la afectación motora como síntoma más frecuente.

Por otro lado, al realizar un análisis de la frecuencia del grado histológico, la mayoría de los pacientes presentó un tumor grado IV (69%), seguido en orden de frecuencia de los tu-

moreos grado II y III (19 y 10%, respectivamente) y finalmente los tumores de grado I (2%). Estos datos concuerdan con la literatura en relación con el grado histológico más frecuente, sin embargo los tumores grado II y III presentan su frecuencia de aparición en orden inverso, esto obligará a hacer nuevos análisis con un número mayor de pacientes, que permita clarificar de mejor manera esta diferencia con lo reportado a nivel mundial.

Asimismo, se obtuvo que los tumores de bajo grado tenían un intervalo de tiempo entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico mayor, al compararlo con los tumores de alto grado (14,3 meses vs. 2,1 meses). Sin embargo, durante la realización de los análisis estadísticos se hace evidente una alta dispersión entre los datos. Esta dispersión es esperable debido a la diversa clínica de presentación inicial, presentando algunos pacientes síntomas de instauración aguda como cuadros convulsivos y en otros casos síntomas de inicio insidioso o evolución lenta tales como la cefalea, por lo que el intervalo de tiempo entre el inicio de la sintomatología y la realización de estudios diagnósticos es de la misma forma un aspecto variable. Aunado a lo anterior, la ausencia de información en el expediente o la incapacidad del paciente para brindarla disminuye el número de pacientes y aumenta el sesgo debido a datos extremos en el conjunto de datos. A pesar las consideraciones anteriores, el promedio obtenido es esperable por la evolución, tasa de crecimiento y sintomatología típica de cada grado histológico.

Finalmente, se obtuvo el porcentaje de sobrevida a 1 y 2 años de acuerdo al estadiaje histológico tumoral. Se observó que existe un mayor porcentaje de sobrevida en tumores de bajo grado en comparación con los de alto grado, lo cual concuerda con la literatura³. En el caso de los pacientes con tumores de bajo grado, éstos fallecieron únicamente en el primer año y en algunos casos presentaron una muerte asociada a otro padecimiento (cáncer pulmonar o bronconeumonía), lo que influye en el porcentaje obtenido. Sin embargo, a pesar de lo anterior el porcentaje observado se encuentra dentro de lo reportado para este tipo de patologías.

En el caso del porcentaje de sobrevida a 2 años para los tumores de alto grado se obtuvo un valor menor de lo esperado, probablemente debido a que existió una mayor proporción de pacientes con glioblastoma multiforme con respecto a los tumores grado III (9 pacientes con tumores grado III y 66 pacientes con tumores grado IV), por lo que el valor obtenido va a ser más cercano al descrito para los tumores grado IV (8,2%).

Al analizar el tiempo de sobrevida promedio, se obtuvo en el caso de los pacientes con tumores de alto grado un valor de 400 días (13,3 meses), ubicándose este valor entre

lo esperado para un conjunto de tumores de III y IV grado (cuyos valores de sobrevida promedio en otras series rondan los 18 meses y 8 meses respectivamente^{3,4}). Con respecto a los tumores de bajo grado, no se logró obtener un valor para sobrevida promedio debido a los pocos fallecimientos en este grupo. Esto concuerda con lo reportado en la literatura, ya que el tiempo de sobrevida promedio para este grupo de pacientes es de aproximadamente 5,6 años⁴. Se requiere un tiempo mayor de seguimiento para lograr obtener este valor.

Las curvas de Kaplan-Meier muestran la disminución progresiva de la probabilidad de sobrevida al ir aumentando el tiempo desde el diagnóstico. Se logró observar diferencias sutiles entre las curvas para la población total y para los tumores de alto grado, a pesar de que la morfología general de la curva es semejante. Las diferencias más importantes radican en una mayor pendiente, así como, una menor sobrevida al finalizar el seguimiento en el caso de la población con tumores de alto grado.

Conclusiones

El presente estudio pretende constituir un primer abordaje en lo que respecta a la epidemiología de los gliomas en Costa Rica. Se obtuvo en el estudio resultados similares a los reportados en la literatura internacional para la mayoría de las variables. Sin embargo, dentro de los resultados no esperados se observó una diferencia entre sexos mayor a la reportada en la literatura y una inversión en el orden de frecuencia entre los gliomas grado II y III. Cabe resaltar asimismo, que no se logró obtener un valor de tiempo de sobrevida promedio para tumores de bajo grado debido al bajo número de fallecimientos observados a lo largo del período de seguimiento. Finalmente, se debe resaltar por medio de este estudio que se debe continuar realizando esfuerzos conjuntos entre los distintos actores que intervienen en la atención de los pacientes con gliomas a nivel nacional, con el fin de recopilar información útil que permita un mejor entendimiento de los diferentes aspectos epidemiológicos de esta patología, lo cual permitiría una mejor toma de decisiones terapéuticas y una mejor atención para los pacientes con diagnóstico de gliomas.

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Total de Defunciones por grupo de edades, según grandes grupos de causas de muerte y sexo. 2010. San José, Costa Rica.
2. Ohgaki H; Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol* 2005:93-108
3. Alvarán L. et al. Caracterización neuropsicológica de pa-

- cientes con glioma del Instituto de Cancerología de Medellín. *Acta Neurol Colomb* 2007. Vol. 23 No. 2
4. Ohgaki, H; Kleihues, P. Population-Based Studies on Incidence, Survival Rates, and Genetic Alterations in Astrocytic and Oligodendroglial Gliomas. *J Neuropath Exp Neurol* 2005. 64 (6): 479-489
5. Stiller CA, Nectoux J. International incidence of childhood brain and spinal tumours. *Int J Epidemiol* 1994. 23:458-464
6. Hess K, Broglio K, Bondy M. Adult Glioma Incidence Trends in the United States, 1977-2000. *Cancer*; November. 2004.101(10):2293-99
7. Louis DN; Ohgaki H; Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007. 114 (2): 97-109
8. Chater, G et al. Características demográficas y patológicas de los tumores del sistema nervioso central estudiados en la clínica El Bosque. *Acta Neurol Colomb* 2011; 27:106-113
9. Lawrence, R. et al. Improving prognosis of glioblastoma in the 21st century: Who has benefited most?. *Cancer* doi: 10.1002/cncr.26685 (en prensa)
10. Grant R, Whittle IR, Collie DA, et al. Referral pattern and management of patients with malignant brain tumours in South East Scotland. *Health Bull* 1996;54:212-22.
11. Davies E, Clarke E. Early symptoms of brain tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1200-1207
12. Dubrow, R. Darefsky, A. Demographic variation in incidence of adult glioma by subtype. United States, 1992 - 2007. *BMC Cancer* 2011, 11:325
13. Schwartzbaum, J; et al. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nature Clinical Practice Neurology* 2006. 2 (9): 494-503.

Impacto de la terapia de estimulación cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo leve en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, febrero 2007- agosto de 2008

Gustavo Leandro-Astorga

gleandroa@yahoo.com

Médico Asistente Especialista Geriatria Gerontólogo Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología

Erick Miranda-Valverde, Luis Emilio Corrales-Campos, Daniel Valerio-Aguilar, Johan Córdoba-Moncada,

Henry-Jaques Hernández-Gabarain, Cyntia Chávez-Araya, Monserrat Peralta-Azofeifa

Miembros Clínica de Memoria Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología

Mayra Cartín-Brenes

Escuela de Salud Pública, Universidad de Costa Rica (Análisis estadístico)

Resumen

Objetivo: Comparar la evolución cognitiva y funcional de los pacientes con deterioro cognitivo leve que han recibido terapia de estimulación cognitiva en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología respecto a aquellos que no la recibieron. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio analítico, longitudinal, observacional y de doble cohorte. Se analizaron un total de 43 casos con el diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología del 01 de febrero de 2007 al 30 de agosto de 2008. Se realizó una comparación cognitiva – funcional respecto a los pacientes que recibieron terapia de estimulación cognitiva respecto a aquellos que no la recibieron. Las variables a analizar fueron prevalencia, cognición general, edad, escolaridad, cognición por dominios, alteraciones neuroconductuales, estado funcional, conversión clínica a demencia. **Resultados:** Se logró identificar un total de 46 casos con el diagnóstico de deterioro cognitivo leve en el periodo de estudio, de estos solamente 39 se incluyeron en la investigación. La tasa de prevalencia fue de 11.14. El promedio de edad general fue de 76.9 años; 26 casos fueron del sexo femenino, un 36.4% de los casos tenían enfermedades vasculares y un 30.7% enfermedades metabólicas. La mayoría eran independientes en las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria tanto antes como después de la estimulación. La presencia de alteraciones neuroconductuales fue muy baja en la primera evaluación, mientras que para la segunda evaluación los trastornos del sueño fueron los más frecuentes, seguidos por la depresión y la apatía. Tras la terapia de estimulación cognitiva se evidenció que el grupo estimulado mantuvo la puntuación global en la valoración clínica de demencia (CDR) contrario al grupo no estimulado que evidenció deterioro, lo mismo sucedió en la escala de deterioro global. Ninguno de los casos en el grupo estimulado progresó clínicamente a demencia. La principal etiología fue degenerativa seguida de la vascular. **Conclusión:** La terapia de estimulación cognitiva retarda la progresión del deterioro cognitivo leve.

Palabras clave: deterioro cognitivo leve, terapia de estimulación cognitiva.

Abstract

Aim: To compare the functional and psychological evolution of patients with mild cognitive impairment who received cognitive training in the Memory Clinic of the National Geriatrics Hospital with those who did not. **Methods:** A double cohort, analytic, longitudinal, and observational study was performed. A total of 43 patients with mild cognitive impairment (MCI) were analyzed, having the diagnosis been established in the Memory Clinic of the National Geriatrics Hospital in San José, Costa Rica, during the period between February the first and August the 30th. A functional and cognitive comparison was made of the patients who received cognitive training with those who did not receive cognitive training. The variables analyzed were prevalence, age, educational level, general cognition, cognitive domains, neurobehavioral disorders, functional status, and shifting to dementia. **Results:** A total of 46 cases of mild cognitive impairment were identified during the period of the study, of which 39 were included in the present investigation. The prevalence rate was 11.14. The mean age of the patients was 76.9 years, 26 cases being females; 36.4% of the cases had vascular diseases, and 30.7% had metabolic disorders. Most patients were independent in daily and instrumental activities before and after cognitive training. During the first evaluation few patients had neurobehavioral disorders, but when evaluated for a second time, sleep disorders were the most frequent, followed by depression and apathy. After cognitive training, CDR (Clinical Dementia Rating) scores were stable, compared to the non-stimulated patients, who exhibited worsening of the CDR and global deterioration scale (GDS). None of the patients who received cognitive training showed a progression to dementia. The main cause of cognitive impairment was degenerative in nature, followed by vascular disease. **Conclusion:** Cognitive training retard mild cognitive impairment progression

Key words: mild cognitive impairment, cognitive training.

Abreviaturas: Deterioro Cognitivo Leve (DCL)

Introducción

Entre los adultos mayores, las quejas de memoria son reportadas hasta en un 56%.¹ Incluso quejas de memoria sin un deterioro de memoria objetivamente demostrable pueden predecir un riesgo ligero de desarrollar demencia.² Este deterioro de memoria subjetivo, puede además reflejar la presencia de depresión, ansiedad, fatiga, dolor crónico, problemas del sueño, abuso de sustancias, efectos de medicamentos o manifestaciones de otras condiciones médicas, por lo que una función cognitiva anormal para la edad y nivel educativo no deben ser atribuidos a envejecimiento normal.^{3,4}

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) corresponde a una condición sindrómica caracterizada por una queja subjetiva de memoria, corroborada por un informante, que de manera objetiva se evidencia algún grado de déficit cognitivo respecto a lo esperado para la edad y nivel de escolaridad del paciente pero que en forma global se mantiene conservada, con mínima afectación en el desempeño diario y que no reúne criterios de demencia.⁵⁻¹⁰

La clasificación y etiología se basan en la historia clínica, los hallazgos de la valoración neuropsicológica, las pruebas de laboratorio y los estudios de neuroimagen; de esta manera se considera etiología, degenerativa, vascular, psiquiátrica y secundaria a enfermedad médica concomitante: (Ej nutricional, infecciosa, metabólica, tumoral por presencia de neoplasias entre otras). Esta entidad tiene la importancia de que incrementa el riesgo de evolucionar a demencia, con un porcentaje de conversión de 12-15 % al año y de un 40-80 % a los cinco años.^{8, 10}

Varias clases de drogas han sido estudiadas para el tratamiento del DCL incluidos los inhibidores de la acetilcolinesterasa, los antiinflamatorios no esteroideos, la terapia de reemplazo estrogénico, el ginkgo biloba y la vitamina E. Los estudios no han mostrado ningún beneficio importante en términos clínicos o en la prevención de la progresión a demencia.^{7,9}

El punto de partida, con base científicamente demostrada, en el que se asienta la intervención terapéutica no farmacológica en el campo del deterioro cognitivo, es la neuroplasticidad del cerebro, la cual depende de dos tipos de factores: intrínsecos que es la información genética o “memoria biológica”, y extrínsecos que son las influencias ambientales, siendo éstos en donde es posible incidir desde la terapia no farmacológica.¹¹⁻¹³

La estimulación cognitiva comprende un conjunto de intervenciones que actuando a través de la percepción sensorial y de las funciones intelectuales, tratan de atenuar el impacto personal y social de la enfermedad; engloba acciones dirigidas

a mantener o mejorar las capacidades cognoscitivas propiamente dichas, las capacidades funcionales, la conducta y el afecto.^{14,15}

Cada vez son más numerosas las evidencias que sugieren que la estimulación cognitiva puede modificar el sustrato biológico del deterioro cognitivo a través de sinapsis o bien a través de la regeneración neuronal.¹⁶ Ante este aspecto, las modalidades utilizadas en la estimulación cognitiva en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriatria son:

A. Taller de memoria Programa estructurado en 12 sesiones de aproximadamente 90 minutos cada una, cuyo objetivo es la estimulación de determinadas funciones cognitivas como la memoria, la atención, la fluidez verbal, funciones ejecutivas, la orientación espacial y temporal en personas mayores. Incluye material como el cuaderno de actividades, cuaderno de tareas para la casa, entre otros.

B. Libro de memoria y cuaderno de trabajo Se les indica a los pacientes con DCL llevar en su casa un cuaderno de trabajo estructurado cuyo fin es elaborar estrategias de ayuda para entrenar la memoria. Las secciones posibles son: 1-) Orientación, 2-) Calendario de eventos, 3-) Horarios, 4-) Tareas por hacer, 5-) Diario de actividades, 6-) Directorio de direcciones y teléfonos, 7-) Medicamentos, 8-) Información familiar, 9-) Guías de transporte, 10-) Información necesaria para el trabajo, 11-) Información educativa (folletos), 12-) Finanzas, 13-) Lista de compras, entre otros.

C. Smartbrain El sistema interactivo informático de estimulación cognitiva y entrenamiento mental se utilizó como parte de la terapia de estimulación cognitiva para tratar el DCL. Se brindan 12 sesiones individuales semanales; con 15 niveles de dificultad para estimulación en los dominios de memoria, atención, cálculo, lenguaje, orientación y gnosias. Se inicia a partir del nivel 5 y se avanza al siguiente nivel hasta que el paciente complete los ejercicios sin error, tantas oportunidades como sean necesarias. Los niveles 1 al 4 se obvian debido a la baja complejidad de estos y no considerarse que aporten efectividad en el estudio.

Materiales y métodos

Este trabajo de investigación es un estudio analítico, longitudinal, observacional y de doble cohorte. La investigación contó con la aprobación del Comité Local de Ética del hospital (oficio CLOBI – 36 – 11 -2008).

Se incluyeron en el estudio todos los casos con el diagnóstico de consenso de DCL en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología durante el período de 01 de febrero de 2007 y el 30 de agosto de 2008. Todos los casos debían tener una valoración neuropsicológica

al momento del diagnóstico de consenso así como los respectivos exámenes de laboratorio (hemograma, glicemia, función renal, función hepática, electrolitos, TSH, VDRL, ELISA por VIH, niveles de vitamina B 12 y ácido fólico) y una Tomografía Axial Computarizada de cerebro.

Se excluyeron los casos que tenían cualquier otro diagnóstico diferente al de deterioro cognitivo leve o aquellos que tuvieran el diagnóstico pero que estuvieran utilizando algún inhibidor de acetilcolinesterasa o que no completaron todas las sesiones de estimulación cognitiva.

Lo casos fueron identificados utilizando la base de datos de la Clínica de Memoria.

Las variables a analizar fueron prevalencia, edad al momento del diagnóstico, escolaridad, cognición general, cognición por dominios, alteraciones neuroconductuales, estado funcional, conversión clínica a demencia. Además se analizaron otras variables como subtipos de Deterioro Cognitivo Leve y etiología de éstos.

A todos los casos se les realizó una valoración neuropsicológica y funcional al momento del diagnóstico de consenso y otra al concluir el total de sesiones de estimulación cognitiva, seis meses después, con el objetivo de identificar cambios a nivel cognitivo global, por dominios y a nivel funcional.

La información recopilada se digitó en una base de datos elaborada para este estudio; a la cual, una vez completada se le realizaron pruebas de inconsistencia y errores. Los datos se procesaron en el paquete estadístico SPSS versión 13, Epidat versión 3.1 y Excel para la elaboración de los cuadros y los gráficos. Los resultados de las comparaciones de variables se sometieron a pruebas de significancia estadística, para las variables cualitativas se aplicó el Chi-Cuadrado, bajo la Hipótesis nula de Independencia, para las cuantitativas se empleó el análisis de variancias y pruebas t para valorar diferencias de promedios utilizando ANOVA, T-Test, o bien las no paramétricas como la U de Mann-Whitney o la Prueba de Kruskal Wallis. Los resultados de los test y pruebas a que fueron sometidos los pacientes de ambos grupos antes y después de la estimulación (o no estimulación) permitieron evaluar el cambio ocurrido, para ello se utilizó la prueba de t de student para datos aparejados.

La información se resumió en cuadros y gráficos; en ambos análisis se consideró significativo un intervalo de confianza $< 0,05$.

Se utilizaron los siguientes instrumentos durante la evaluación clínica de los pacientes con deterioro cognitivo leve:

- Tamizaje de demencia: Mini Examen Mental de Folstein (MMSE) y Test de dibujo del Reloj (a la orden)
- Evaluación cognitivo-funcional: Valoración Clínica Demencia (CDR de las siglas en inglés- Clinical Dementia

Rating)

- Valoración funcional: Escala de Deterioro Global de Reissberg (GDS, de las siglas en inglés Global Deterioration Scale), Instrumentos medición de Actividades de la vida diaria: Escala de Barthel para las actividades básicas de vida diaria y Escala de Lawton para las actividades instrumentales de vida diaria.

- Evaluación neuroconductual : Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (NPI de las siglas en inglés Neuropsychiatric Inventory)

- Evaluación de trastorno depresivo: Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage

- Evaluaciones neuropsicológicas: Test Neuropsi para pacientes con escolaridad baja, Test neuropsicológico corto en español, Test de copia y reproducción de memoria de figuras geométricas complejas Rey, Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT de las siglas en inglés Rey auditory verbal learning test).

Resultados

Se documentaron 46 pacientes con diagnóstico de DCL de los 386 pacientes que habían sido atendidos en la Clínica de Memoria en ese periodo, obteniéndose una tasa de prevalencia de 11.14 (I.C. 95%: 7.8 – 14.4).

De ese total de 46 casos de DCL se descartaron 3 por no tener todos los requisitos de inclusión y 4 por no asistir a la terapia propuesta, lográndose incluir en la investigación a 39 pacientes, de los cuales 12 recibieron terapia de estimulación cognitiva y 27 que no la recibieron.

El promedio de edad general fue de 76.9 años; el promedio de edad en el grupo estimulado fue de 75.4 años y en el grupo no estimulados de 77.6 años ($p=0.37$), no habiendo una diferencia significativa entre los mismos. La mayoría de personas incluidas en el estudio son del sexo femenino ($n=26$), sin embargo no se encontró diferencia estadística por sexo entre los grupos ($p=0.14$).

Ambos grupos mostraron un grado de independencia total en sus actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, en ambas evaluaciones; sin embargo para la escala de Lawton hay una disminución de la primera a la segunda evaluación en el grupo no estimulado y manteniéndose sin cambios para el grupo estimulado ($p=0.77$ estimulados, $p=0.38$ no estimulados) sin presentar una diferencia significativa ($p=0.18$).

En lo que respecta a la valoración cognitiva, los valores del Mini Examen Mental se encontraron dentro de los valores considerados como normales. Al promediar los resultados en ambos grupos y en las dos evaluaciones, no se notó diferencia significativa ($p=0.93$ y $p=0.51$). (Cuadro 1)

Cuadro 1
Distribución de los pacientes con deterioro cognitivo leve en el HNGG según el puntaje obtenido en la prueba del Mini Examen Mental de Folstein, en el periodo de febrero 2007 a agosto 2008.

| Estimulación | | | | |
|---------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | Si | | No | |
| MMSE | Promedio | Mediana | Promedio | Mediana |
| 1a evaluación | 25.4 | 25.5 | 25.5 | 27 |
| 2a evaluación | 25.4 | 26 | 24.5 | 24 |

Por otra parte, la afectación por dominios cognitivos en el Mini Examen Mental en el grupo de pacientes estimulados, se encontró que en las dos evaluaciones los tres principales dominios afectados fueron el recuerdo inmediato, la atención y el cálculo, y la orientación temporal. Para el grupo no estimulado los tres dominios afectados con mayor frecuencia lo fueron el recuerdo inmediato, la orientación temporal y las capacidades visoespaciales. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre estimulados y no estimulados ($p=0.33$ y $p=0.61$).

En lo referente al Test de dibujo del Reloj, el análisis comparativo entre la primera y la segunda evaluación se encontró un cambio positivo, con un mayor puntaje en el grupo estimulado de 1.8 puntos, lo contrario al grupo no estimulado con un descenso de 0.20 puntos ($p=0.12$ y $p=0.55$ respectivamente).

En los resultados del CDR se evidenció que en grupo estimulado se mantuvo la puntuación global en ambas evaluaciones, aspecto contrario en el grupo no estimulado donde hubo

un deterioro leve. El I.C. 95% (0.49-0.50) en el grupo estimulado en la primera evaluación e I.C. 95% (0.31-0.70) en la segunda. En el grupo no estimulado en la primera evaluación el I.C. 95% (0.48-0.56) y en la segunda I.C. 95% (0.45-0.64).

En la evaluación de depresión, se evidenció una disminución en el promedio de puntuación entre la primera y segunda evaluación en ambos grupos, más notable en el grupo no estimulado. (Cuadro 2)

En lo referente a la presencia de alteraciones neuroconductuales, se determinó que la ausencia de las mismas fue lo más frecuente (22 casos). Para la segunda evaluación los trastornos del sueño fueron lo más frecuente en 19 casos. De manera conjunta en ambas evaluaciones, la ausencia de alteraciones neuroconductuales se presenta en 24%, seguido por trastorno del sueño en 17.2% y la depresión/disforia en 12% ($p=0.57$ y $p=0.3$). (Cuadro 3)

Con respecto a la evaluación del estadio cognitivo-funcional, al analizar el grupo estimulado se determinó que la

Cuadro 2
Distribución de los pacientes con deterioro cognitivo leve en el HNGG según el resultado en la escala de depresión geriátrica de Yesavage, en el periodo de febrero 2007 a agosto 2008.

| | Primera evaluación | Desviación Estándar | Segunda evaluación | Desviación Estándar |
|----------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Estimulados | 2.67 | 3.03 | 0.92 | 1.44 |
| No estimulados | 3.87 | 3.77 | 1.03 | 2.15 |

Cuadro 3

Distribución de los pacientes con deterioro cognitivo leve en el HNGG según la presencia de alteraciones neuroconductuales en las dos evaluaciones, en el periodo de febrero 2007 a agosto 2008.

| Presencia de alteraciones neuroconductuales | Primera evaluación | Segunda evaluación | Total | Porcentaje |
|----------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------|-------------------|
| Delirio | 4 | 0 | 4 | 3.0 |
| Alucinaciones/ilusiones | 3 | 2 | 5 | 3.7 |
| Agitación psicomotriz | 1 | 2 | 3 | 2.2 |
| Depresión/disforia | 1 | 15 | 16 | 11.9 |
| Desinhibición | 1 | 0 | 1 | 0.7 |
| Agresividad/Irritabilidad | 6 | 5 | 11 | 8.2 |
| Actos repetitivos | 2 | 1 | 3 | 2.2 |
| Hipersexualidad | 1 | 0 | 1 | 0.7 |
| Trastorno sueño/vigilia | 4 | 19 | 23 | 17.2 |
| Repetición de palabras | 10 | 0 | 10 | 7.5 |
| Ansiedad | 0 | 8 | 8 | 6.0 |
| Apatía/indiferencia | 0 | 14 | 14 | 10.4 |
| Vagabundeo | 0 | 1 | 1 | 0.7 |
| Sobrealimentación | 0 | 2 | 2 | 1.5 |
| Ninguno | 22 | 10 | 32 | 23.9 |
| Total general | 55 | 79 | 134 | 100.0 |

mayoría (10 casos) se encuentra en el estadio 2 en la primera evaluación; para la segunda evaluación hay una mejoría en la puntuación, con 3 pacientes que mejoran de estadio y 2 que declinaron ($p=0.73$), I.C. 95% (1.73-2.27). Para el grupo no estimulado, en la primera evaluación la mayoría (24 casos) se encontraron en el estadio 2 y para la segunda hay 11 que empeoran de estadio, 13 se mantuvieron y 3 mejoraron, lo mismo que un mayor puntaje promedio en la segunda evaluación, ($p=0.096$) I.C. 95% (1.98-2.24).

En la primera evaluación, 36 casos son deterioro cognitivo leve amnésicos, en su mayoría de dominio múltiple con 23 casos, y en la segunda evaluación son 26 casos. Además respecto al efecto de la estimulación y la progresión del deterioro

cognitivo, se destacan 3 casos que progresaron clínicamente a demencia leve (7.7%), pertenecientes al grupo no estimulado ($p=0.58$); y 7 casos con mejoría absoluta considerándoseles como normales (17.9%), 4 del grupo estimulado y 3 del grupo no estimulado ($p=0.22$). (Cuadro 4)

Respecto al subtipo global de DCL, se evidenció que el tipo amnésico de dominio múltiple en ambos grupos fue el más frecuente, siendo esto más marcado en la primera evaluación que en la segunda. (Cuadro 5).

Como dato adicional, fue posible evidenciar que la principal etiología en ambos grupos fue de tipo degenerativa (17 casos) seguida por la de origen vascular (12 casos). ($p=0.126$)

Cuadro 4

Distribución de los pacientes con deterioro cognitivo leve en el HNGG según el resultado del GDS, en el periodo de febrero 2007 a agosto 2008.

| | Estimulado | No estimulado | | | | |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------|--------------------|--------------------|--------|
| | Primera evaluación | Segunda evaluación | Cambio | Primera evaluación | Segunda evaluación | Cambio |
| GDS | 2 | 1.92 | - 0.08 | 2.11 | 2.41 | 0.30 |
| 1 Normal | 1 | 4 | 3 | 0 | 3 | 3 |
| 2 Deterioro cognitivo muy leve | 10 | 5 | -5 | 24 | 13 | -11 |
| 3 Deterioro cognitivo Leve | 1 | 3 | 2 | 3 | 8 | 5 |
| 4 Deterioro cognitivo Moderado | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 |

Cuadro 5

Distribución general según el tipo de deterioro en los pacientes con deterioro cognitivo leve en el HNGG, en el periodo de febrero 2007 a agosto 2008.

| Deterioro cognitivo leve | Primera evaluación | | Segunda evaluación | |
|---------------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|
| | Total | Porcentaje | Total | Porcentaje |
| Amnésico | 36 | 92.3 | 26 | 66.7 |
| Dominio simple | 13 | 33.3 | 2 | 5.1 |
| Dominio múltiple | 23 | 59 | 24 | 61.6 |

Discusión

Antes de comentar los resultados obtenidos en la presente investigación, es importante señalar algunos factores que pueden influir en la interpretación de los mismos. Lo primero es el tamaño de la muestra, la cual a pesar de ser el universo de pacientes con los que se contaba al momento de la investigación, no fue lo suficientemente grande como para poder darle la potencia estadística a los resultados. Otro aspecto a señalar es que la tasa de conversión del DCL a demencia suele calcularse anual o quinquenalmente, por lo que el hecho de que se hayan evaluado los pacientes a los 6 meses podría hacer variar los resultados.

Tomando en cuenta lo anterior y los resultados antes mencionados, se puede señalar que la terapia de estimulación cognitiva planteada reduce el deterioro cognitivo en los pacientes con DCL y así mismo también reduce el riesgo de progresión a demencia comparado al grupo que no estimulado. Esta reducción aunque evidente pero no estadísticamente significativa podría ser explicada por el tamaño de la muestra pero que de ser esta de mayor tamaño posiblemente podría reflejar de una mejor manera estos hallazgos.

Otro aspecto a señalar es que la utilidad del MMES en la evaluación de esta entidad es reducida por el hecho de que el perfil de puntuación de esta prueba en el DCL es normal, por lo que no permite evidenciar objetivamente el problema. (17) Por esta razón es que ante la sospecha de esta entidad, se debe utilizar otras pruebas de cribado que detecten déficits más tempranos como por ejemplo el MoCA test (Montreal Cognitive Assessment) entre otros y que no se utilizó en esta

investigación por no estar validado al idioma español.

Se logró determinar que la prevalencia encontrada es similar a lo reportado en la literatura internacional, lo que nos ubica en un ámbito similar a otras poblaciones.

La mayoría de los pacientes no presentan alteraciones neuroconductuales, pero cuando se presentan son el trastorno del sueño, la depresión y la apatía las más frecuentes.¹⁸

La estimulación cognitiva tiende a ayudar a mantener la independencia funcional tanto básica como instrumental en los adultos mayores con DCL que la reciben, caso contrario en aquellos que se privan de recibirla.²⁴

La estimulación cognitiva en este estudio no se puede identificar que promueva la recuperación cognitiva, pero aunque los resultados no sean estadísticamente significativos por el tamaño de la muestra como ya fue mencionado, indican que la terapéutica empleada tiende a preservar las funciones cognitivas y retardar el empeoramiento de estas.

Los datos obtenidos son de suma importancia por el hecho de que en la actualidad no existe ningún medicamento aprobado para ser utilizado en pacientes con DCL y los estudios en que se han evaluado aquellos que están aprobados en demencia no han mostrado efectividad o muy leve y por cortos períodos de tiempo. Por ende, la estimulación cognitiva se convierte en una alternativa terapéutica en los pacientes afectados con esta condición y que podría ayudar a retardar la evolución de la enfermedad subyacente.²⁷⁻³⁰

Se requieren más estudios de este tipo en este sentido que permitan mediante una muestra mayor y un mayor seguimiento, identificar a un más largo plazo los efectos de la estimulación cognitiva en los pacientes con DCL en nuestra población.

Referencias

1. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology and treatment. **Lancet Neurol** 2003; 2: 15-21.
2. Jonker C, Geerlings M, Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. **Int J Geriatr Psychiatry** 2000; 15: 983-991.
3. Budson AE, Price BH. Memory dysfunction. **N Engl J Med** 2005; 352: 692-9.
4. Robertson LT. Memory and the brain. **J Dental Education** 2001; 66: 30-42.
5. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. **Continuum lifelong learning Neurology** 2007; 13: 15-38.
6. Petersen RC. Mild cognitive impairment: current research and clinical implications. **Seminars in Neurology** 2007; 27: 22-31.
7. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment. **Neurology** 2001; 56: 1133-1142.
8. Chertkow H, Massoud F, Nasreddine Z et al. Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment without dementia. **CMAJ** 2008; 178 (10): 1273-85.
9. Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. **Arch Neurol** 1999; 56: 303-308.
10. Ellison JM. A 60-year-old woman with mild memory impairment: Review of Mild cognitive impairment. **JAMA** 2008; 300: 1566-1574.
11. Tárraga L, Boada M, Modinos G. et al. A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2006; 77: 1116-1121.
12. Tárraga L. Terapias blandas: programa de psicoestimulación integral. Alternativa terapéutica para personas con enfermedad de Alzheimer. **Rev Neurol** 1998; 27(supl 1): S51-S62.
13. Patterson C, Feightner JW, Garcia A et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer of disease. **CMAJ** 2008; 178: 548-56.
14. Fleisher AS, Sowell BB, Taylor C et al. Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. **Neurology** 2007; 68: 1588-1595.
15. Boyle PA, Wilson RS, Aggarwal NT. Mild cognitive impairment: Risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. **Neurology** 2006; 67: 441-445.
16. Fisher P, Jungwirth S, Zehetmayer S et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. **Neurology** 2007; 68: 288-291.
17. Fontan-Scheitler LE, Lorenzo-Otero J, Silveira-Brussain A. Perfil de alteración en el Mini Mental State Examination en pacientes con deterioro cognitivo leve. **Rev Neurol** 2004; 39: 316-321.
18. R Monastero, F Mangialasche, C Camarda et al. A Systematic Review of Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment. **J Alzheimer Dis** 2009; 18: 11-30.
19. Petersen R. Mild Cognitive Impairment. **N Engl J Med** 2011; 364: 2227-2234.
20. Doody RS, Ferris SH, Salloway S et al. Donepezil treatment of patients with MCI. **Neurology** 2009; 72: 1555-1561.
21. Feldman HH, Ferris S, Winblad B et al. Effects of Rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment. **Lancet Neurol** 2007; 6: 501-512.
22. Jelic V, Kivipelto M, Winblad D. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. **J Neurol Psychiatry** 2006; 77: 429-438.
23. Winblad B, Gauthier S, Scinto L et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. **Neurology** 2008; 70: 2024-2035.
24. Nithianantharajah J, Hannan A. The neurobiology of brain and cognitive reserve: Mental and physical activity as modulators of brain disorders. **Progress on Neurobiology** 2009; 89: 369-382.
25. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M et al. Long-term Effects of Cognitive Training on Everyday Functional Outcomes in Older Adults. **JAMA** 2006; 296: 2805-2814.
26. Jean L, Simard M, Wiederkehr et al. Efficacy of a cognitive training program for mild cognitive impairment: Results of a randomised controlled study. **Neuropsychol Rehabilitation** 2009; 22: 1-29.
27. Jean L, Bergeron ME, Thivierge S et al. Cognitive intervention Programs for Individual with Mild Cognitive Impairment: Systematic Review of the Literature. **Am J Geriatr Psychiatry** 2010; 18: 281-296.
28. Belleville S, Clément F, Mellah S et al. Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. **Brain** 2011; 134: 1623-1634.
29. Rosen AC, Sugiura L, Kramer JH et al. Cognitive training changes hippocampal function in mild cognitive impairment: a pilot study. **J Alzheimer Dis** 2011; 26 suppl 3: 349-57.
30. Li H, Li J, Li B et al. Cognitive interventions for persons with mild cognitive impairment: a Meta-analysis. **Ageing Res Rev** 2011; 10: 285-296.
31. Teixeira CV, Gobbi LT, Corazza DI et al. Non-pharmacological interventions on cognitive functions in older people with mild cognitive impairment. **Arch Gerontol Geriatr** 2012; 54: 175-80.
32. Stott J, Spector A. A review of effectiveness of memory interventions in mild cognitive impairment. **Int Psychogeriatr** 2011; 23: 526-38.

Importancia de Células Madre Tumorales y Cultivos de Neuroesferas en Neurooncología

Dr. Emmanuelle Vargas Valenciano

emanuelv14@gmail.com

Programa de Investigación en Neurocirugía y Órganos de los Sentidos.

Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica–Caja Costarricense de Seguro Social. San Jose, Costa Rica

Dr. Miguel Ángel Esquivel Miranda

Programa de Investigación en Neurocirugía y Órganos de los Sentidos.

Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica–Caja Costarricense de Seguro Social. San Jose, Costa Rica

Servicio de Neurocirugía, Hospital México. San Jose, Costa Rica

Resumen

En el presente artículo, se revisa la importancia de las nuevas teorías sobre la formación de los tumores cerebrales y el rol de las células madre en las mismas. La evidencia científica está cambiando el concepto que se tenía sobre la proliferación de una única célula adulta como la causa de la formación del tumor cerebral a una nueva perspectiva de una “célula madre tumoral cerebral” o una célula progenitora con un ciclo celular desregulado así como aberraciones genéticas y alteración en la expresión proteica como la causa potencial de génesis tumoral. Actualmente, se ha logrado la formación de cultivos de estas células en el laboratorio, obteniendo estructuras esféricas compuestas por células madre tumorales, células progenitoras y células nerviosas adultas, denominadas neuroesferas, las cuales presentan un gran potencial como modelo celular para estudios de biología molecular tumoral y farmacología antitumoral, así como por su posible utilización como marcadores pronósticos de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en estos pacientes.

Palabras clave: Tumor cerebral, neoplasia malignas, células madre, , neurocirugía.

Abstract

In this article, it's reviewed the importance of the new theories about the formation of brain tumors and the role the stem cells have in it. The scientific evidence is changing the concept we had about the proliferation of a single adult cell as the cause of the tumor formation to a new perspective of a “brain tumor” stem cell or a progenitor cell with an unregulated cell cycle and a series of genetic aberrations and anomalous protein expression as the potential cause of tumoral genesis. Actually, there are techniques to culture this cell in a laboratory, obtaining structures known as neurospheres, which have a huge potential as a cell model for tumoral molecular biology and antitumoral pharmacologic investigations and have a possible use as a prognostic marker of survival and tumoral progression in this patients.

Keywords: Brain Tumors, Malignant, Neoplastic Stem Cells, Tumor Cell Line, neurosurg.

Introducción

La biología molecular tumoral ha presentado numerosos avances en las últimas décadas con la descripción de nuevas vías metabólicas y nuevos marcadores pronósticos a partir de estudios con cultivos celulares. Dentro de los cambios más

importantes se encuentra el posible papel desempeñado por las células madre en la formación tumoral. El presente artículo pretende realizar una revisión de la literatura sobre este importante tópico y sus implicaciones en la práctica clínica neurooncológica, con el fin de mejorar la atención brindada a nuestros pacientes.

Generalidades

Las neoplasias actualmente presentan un importante aumento de su incidencia a nivel mundial y nacional, constituyendo la segunda causa de mortalidad en nuestro país de acuerdo con los datos más recientes^[1]. Dentro del total de neoplasias, los tumores del Sistema Nervioso Central, de acuerdo a los datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, presentan una mortalidad aproximada de 115 casos por año^[2], correspondiendo al 2,67% de las muertes por cáncer en el año 2010. Actualmente el protocolo de manejo de mayor aceptación a nivel mundial es conocido como el protocolo de Stupp, el cual incluye resección tumoral, quimioterapia y radioterapia^[3].

Células Madre

Las células madre son un subgrupo del total de células de un organismo que presentan como características la capacidad de autoregeneración, es decir, producir nuevas células idénticas al ser colocadas en un medio de cultivo apropiado; y la capacidad de diferenciarse en distintos tipos celulares^[4].

El término de célula madre se adoptó desde el año 1908, acuñado por el histólogo de origen ruso, Alexander Maksimov durante un congreso de hematología, al estudiar la diferenciación de las distintas células sanguíneas^[5]. Posteriormente, a inicios de la década de los años sesenta, del siglo anterior, se logra demostrar la existencia de éstas células madre con capacidad de autoregeneración y su proliferación a nivel de la médula ósea. Asimismo, en el año 1957 se inicia la utilización de células madre en la práctica clínica al realizarse el primer trasplante de médula ósea en 6 pacientes con una afección hematológica^[6, 7].

En el año 1978, se descubre la presencia de células madre sanguíneas en el cordón umbilical de ratón y humano, marcando el inicio del estudio de células madre embrionarias^[8, 9]. Posteriormente, se han logrado ubicar células madre en tejido adulto prácticamente en todos los tipos de tejidos corporales y aún más, recientemente se ha logrado la manipulación de células diferenciadas adultas para producir células madre indiferenciadas, razón por la cual se han denominado células madre inducidas^[10].

Células Madre Cerebrales

A finales del siglo antepasado, Santiago Ramón y Cajal, dentro de su doctrina neuronal, estableció que una vez que el desarrollo embrionario termina, la neurogénesis acaba y no se presenta la misma durante la vida adulta. Esta creencia conocida como el dogma central de la neurobiología se mantuvo vigente durante la mayor parte del siglo pasado^[11]. Sin embargo

desde principios de los años sesenta, se realizaron estudios que sugerían lo contrario, al demostrar la presencia de neuronas en la región subventricular que captaban marcadores químicos específicos para células en división^[12], tanto a nivel de la región subventricular como posteriormente en el giro dentado del hipocampo^[13]. Varios años después se demostró en ratones que la proliferación a nivel subventricular producía neuronas que migraban hasta conformarse en células granulares en el bulbo olfatorio a través de una vía denominada vía migratoria rostral^[14].

A pesar de la evidencia de estos estudios, la mayoría de la comunidad científica continuó con la creencia de que no existía la neurogénesis en mamíferos adultos. Esta situación se mantuvo hasta principios de los años noventa, cuando al realizar un cultivo de células del estriado de ratones adultos^[15] propagadas en un medio de cultivo adicionado de factor de crecimiento epidérmico, se desarrollaron estructuras esféricas de gran tamaño, conformadas de neuronas, células gliales y un subconjunto de células con la capacidad de autoregenerarse y de producir tanto células de estirpe neuronal como glial, correspondiendo éstas a células madre neuronales^[11, 16]. Estas estructuras esféricas fueron denominadas a partir de entonces como neuroesferas.

Las células madre neuronales se encuentran en el adulto humano, a nivel de la región subventricular de los ventrículos laterales^[17] y a nivel de la región subgranular del giro dentado^[18, 19]. Se cree que un subgrupo de células de la región subventricular que expresan el marcador para la proteína fibrilar ácida glial son los candidatos más fuertes para constituir el reservorio de células madre neuronales. En el caso del adulto humano se ha logrado ubicar esta zona y se ha demostrado que estas neuronas migran de forma individual hacia un destino que no ha sido dilucidado con claridad^[20]. De esta manera, actualmente los estudios orientan a la existencia de un único precursor con marcadores astrocitarios que daría lugar a células neuronales y gliales maduras, contrario a la creencia previa de precursores diferentes para ambos subgrupos celulares^[19, 21, 22, 23].

Teoría de las Células Madre Tumorales

En décadas pasadas, la teoría de tumorigénesis cerebral se fundamentaba en la existencia de células derivadas de un único clonaje, las cuales presentaban las mismas características en cuanto a morfología, genética y bioquímica, así por ejemplo, un astrocitoma provenía de un astrocito y un oligodendroglioma de un oligodendrocito, nombrando al tumor de acuerdo a la semejanza histológica con las posibles células de origen^[24]. Sin embargo, en los últimos años se ha cambiado esta visión al demostrar la presencia de un espectro de distintos tipos celulares que componen los tumores^[25], presentado

células con mayor potencial para la replicación y con capacidad de desarrollar nuevos tumores al ser transplantados a otros individuos. Estas células se conocen como células madre tumorales ^[25, 26].

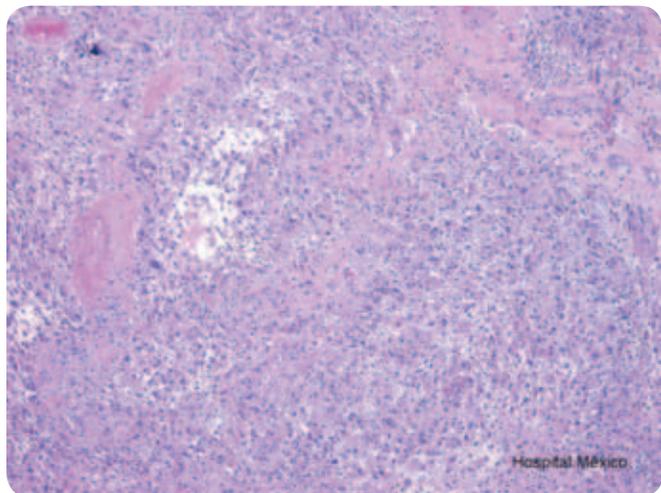


Figura 1. Imagen Histológica de Glioblastoma Multiforme, donde se observa necrosis pseudoempalizada y proliferación endotelial vascular Foto cortesía de la Dra. Eva Moreno Medina, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital México.

Los primeros indicios de la existencia de estas células en tumores cerebrales se obtuvieron en el año 2002 al documentarse células derivadas de glioblastomas que lograron cultivarse en metilcelulosa asociada a factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento fibroblástico. Estas células fueron capaces de expresar marcadores tanto de las células neuronales como células gliales, así como presentar la capacidad de autoregenerarse y la multipotencialidad, es decir las características que se creían propias de las células madre ^[19, 20, 21 y 27]. Estas células madre tumorales serían la causa de la formación inicial y la progresión de los tumores cerebrales. Asimismo, estas células presentan como parte de sus características una mayor resistencia a estímulos nocivos ^[28].

A pesar de que hasta el momento no se ha logrado demostrar la existencia de un único marcador que permita identificar de forma fidedigna la identidad de una célula madre, se ha demostrado la presencia de diversos marcadores asociados a las mismas ^[20, 22]. Dentro de estos marcadores se encuentra el CD133, también denominado Prominina-1, así como el marcador A2B5 ^[20, 22]. Asimismo, se ha localizado la expresión dentro de estas células de proteínas embrionarias como la nestina (proteína de los filamentos intermedios) y proteínas de regulación del ciclo celular como Sonic Hedgehog así como alteraciones en las vías del factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento fibroblástico y factor de crecimiento en-

dotelial vascular ^[22].

Aunado a lo anterior, esta teoría propone un cambio en el paradigma del tratamiento para tumores cerebrales, dejando de enfocarse en las células diferenciadas de rápida división que conforman la mayor parte del tejido tumoral, para enfocarse en eliminar de forma permanente las células madre que se convierten en el origen del crecimiento tumoral ^[25, 26].

Cultivos de Células Madre Tumorales y Neuroesferas

Dentro de los avances de laboratorio más notables en neurooncología, se encuentran los estudios realizados utilizando cultivos de células tumorales, bajo ciertas condiciones especiales, en las cuales algunas de estas células son capaces de dividirse de forma continua y desarrollar esferas clonales multipotentes llamadas neuroesferas ^[26], demostrando ser un método eficaz para obtener mayores cantidades de células madre tumorales capaces de ser utilizadas para estudios de biología tumoral ^[26, 29].

Inicialmente la muestra de tejido tumoral se preserva en solución salina con buffer de fosfato o en un medio de cultivo celular y se transporta en hielo al laboratorio, donde es triturada y digerida con pipetas Pasteur para homogenizar la muestra ^[25, 30]. Posteriormente se eliminan los eritrocitos usando un buffer de lisis eritrocitaria y se eliminan los detritos con un kit de remoción de células muertas, con lo cual se procede a cultivar las células ^[25]. Se han utilizado sustancias mitógenas tales como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) o la utilización en conjuntos de ambos, para mejorar la sobrevivencia y expansión de las células con respuesta a estas citoquinas ^[25, 30].

Una vez se obtiene el cultivo tumoral, se debe verificar que corresponden a células madre. Este objetivo se logra por medio de análisis de autoregeneración (capacidad de las células de generar nuevas neuroesferas a través de varias generaciones de medios de cultivo), marcadores de células madre, diferenciación en distintas líneas celulares y capacidad tumorigénica al ser implantadas en forma subcutánea o intracranial en ratones ^[25].

Limitaciones de los estudios con Neuroesferas

Se ha postulado la posibilidad de que las neuroesferas sean el resultado de la manipulación del ambiente experimental y reflejen un artefacto más que un evento que ocurra in vivo ^[25]. Se ha observado que las células madre tumorales viven en un ambiente con la posibilidad de obtener rápidamente nutrientes, moléculas de señalización e incluso utilizar los vasos sanguíneos para migrar a zonas cercanas, presentando estos microambientes zonas que promueven la formación y man-

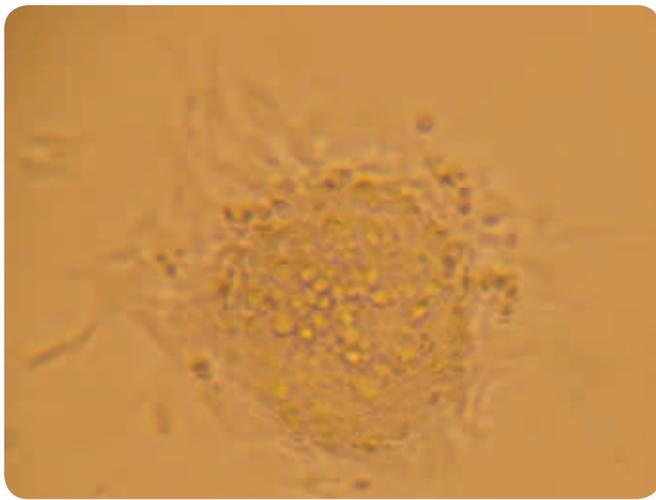


Figura 2. Cultivo de una muestra patológica de glioblastoma multiforme, que presenta una neuroesfera típica. Cortesía de la Dra. Patricia Venegas Barboza, Laboratorio de Citogenética, Hospital Nacional de Niños.

tenimiento de células madre tumorales ^[25, 26]. Asimismo, se ha demostrado la secreción por parte de las células tumorales cerebrales de cantidades aumentadas de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el cual explicaría el aumento de la vascularidad en estas regiones, y en estudios en desarrollo, se ha demostrado una mejoría sustancial con el uso de bloqueadores de VEGF, tales como el Bevacizumab ^[25, 26, 28].

Sin embargo, la capacidad de los ensayos *in vitro* para producir un microambiente semejante al encontrado *in vivo* es dudoso. Existen restricciones geométricas por su crecimiento en esferas y restricciones en cuanto a difusión de nutrientes con generación de gradientes de los mismos así como del oxígeno y factores de crecimiento ^[26].

Por otra parte, se ha observado que las neuroesferas son agregados celulares heterogéneos muy complejos, consistentes en un minoría de células madre tumorales junto con células progenitoras y células más diferenciadas ^[26]. Se han documentado tasas de menos de 1% que logran producir una nueva generación de forma repetitiva, por lo que algunos autores han sostenido que el uso de estos cultivos para interpretar las características moleculares de células madre tumorales es cuestionable ^[26].

Otro aspecto importante, es la ausencia actualmente de un protocolo estandarizado para comparar los resultados, ya que en diferentes estudios se usan medios de cultivo con diferentes componentes y diferentes concentraciones de los mismos ^[26,30].

Estudios farmacológicos con Neuroesferas

Se han desarrollado variados estudios con medicamentos cuya acción influye en la formación de neuroesferas en cultivos tumorales. Dentro de estos, se ha evaluado un me-

dicamento alquilante llamado Temozolamida, utilizado en el protocolo de Stupp ^[3]. Éste medicamento al aplicarse a cultivos tumorales, logró detener la formación de neuroesferas, de forma dosis dependiente. Sin embargo, la replicación de las células madre tumorales, se reanudó de forma marcada al término del tratamiento, sugiriendo que algunas de las células madre tumorales evaden la quimiotoxicidad y logran volver a producir neuroesferas, incluso con una velocidad mayor a la inicial ^[28]. Semejante efecto ejerció otro medicamento que se ha utilizado para aplicar en el lecho tumoral denominado Carmustina, el cual produjo una disminución en la formación de neuroesferas aunque con el mismo problema de recurrencia luego del tratamiento ^[28].

Los inhibidores de gamma secretasa fueron utilizados en otro estudio más reciente en conjunto con la temozolamida ^[33]. Al aplicarse únicamente el inhibidor de la gamma secretasa, éste presenta un efecto mínimo sobre el número de neuroesferas o el tamaño de las mismas, sin embargo al utilizarse temozolamida o el inhibidor de la gamma secretasa junto con la temozolamida si logra disminuirse de forma significativa la formación de neuroesferas y el tamaño de las mismas, aunque en una proporción semejante entre ambos grupos. En contraposición a lo anterior, al documentar la recuperación del cultivo luego de la suspensión del tratamiento se observó un incremento significativo en el tamaño de las neuroesferas que recibieron temozolamida contrario a las que recibieron ambos medicamentos, las cuales se mantuvieron del mismo tamaño. Asimismo, al determinar la formación de neuroesferas secundarias se logró demostrar que la combinación de inhibidor de gamma secretasa con temozolamida presenta una disminución significativa en la formación de neuroesferas secundarias en comparación con la temozolamida sola ^[33].

De la misma manera, se han desarrollado fragmentos de anticuerpos y anticuerpos enteros que tienen como blanco las células madre tumorales dentro de las neuroesferas, especialmente las productoras de CD133 (marcador asociado a células madre tumorales cerebrales), los cuales logran disminuir de forma significativa la proliferación de neuroesferas y tienen la ventaja de ser anticuerpos de internalización, los cuales permiten desarrollar estrategias basadas en la entrega intracelular de medicamentos, nanopartículas u otros tóxicos ^[34].

Relación de Neuroesferas con la Evolución Clínica

En varios estudios realizados, se ha logrado documentar una relación estadísticamente significativa entre la formación de las neuroesferas y un deterioro mayor en la evolución del paciente portador de un tumor del neuroepitelio primario, tanto adulto ^[29] como pediátrico ^[31].

En el caso de los pacientes adultos, en el año 2009 se publicó un estudio con una cohorte de 32 pacientes portadores

de tumores gliales, en su gran mayoría en grados avanzados (8 pacientes grado III y 17 pacientes grado IV), a los cuales se les determinó la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad, asociándolas con la formación o no de neuroesferas en los cultivos de las muestras patológicas, así como la formación o no de tumoraciones al realizar un xenotransplante de neuroesferas en un modelo murino ^[29].

Dentro de los resultados obtenidos, se logró demostrar formación de neuroesferas en 14 muestras del total (43%), en su mayoría provenientes de tumores grado IV (11 muestras). De la misma manera, se realizaron estudios de riesgo proporcional demostrando un riesgo de muerte de 7,71 veces en los pacientes que presentaron formación de neuroesferas en los cultivos *in vitro*, comparado con los que no lo hicieron. Asimismo, se obtuvo un riesgo de 5,83 veces de progresión de la enfermedad al realizar la misma comparación ^[29].

Las muestras de tumor que fueron transplantadas en los ratones y que reprodujeron el tumor mostraron una relación significativa con progresión de la enfermedad en el grupo total de muestras y en el grupo de pacientes adultos. Asimismo, al realizar curvas de Kaplan-Meier se obtiene una sobrevida a 2 años de 31% en el segmento de la población que formó neuroesferas contrario a un 86% en los pacientes cuyas muestras no lo hicieron. De la misma forma, en el subgrupo de glioblastoma multiforme se repitió la relación con sobrevida a 2 años si formaban neuroesferas y 100% sobrevida en los que no las formaban ^[29]. También se valoró el promedio de sobrevida libre de enfermedad en ambos grupos, documentándose un promedio de 370 días en los pacientes formadores de neuroesferas contrario a 700 días en los no formadores, así como 350 días versus 650 días en cuanto a la formación o no de nuevos tumores en los animales xenotransplantados, respectivamente ^[29].

En otro análisis realizado, la medición de Ki-67 (marcador utilizado actualmente para medir la tasa de proliferación celular) se asocia significativamente de forma proporcional, es decir, a mayor medición de Ki-67 se obtuvo mayor probabilidad de presentar neuroesferas y xenotransplantes positivos. Sin embargo, al realizar un análisis multivariado se logró comprobar que la formación de neuroesferas fue un factor pronóstico independiente e incluso más robusto que la medición de Ki-67 ^[29].

Por otro lado, en un estudio más reciente se analizó esta relación en pacientes con tumores cerebrales pediátricos, en una población de 56 pacientes, siendo en este caso tanto tumores gliales como de estirpe embrionaria y mixta glioneural (33, 14 y 12 respectivamente). Se logró un total de 21 cultivos de neuroesferas de las 56 muestras totales (37,5%), estableciéndose una relación inversamente significativa entre forma-

ción de neuroesferas, medición de Ki-67 y grado del tumor con la edad del paciente ^[31].

Asimismo, se estableció que la probabilidad de formar neuroesferas es 3,8 veces mayor en los pacientes portadores de gliomas de alto grado comparado con los de bajo grado, así como 5,7 veces más probable en los tumores embrionarios que en los gliomas de bajo grado. Por otra parte, se encontró una relación significativa entre los valores de Ki-67 y la formación de neuroesferas para la población total y la subpoblación de gliomas ^[31]. Por otra parte, al realizar un análisis de acuerdo al tipo de tratamiento realizado al paciente, se observó que en aquellos que únicamente se realizaron cirugía (n=32), se obtuvo mayor dificultad para la reseccabilidad de los tumores cuyas muestras presentaban formación de neuroesferas ^[31].

De la misma manera que en el estudio anterior, se realizó un análisis del riesgo de muerte y progresión de acuerdo a la formación o no de neuroesferas en los diferentes subgrupos histológicos, demostrando que los pacientes con tumores ganglioneurales mixtos no presentaban ninguna relación significativa, mientras que en la población total y en los pacientes con tumores de estirpe embrionaria o meduloblastomas sí presentaban una relación significativa con muerte y progresión. En el caso de los tumores gliales, se observó un resultado semejante al estudio anterior, con evidencia estadísticamente significativa para la relación con progresión, no así con el riesgo de muerte ^[31].

Estos dos estudios obtienen como resultado que la formación de neuroesferas es un factor predictivo de progresión tumoral, sin embargo no logran demostrar una relación significativa como predictor de la sobrevida global de la enfermedad. De igual manera, ambos estudios demuestran que el grado tumoral continúa siendo el parámetro más importante de predicción de la sobrevida global. Estos resultados son explicados por los autores aduciendo que el proceso de progresión es directamente dependiente del contenido de células madre tumorales. Por el contrario, la sobrevida del paciente dependería de otros factores no necesariamente relacionados con las células madre tumorales, por lo que no presenta una relación significativa ^[29]. Asimismo, se ha demostrado que la utilización de neuroesferas incluso es un predictor más robusto que otros métodos utilizados actualmente como la medición de los niveles de Ki-67. Sin embargo, aún resta realizar una mayor cantidad de estudios para lograr esclarecer todas estas relaciones.

En Costa Rica existe la posibilidad de realizar estudios con cultivos de células tumorales cerebrales y neuroesferas, siendo el laboratorio de citogenética del Hospital Nacional de Niños pionero en este campo a nivel nacional. Toda la información reciente permite inferir que a través de la biología mo-

lecular y el cultivo de neuroesferas en los tumores cerebrales, se podría mejorar la atención de los pacientes, al contar con mayor información para tomar decisiones terapéuticas.

Agradecimientos

Se agradece a la Dra. Eva Moreno Medina, del Servicio de Patología del Hospital México, a las Dras. Patricia Venegas Barboza, Lucy Serrano Hidalgo y Catalina Obando Jiménez, del laboratorio de Citogenética del Hospital Nacional de Niños y al personal médico del Servicio de Neurocirugía del Hospital México por su gran colaboración.

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Total de Defunciones por grupos de edades, según causa de muerte y sexo. 2010. San José, Costa Rica.
2. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Total de Defunciones por grupo de edades, según grandes grupos de causas de muerte y sexo. 2010. San José, Costa Rica.
3. Stupp R. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma, *N Engl J Med*. 2005 352: 987-996.
4. Gotz M, Huttner WB. The cell biology of neurogenesis, *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005 6: 777-788.
5. Konstantinov I. In search of Alexander A. Maximov: the man behind the Unitarian Theory of Hematopoiesis, *Perspectives of Biology and Medicine*. 2000 43: 269-276.
6. León-Rodríguez, E. Hematopoietic stem-cell transplantation: a long way, from animal models to a standard treatment in human, *Rev invest Clín* 2005 57 (2): 129-131.
7. Thomas ED. et al. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy, *N Engl Med*. 1957 257: 491-496.
8. Evans M. Discovering pluripotency: 30 years of mouse embryonic stem cells, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2011 12: 680-686.
9. Thomson JA. et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts, *Science*. 1998 282: 1145-1147.
10. Yu J. et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells, *Science*. 2007 318: 1917-1920.
11. Kornblum, HI. Introduction to neural stem cells, *Stroke*. 2007 38: 810-816.
12. Altman, J. Are new neurons formed in the brains of adult mammals?, *Science*. 1962 135: 1127-1128.
13. Altman, J. Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats, *Anat Rec*. 1963 145: 573-591.
14. Altman, J. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb, *J Comp Neurol*. 1969 137: 433-457.
15. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system, *Science*. 1992 255: 1707-1710.
16. Luskin, MB. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone, *Neuron*. 1993 11: 173-189.
17. Lois C, Alvarez-Buylla A. Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia, *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993 90: 2074-2077.
18. Gage, FH. et al. Multipotent progenitor cells in the adult dentate gyrus, *J Neurobiol*. 1998 36: 249-266.
19. Das, S et al. Cancer stem cells and glioma, *Nature Clinical Practice Neurology*. 2008 4 (8): 427-435.
20. Vescovi, A; Galli, R; Reynolds, B. Brain Tumor Stem Cells, *Nature Review Cancer*. 2006 6: 425-436.
21. Wen, P; Santosh, K. Malignant Gliomas in Adults, *New Engl Med*. 2008 359: 492-507.
22. Cheshier, S. et al. A neurosurgeon's guide to stem cells, cancer stem cells and brain tumor stem cells, *Neurosurgery*. 2009 65: 237-250.
23. Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM, Tramontin AD. A unified hypothesis on the lineage of neural stem cells, *Nat Rev Neurosci*. 2001 2: 287-293.
24. Kumar VA, A; Fausto, N. Patología Estructural y Funcional, Editorial Elsevier. 2005.
25. Gursel, DB. et al. Glioblastoma Stem-Like Cells-Biology and Therapeutic Implications, *Cancers (Basel)*. 2011 3: 2655-2666.
26. Feng, W. The utility and limitations of Neurosphere Assay, CD133, Immunophenotyping and Side Population Assay in Glioma Stem Cell Research, *Brain Pathology*. 2010 20: 877-889.
27. Ignatova, TN. et al. Human cortical glial tumors contain neural stem-like cells expressing astroglial and neuronal markers in vitro, *Glia* 2002 39: 193-206.
28. Mihaliak, A. Clinically relevant doses of chemotherapy agents reversibly blocks formation of glioblastoma neurospheres, *Cancer Letters* 2010 296: 168-177.
29. Laks DR, Masterman-Smith M, Visnyei K, Angenieux B, Orozco NM, et al. Neurosphere formation is an independent predictor of clinical outcome in malignant glioma, *Stem Cells*. 2009 27: 980-987.
30. Guerrero-Cázares HC, K; Quiñones-Hinojosa, A. Neurosphere Culture and Human Organotypic Model to Evaluate Brain Tumor Stem Cells, *Methods Mol Biol*. 2009 568: 73-83.
31. Panosyan, EH. et al. Clinical outcome in pediatric glial and embryonal brain tumors correlates with in vitro multi-passable neurosphere formation, *Pediatr Blood Cancer*. 2010 55: 644-651.
32. Gilbert, C. Gamma-Secretase Inhibitors Enhance Temozolomide Treatment of Human Gliomas by Inhibiting Neurosphere Repopulation and Xenograft Recurrence, *Cancer Res*. 2010 70: 6870-6879.
33. Zhu XB, S; Hashizume, R. Identification of Internalizing Human Single-Chain Antibodies Targeting Brain Tumor Sphere Cells, *Mol Cancer Ther*. 2010 9: 2131-2141.

Dolicoectasia Intracraneal: Revisión de Caso Clínico y de la literatura

Dr. Jean Carlo Young Leitón
Médico General, Universidad de Ciencias Médicas, San José, Costa Rica

jcyoung99@gmail.com

Resumen

Se realiza una revisión bibliográfica a través de EBSCO con el tema Dolicoectasia intracraneana. Además, se presenta un caso clínico de un paciente con una Dolicoectasia vertebro- basilar.

La Dolicoectasia intracraneal se define como la elongación, dilatación y tortuosidad de las arterias de la circulación cerebral posterior. Las manifestaciones clínicas dependen del territorio vascular afectado, tamaño del aneurisma y compresión de las estructuras adyacentes. Además, se manifiesta habitualmente por cuadros isquémicos focales del territorio posterior, con neuralgia del trigémino, hidrocefalia, ictus isquémico transitorio o permanente y déficit motor, entre otros.

El tratamiento es controversial ya que algunos recurren a la microcirugía mientras que en otros casos se les da un manejo más conservador.

Palabras Clave: Dolicoectasia, ictus, neuralgia trigeminal.

Abstract

A literature review is done through the theme EBSCO intracranial dolichoectasia also present a case of a patient with vertebra-basilar dolichoectasia.

Vertebrobasilardolichoectasia is defined as the elongation, dilatation and tortuosity of the arteries that supply the posterior cerebral circulation. The clinical presentation depends on the vascular territory that is affected, the size of the aneurysm and whether or not there is compression of adjacent structures. Typical manifestations include focal neurologic findings consistent with ischemia involving the posterior circulation, trigeminal neuralgia, and symptoms of hydrocephalus, TIA or stroke among others. Appropriate treatment is still controversial, since some physicians prefer microsurgery while others rely on more conservative management.

Key words: Dolichoectasia, ictus, trigeminal neuralgia.

Introducción

La Dolicoectasia intracraneana se define como la elongación, dilatación fusiforme y tortuosidad de las arterias de la circulación cerebral posterior^(1,2). Ver figura 1.

La incidencia de Dolicoectasia de las arterias intracraneales es de 0.06% a 5.8% y representan un 7%⁽²⁾ de todos los aneurismas intracraneales. También se ha descrito la relación entre las dolicoectasias vertebro- basilar con la circulación anterior cerebral⁽²⁾ por lo que se estima que la prevalencia de dilatación vertebro-basilar en la población sana es de 50/ 100 000^(1,2) habitantes.

La Dolicoectasia es ampliamente relacionada con factores de riesgo tales como la edad, sexo masculino, hipertensión arterial, previo infarto de miocardio o un evento cerebral isquémico, entre otros. Además, esta condición se ha descrito

hasta en el 12-15%⁽³⁾ de los pacientes con infarto cerebral y se encuentra más frecuentemente en las arterias basilar y vertebrales.

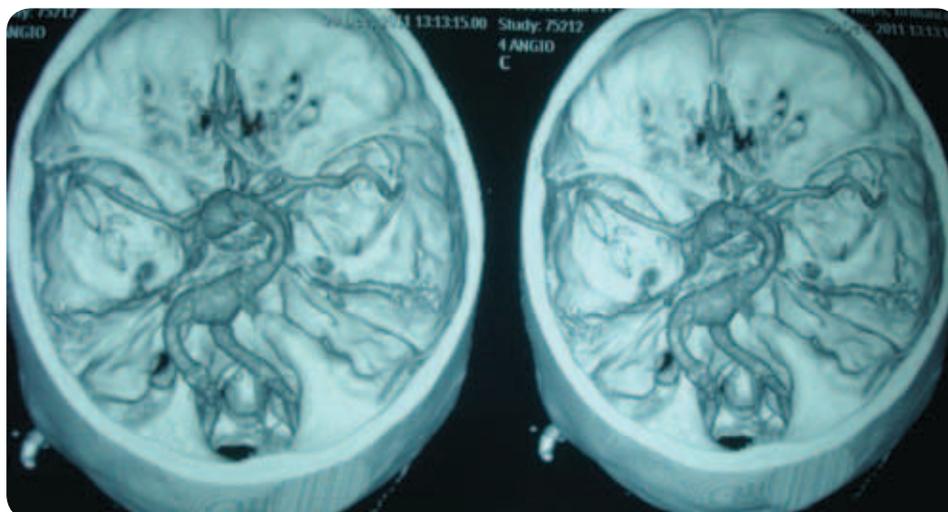
Existen informes en pacientes jóvenes que presentan enfermedades del tejido conectivo y defectos enzimáticos que desarrollan esta enfermedad.⁽¹⁾

Caso Clínico

Paciente masculino de 61 años, casado y pensionado. Con antecedentes de hipertensión arterial de larga data y dislipidemia, en tratamiento con enalapril, lovastatina, atenolol y aspirina. No presenta historia de tabaquismo.

Presenta un evento cerebro vascular isquémico, hace 13 años, el cual le produjo como secuela una hemiparesia derecha. La etiología del evento nunca se determino.

Figura 1. Angio Tac del caso clínico



Consulta al servicio de emergencias del Hospital Dr. R.A. Calderon Guardia con historia de inicio súbito de cefalea, vómitos, alteración del contenido de conciencia y empeoramiento de su hemiparesia derecha. Al momento de su ingreso el paciente presenta los siguientes signos: PA: 141/100mmHG (111), FC: 66 lpm, SatO₂: 98% y Temperatura 37 ° C.

Al examen físico se evidencio una hemiparesia braquiocrural, sin alteración de pares craneales, Babinsky derecho positivo, Glasgow 15/15, sin otros datos de importancia. En el electrocardiograma presentó una bradicardia sinusal y se observaron ondas T prominentes. Posteriormente durante la revisión del medico tratante, el paciente presenta subita empeoramiento del estado de conciencia que amerito soporte ventilatorio. Se realiza un Tomografía computarizada sin me-

dio y Angio TC, el cual mostró una Dolicoectasia de la arteria basilar asociado con una trombosis in situ. (figura2).

Durante su internamiento presento inestabilidad hemodinámica sostenida. La tomografía computarizada control evidencio extensas zonas de ischemia a nivel de puente, mesencefalo, bilateralmente en cerebelo y a nivel bioccipital. Se logra estabilizar con manejo intensivo luego de una semana. El paciente se egresa posteriormente con un puntaje de 5 en la escala de discapacidad de Rankin.

Discusión

La sintomatología de la Dolicoectasia va a depender del territorio y/o estructuras que sufren algún tipo de compresión. En ocasiones la compresión no se limita a un solo nervio o a una sola zona del encéfalo, además, pueden afectar varios pares craneales, principalmente el cuarto, quinto y el sexto par craneal^(3,4). Por lo que la asociación de espasmo hemifacial y neuralgia trigeminal es particularmente frecuente.^(3,4)

Las manifestaciones clínicas comprenden accidentes cerebrovasculares debido a estasis sanguíneo y trombosis locales. También, oclusión de arterias perforantes o de la propia arteria basilar, por la arteriosclerosis o por mecanismo embólico arterial en territorios distales^(4,5), hidrocefalia secundaria a compresión del cuarto y tercer ventrículo, síntomas cognitivos y síntomas por compresión (tabla 1)⁽⁶⁾. Además, algunos otros casos pueden ser asintomáticos.

Recientemente se ha publicado un estudio italiano⁽⁶⁾ cuyo objetivo es describir la evolución y el pronóstico de la dolicoectasia vertebrobasilar (DVB). Para ello, Passero y colaboradores, seleccionaron a 156 pacientes consecutivos con Dolicoectasia vertebro basilar con edad media de 60 años (10-88 años). Además, estos mostraban diferentes presentaciones clí-

Figura 2. Angio TAC del paciente

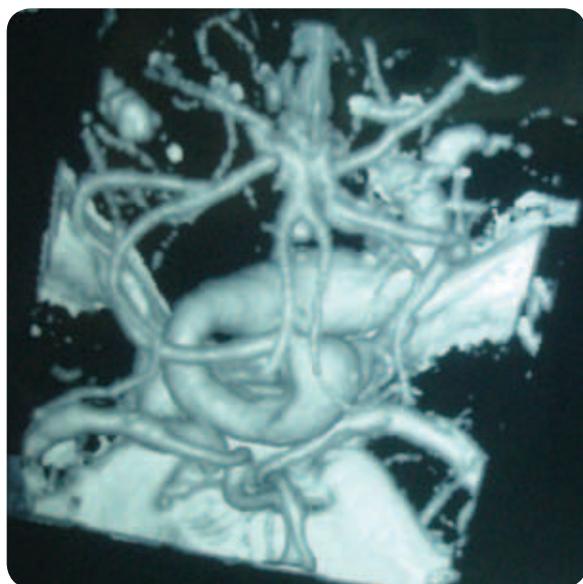


Tabla 1. Manifestaciones clínicas

| Manifestaciones Clínicas de la Dolicoectasia Vertebrobasilar | |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo | Manifestación |
| Ninguna | Hallazgos accidentales |
| Vasculares | Isquemia territorial o infarto masivo del territorio vertebrobasilar |
| | Hemorragia subaracnoidea |
| | Amnesia global transitoria |
| Demencia | Hidrocefalia obstructiva |
| | Demencia vascular |
| | Encefalopatía arteriosclerótica subcortical |
| Afectación de partes craneales | Neuralgia trigeminal y glosofaríngea, espasmo hemifacial. |
| | Vértigos, acúfenos |
| | Neuropatía óptica, desórdenes oculomotores (nistagmo, diplopia, oscilopsia, inclinación cefálica) |
| Otras | Tetraparesia |
| | Cefalea de esfuerzo |
| | Hipertensión arterial |

nicas (41 infartos cerebrales, 10 hemorragias, 55 con síntomas compresivos, 34 con síntomas no relacionados).

Los pacientes tuvieron seguimiento durante una media de 11.7 años, clínica y radiológicamente. Durante el seguimiento el evento más frecuente fue el ictus (81%), seguido de nuevos síntomas compresivos ⁽⁶⁾

Los infartos cerebrales de tipo lacunar y en localización infratentorial y circulación posterior fueron los más frecuentes y el 73% ocurrieron en los cinco primeros años de seguimiento. El hecho de estar tratados con antiagregantes o anticoagulantes no modificó significativamente las recurrencias. De hecho, el 13% de los pacientes tratados con antitrombóticos sufrieron una hemorragia.

La mortalidad a los 11.7 años de dicho estudio fue del 40% y la causa más frecuente fue el ictus. El pronóstico es grave por su alto riesgo de muerte, su gran discapacidad y por la alta tasa de recurrencia.

Debido a que la gran mayoría de los pacientes acuden con síntomas inespecíficos que asemejan o impresionan un evento cerebro vascular, la literatura señala al TAC sin medio de contraste como la primera opción para poder establecer un diagnóstico fidedigno ⁽⁷⁾. No obstante, ante la presencia de un evento cerebro vascular isquémico existe baja sensibilidad en las primeras horas posterior al mismo, situación contraria ocurre ante la presencia de un evento cerebro vascular hemorrágico el

cual presenta una sensibilidad mayor al 95% para detectar hemorragia intra y extraaxial dentro de las primeras 24 horas ^(7,8). Además, se realiza como parte del diagnóstico diferencial de lesiones no vasculares, como los tumores cerebrales que pueden debutar con signos neurológicos focales.

La angiografía sigue siendo el gold standard para poder observar las patologías de la arteria vertebral, aunque hoy en día, técnicas no invasivas como la RM resultan muy útiles cuando se sospechan lesiones en fosa posterior. También se toma en cuenta realizar un AngioTAC, el cual tiene la ventaja de ser un estudio rápido, sencillo, no invasivo y además, puede realizar reconstrucciones tridimensionales clarificando lesiones complejas o adyacentes a la arteria en estudio. Sin embargo, este presenta algunas desventajas como la utilización de medio de contraste el cual en algunos pacientes puede causar algún tipo de reacción alérgica.

Es importante recordar que a menor diámetro y flujo arterial, menor posibilidad de obtener una imagen anatómica adecuada y diagnóstica ⁽⁷⁾.

El tratamiento de la dolicoectasia es controvertido, como primera línea se debe de mejorar cualquier patología que le esté agravando la condición hemodinámica al paciente.

Entre las opciones terapéuticas disponibles se encuentran la cirugía y el manejo de soporte. Si se opta por la cirugía intervencionista como primera opción, se tiene que tomar en

cuenta el grado de experiencia que el centro hospitalario tiene en procedimientos como este, en caso contrario, se puede seguir una ruta más conservadora, no obstante, se tiene que evaluar que tan hemodinámicamente estable está el paciente y si no lo estuviera, evaluar si es candidato para cirugía.

Las indicaciones para la cirugía del territorio vertebro-basilar aún permanecen inciertas. Resultados preliminares de estudios sobre técnicas endovasculares demuestran que el territorio vertebrobasilar por motivos anatómicos y técnicos tiene más tasas de reestenosis y de complicaciones que el territorio anterior^(8,9).

Algunos autores^(1,2) mencionan un beneficio en el uso de la anticoagulación permanente frente al de antiagregantes plaquetarios; esta actitud puede ser adecuada en los pacientes con cuadros isquémicos en los que se descarta la existencia de aneurismas saculares concomitantes y la patología queda limitada a la arteria basilar. Debería evitarse la anticoagulación en los casos con aneurismas asociados o en los que la dolicoectasia se generaliza a todas las arterias del polígono de Willis. En otros casos se ha visto que la anti agregación junto con la anticoagulación presenta mejores resultados a largo plazo⁽¹⁰⁾.

Conclusión

La Dolicoectasia vertebrobasilar es una alteración anatómica ampliamente conocida, pese a ello todavía no están completamente definidas sus causas y su génesis, así como tampoco se conocen bien sus implicaciones pronósticas. Además, se sabe que causa varios tipos de manifestaciones clínicas, principalmente debido a la compresión de estructuras que rodean el tallo cerebral (n. troclear, n. abducens, n. facial, n. trigémino, tracto óptico, etc); se presenta también un flujo anterógrado, junto con alteraciones en la compliance de los vasos sanguíneos, especialmente los de pequeño calibre.

La Dolicoectasia es un factor de riesgo para presentar un AVC isquémico, y también podría tener importancia en la aparición de aneurismas o disecciones a nivel intra craneal.

Serían deseables estudios prospectivos para aclarar la historia natural de la Dolicoectasia vertebrobasilar y qué riesgos vasculares tienen los pacientes que la presentan, todo esto con el fin de reducir morbilidad y mortalidad de los pacientes.

Agradecimientos

Le agradezco a esta revista por abrirme las puertas al mundo de la publicación, al igual que a todo el servicio de neurología del Hospital Calderón Guardia por la ayuda brindada.

Referencias

1. Arenas Cabrera C, Martínez Fernández E, Gil Peralta A et al. Repeated strokes in a patient with a basilar artery aneurysm. *RevNeurol*. 2001;4:335-8.
2. Casas Parera I, Abruzzi M, Lehkuniec E, et al. Dolichoectaticintracranial arteries. *Advances in images and therapeutics*. Medicina (B. Aires). 1995;55(1): 59-68.
3. Pico F, et al. Intracranial arterial dolichoectasia and its relation with atherosclerosis and stroke subtype *Neurology*. 2003; 61: 1736-42.
4. Baquero M, Yayá R. Dolicoectasia vertebrobasilar. *Rev Neurol*. 1998;26:143-8
5. Besson G, Bogousslavsky J, Moulin T, et al. Vertebrobasilar infarcts in patients with dolichoectatic basilar artery. *ActaNeurol Scand*. 1995;91:37-42.
6. Passero S, Rossi S. Natural history of vertebrobasilardolichoectasia. *Neurology*. 2008; 70: 66-72.
7. Nijensohn DE, Sáez RJ, Reagan TJ. Clinical significance of basilar artery aneurysms. *Neurology* 1974;24:301-5.
8. Álvarez-Sabín J. Arteriopatías no inflamatorias. *RevNeurol* 1995;23(Suppl 1):33S-40.
9. Pessin MS, Chimowitz MI, Levine SR, Kwan ES, et al. Stroke in patients with fusiform vertebrobasilar aneurysms. *Neurology* 1989;39:16-21
10. Qureshi AI, Mohammad Y, Yahia AM, Luft AR, Sharma M, Tamargo RJ, et al. Ischemic events associated with unruptured intracranial aneurysms: multicenter clinical study and review of the literature. *Neurosurgery*. 2000; 46(2):282-9
11. JJ Connors III, MD. Emergency Treatment of ischemic Stroke. Louisiana State University Medical Center, New Orleans, Louisiana. 1999;11(2):93-95.
12. Guidelines for the Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. 1998 American Heart Association, Inc
13. Pico F, et al. Association of small-vessel disease with dilatativearteriopathy of the brain. 2007; 38: 1197
14. Sacco, RL, Benjamin, EJ, Broderick, JP. et al. Risk factors. *Stroke* 1997;28:1507-17.
15. Echiverry HC, Rubino FA, Gupta SR, Gujrati M, Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. *Stroke*. 1989; 20:1741-7.
16. Fein JM, Frishman W. Neurogenic hypertension related to vascular compression of the medulla. *Neurosurgery* 1980; 6:615-22
17. Caplan LR. DilatativeArteriopathy (Dolichoectasia): What is known and not known. *Ann Neurol*. 2005; 57(4): 469-71.

Información para autores

Neuroeje es la publicación oficial de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas (ACCN). La revista tiene como principal objetivo la difusión del conocimiento de las diversas áreas básicas y clínicas de las neurociencias (neurología, neurocirugía, neuroimágenes, neuropatología, psiquiatría, neurociencias básicas y disciplinas afines) a través de artículos científicos. Pretende mantener una información actualizada y de interés para todos los profesionales en neurociencias y en ciencias médicas en general, tanto a nivel nacional como regional centroamericano.

Neuroeje tiene una periodicidad semestral, la cual puede ser modificable de acuerdo con la producción científica de sus autores. Sus números aparecerán a partir de 2012 en forma regular en los meses de mayo y noviembre.

Neuroeje somete a consideración para publicación artículos originales inéditos, preferiblemente de tipo experimental con diseño adecuado, como investigaciones en neurociencias básicas y clínicas, lineamientos de práctica clínica nacionales, revisiones bibliográficas y estados del arte en temas específicos. También se aceptan artículos de opinión, cartas al Comité Editorial (CE), revisiones biográficas o culturales relacionadas, reseñas de libros, informaciones de congresos y temas concordantes.

Los artículos enviados al CE de Neuroeje deben corresponder al trabajo original de los autores señalados, no se deben haber publicado previamente en otro medio ni deben estar bajo consideración para ser publicados por otras revistas médicas o material impreso. Además los artículos remitidos deben apearse a las normas de formato especificadas por el CE de Neuroeje, cualquier documento enviado que no se ajuste a esta normativa será devuelto a su autor sin ser sometido a revisión.

La estructuración de los artículos enviados a Neuroeje se deben ajustar a las normas descritas en "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", desarrolladas por el Comité Internacional para Editores de Revistas Biomédicas, o ICMJE por sus siglas en inglés, actualizados en 2010 (http://www.icmje.org/urm_full.pdf). Neuroeje sigue el código de conducta para editores del Comité de Ética en Publicación, o COPE por sus siglas en inglés (http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf). Para reportar estudios clínicos se recomienda seguir las guías de revisión y flujograma para estudios clínicos del CONSORT statement (<http://www.consort-statement.org/>).

Los artículos se deben enviar únicamente vía electrónica a la dirección de Neuroeje: neuroeje.journal@gmail.com. El formato en que se recibirán los documentos debe ser *.doc o *.docx de Word para Windows®. Debe solicitarse claramente en el correo electrónico por parte del autor o autores/autoras la revisión del artículo enviado para publicación por parte del CE, e intitular el archivo adjunto con un nombre corto que describa el contenido del artículo.

El CE hará un acuse de recibido del artículo en el momento en que aparezca en la bandeja de entrada del correo señalado, al mismo tiempo que le será enviado al autor un archivo adjunto con los formatos de cartas para Cesión de Derechos a Neuroeje por Material Publicado, Liberación de Responsabilidades por Opiniones Individuales, Responsabilidad de Participación en el Artículo, Declaración de Financiamiento y Conflictos de Interés. Estos documentos deben ser firmados por el o los autores, adjuntados y enviados al CE de la revista en el plazo de tres días hábiles después del acuse de recibido del artículo original. En caso de un Artículo de Investigación que involucre seres vivos, se debe adjuntar además una copia de la Aprobación del Estudio por parte del Comité de Bioética correspondiente. En el futuro, estos formatos estarán disponibles en la página web de la revista, para ser descargados por los autores, firmados y agregados al correo junto con el artículo original.

Por su parte, la revista se compromete a manejar la información de fondo de manera tal, que no se altere el sentido original del trabajo, aunque se deban hacer en ocasiones modificaciones de forma o extensión para ajustar el artículo a la edición impresa. Si no se publica el trabajo, se libera automáticamente el derecho del autor o autores sobre el material enviado.

Las opiniones personales manifestadas por los autores en editoriales, cartas al editor, artículos y otras secciones de Neuroeje no necesariamente representan el pensamiento del CE o de la ACCN.

Se prohíbe la reproducción total o parcial de Neuroeje con fines comerciales sin permiso del CE y la ACCN. Sólo se acepta la reproducción de copias de artículos para uso personal y educativo. Tampoco se permite la modificación del material publicado sin permiso de la revista.

A los artículos sometidos para revisión por parte del CE se les hace un acuse de recibido al encontrar el correo electrónico con la solicitud de aprobación en la bandeja de entrada del correo de la Neuroeje.

La primera evaluación hecha por el CE es para revisar si se cumplen con los requisitos temáticos y de forma que exige

Neuroeje. De no ser así, se avisa de inmediato al autor la falta de cumplimiento de estos requisitos y se detiene el proceso de revisión para publicación. Esta revisión debe tardar máximo dos semanas.

Los artículos que cumplen las normas preestablecidas son derivados para arbitraje por pares externos (peer review), que son expertos de la misma área que el autor, con al menos igual rango que éste, para evaluar la calidad y pertinencia técnica y científica del trabajo propuesto. Los revisores son independientes al Comité Editorial de Neuroeje y a la Junta Directiva de la ACCN. Los artículos son revisados en doble ciego (los autores desconocen a sus revisores y estos no conocen la autoría del trabajo que revisan). El proceso de arbitraje se realiza por tres revisores y tiene una duración máxima de 3 semanas, para dictaminar si el trabajo es aceptable o rechazable. La guía usada por los revisores para la evaluación de los artículos está a disposición del autor, de así desearlo, solicitándola al correo electrónico de Neuroeje.

Si se considera por parte de los árbitros que el trabajo tiene la calidad requerida, entonces pasa a una revisión secundaria por parte del CE, para analizar la necesidad de correcciones de forma, estilo, extensión, filológica y de presentación. El trabajo con las correcciones es enviado al autor para que se ejecuten las mismas. Para esto el autor tiene dos semanas de tiempo. Una vez corregido el trabajo, se vuelve a enviar al CE con las modificaciones resaltadas en amarillo para corroborar su ejecución. El proceso de corrección y revisión se puede repetir en un artículo las veces que sea necesario para asegurar la alta calidad científica del mismo. Una vez satisfechos autor y CE, se envía a diagramación y publicación. En este punto se le notifica al autor. El artículo final es incluido en el siguiente número de Neuroeje y ubicado en la sección correspondiente a su temática.

Las cartas al CE, los editoriales y los artículos de opinión, al ser puntos de vista personalizados sobre un tema específico, solamente recibirán revisiones de forma y estilo, eximiéndose Neuroeje por la responsabilidad de la opinión individualizada. Se reservará eso sí, la potestad de rechazar la publicación de una opinión que vaya en contra de los principios éticos profesionales, la dignidad del ser humano y el respeto hacia personas físicas, jurídicas e instituciones, sin limitar por supuesto la libertad de expresión practicada en Costa Rica.

Aspecto General

Texto: Redactar con letra Times New Roman tamaño 12, separando las oraciones con un espacio simple después de cada punto y seguido. El espaciado entre líneas debe ser 1.5 y se deja doble espacio entre los párrafos. Usar justificado a ambos lados y no colocar tabulaciones al inicio de cada párrafo. Los subtítulos tampoco se deben subrayar o colocar en negrilla. Evitar viñetas, encabezados o notas de pie. Se puede enumerar las páginas.

Medidas: Usar en todas las medidas el sistema métrico decimal y el Sistema Internacional de Unidades. Para los deci-

males usar punto y no coma, ej: 25.4 y no 25,4. Separar con un espacio las cifras en cada orden de 3 dígitos, ej: 123 000 y no 123000. Los promedios deben acompañarse por desviación estándar (SD) y se debe usar el valor p en forma exacta.

Tablas, figuras y gráficos: Con título centrado, explicativo y conciso en la porción superior. Usar Times New Roman tamaño 10 para los encabezados de filas o columnas (en negrilla) y tamaño 8 para el contenido. El formato de la tabla debe ser sencillo. Indicar la numeración consecutiva respectiva en números arábigos. Colocar cualquier nota explicativa o las abreviaturas como nota inferior a la figura.

Los gráficos deben tener numeración consecutiva, con formato sencillo, deben ser autoexplicativos, con un título en el mismo formato que las tablas, los encabezados de los ejes deben ser claros y tener unidades de medida definido en paréntesis. Al pie del gráfico puede colocarse alguna explicación breve o nota sobre abreviaturas, sólo si es necesario.

Las figuras también se numeran en forma consecutiva, con un título de presentación con el mismo formato que las tablas o los gráficos. Deben comprenderse sin necesidad de recurrir al texto. Las fotografías e imágenes deben tener un mínimo de resolución de 300 dpi y un ancho mínimo de 107 mm.

Composición del Artículo

Artículos de Investigación: Tener más de 3000 palabras y al menos 30 referencias.

Título: Conciso pero explicativo. Usar mayúsculas solamente de acuerdo con las normas de la Real Academia de la Lengua, si está escrito en español. Traducir el título al inglés y colocarlo debajo del título original. No debe incluir abreviaturas. Si hay intervención en animales debe indicarse el nombre científico de la especie utilizada.

Autores: Indicar primer nombre y apellidos de cada autor separados por una coma. Señalar el grado académico preferido (sólo uno). El orden de aparición de los autores se determina de acuerdo con el aporte de cada uno en la investigación, siendo el primero el que realizó la mayor parte del trabajo y así sucesivamente. Colocar un índice supernumerario al final del nombre de cada autor, y declarar la filiación institucional de cada uno debajo de la lista de autores, de acuerdo con la numeración.

Indicar el autor al que se le puede contactar como correspondencia: nombre, institución y forma como autoriza el contacto (apdo. postal, e-mail, teléfono o fax).

Resumen: Incluir un resumen en español y en inglés. Cada resumen no debe superar 250 palabras y debe estructurarse en 5 párrafos cortos que incluyan: Antecedentes, Metodología, Resultados, Conclusiones y Financiamiento. No usar abreviaturas.

Palabras clave: Usar de 3 a 5 palabras. Definir las palabras clave de acuerdo con el tesoro MeSH (<http://www.nlm>).

nih.gov/bsd/disted/video/). Traducir el concepto equivalente en español.

Contenido general: Si se utilizan abreviaturas deben definirse con el término completo en la primera vez que aparece en el texto y colocar la abreviatura entre paréntesis.

Sólo utilizar medidas del Sistema Internacional de Unidades, evitar el sistema anglosajón.

Utilizar el nombre genérico de medicamentos o equipos, no el nombre comercial o de marca. Revisar que las presentaciones, posologías, frecuencias y rutas de administración sean claramente indicadas.

En la Introducción plantear la situación actual del tema, la importancia de la investigación presentada y el objetivo de ésta.

En la Metodología se debe describir detalladamente el diseño del estudio y cómo se realizó el trabajo de investigación, de manera que pueda ser reproducible por otros investigadores. Se usan flujogramas en reclutamiento de pacientes, se describen instrumentos de recolección de datos, criterios de inclusión y exclusión, laboratorios y procedimientos realizados. Se describe el protocolo de investigación aprobado por comités de bioética, la forma de recolección de información y el método estadístico usado en el análisis de los datos recolectados.

En los Resultados se presentan de forma lógica los hallazgos del estudio, sin repetir datos presentados en forma de texto, cuadros, paneles o gráficos, ni se comentan dichos resultados.

En la Discusión de Resultados se discute el aporte nuevo del estudio con respecto a la situación previa a su realización. Es importante comparar y contrastar los hallazgos (sin repetir información descrita previamente) con información bibliográfica existente. Sólo se pueden declarar conclusiones de acuerdo con los datos obtenidos y que tengan lógica con el objetivo propuesto en el estudio. Se señalan además fuentes de error, limitaciones, repercusiones de la investigación y terrenos para futuros estudios.

Se puede rendir agradecimiento a colaboradores del estudio o de la revisión bibliográfica, así como a quienes dan apoyo económico (con previo consentimiento de ellos). También es recomendable en esta sección declarar los conflictos de interés, o si no los hay.

Referencias

Utilizar el estilo Vancouver, ampliamente aplicado en publicaciones médicas. Se mencionan las referencias de acuerdo con su orden de aparición en el texto, como un superíndice con orden secuencial y colocado después de los signos de puntuación. Ejemplo:

.... como es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁸

Si hay dos referencias al respecto de un párrafo, se separan por una coma. Tres o más referencias se separan por un guión.

.... es lo recomendable de acuerdo con las guías de prác-

tica clínica actual.^{20,21}

.... lo anterior ha sido desarrollado ya previamente en estudios y revisiones ampliamente conocidas.¹²⁻¹⁷

Las referencias en tablas, figuras o paneles también se mencionan en forma secuencial de acuerdo con la aparición del ítem en el texto.

En la bibliografía el número de la referencia se separa por un punto y espacio de tabulación para iniciar con el nombre de los autores.

Los nombres de los autores se indican con el formato:

Apellido1(-Apellido2) Inicial, siguiente autor

Smith J, Clarke M

Pérez-Sánchez M, Vargas-Fernández J

Se mencionan hasta tres autores. Si hay cuatro o más autores se indican los tres primeros seguido por "et al".

Para referencias de revistas, después de los autores se coloca el título completo del artículo incluyendo subpartes. Luego el nombre de la revista de acuerdo con su abreviatura aprobada en Index Medicus y en letra itálica, se deja un espacio y se coloca el año de la publicación. Inmediatamente después se coloca punto y coma, espacio, volumen en negrilla(número);, espacio y páginas separadas por un guión. Ejemplo:

• Dolenc VV, Skrap M, Sustersic J et al. A transcavernous-transellar approach to the basilar tip aneurysms. *Br J Neurosurg* 1987; 1: 251-259.

Para citar un libro se indica además el editorial, la ciudad de publicación y el año de la edición. Para un capítulo o sección de un libro se debe indicar los autores, el título de la sección, el libro, y el número de páginas.

Se puede citar material en línea, indicando el URL y la fecha en que se accedió a esa dirección. Asimismo, se puede citar un artículo de una revista en línea si se coloca el DOI (direct object identifier) u otro identificador de la cita.

• Artículos de Revisión: Los artículos de revisión deben ser de dos tipos: una actualización en un campo específico y delimitado de las neurociencias, o una revisión general del estado del arte de un tema principal en una de las disciplinas de las neurociencias.

Debe declararse la fuente de recolección de información y bibliografía bajo el subtítulo "Estrategia de Búsqueda y Criterios de Selección", señalando las bases de datos usadas, las palabras clave seleccionadas, la forma de seleccionar los artículos, los idiomas elegidos y el período determinado.

Deben tener una extensión promedio de 3000 a 5000 palabras, con un máximo de 100 referencias (escogidas por relevancia en el tema revisado y facilidad de acceso al artículo citado).

Los artículos de revisión deben tener un resumen de un solo párrafo, que no supere las 200 palabras. Debe tener su traducción al inglés inmediatamente después.

Se recomienda además incluir en un artículo de revisión unas 5 imágenes ilustrativas (tablas, esquemas, fotos, paneles, gráficos o diagramas) que ayuden al lector a comprender mejor su contenido.

• Comentarios: Los comentarios enviados a Neuroeje pueden discutir artículos de esta revista o publicadas en otro medio. La mayoría de estos serán solicitados a expertos en cada campo, sin embargo los comentarios espontáneos son

más que bienvenidos, aunque son susceptibles de revisiones de forma y estilo. Deben ser concisos y no superar las 600 palabras.

- Editoriales: Los editoriales propios son la voz de la ACCN y la revista y se firman “Neuroeje”. Los editoriales provenientes de individuos externos al CE de Neuroeje deben invitar a la discusión sobre temas relativos a las neurociencias, su impacto en el área de la investigación, de la clínica o su efecto en la realidad nacional. Deben ofrecer un punto de vista original y analítico de la situación o el tema específico. Pueden recibir revisión de forma y estilo. Las opiniones e ideas expresadas en los editoriales externos no necesariamente corresponderán a las de Neuroeje y así se explicará en una nota al pie. Estos editoriales se firman por su autor y no deben superar las 600 palabras.

- Cartas al Editor, reportes breves, biografías o culturales: Deben ser informaciones o correspondencia breves que no superen las 500 palabras, idealmente originadas como reacción a algún artículo o temática publicada en Neuroeje o con el quehacer cotidiano de las neurociencias.

- Reportes de caso clínico y neuroimágenes: Los reportes clínicos y las neuroimágenes deben ilustrar casos de alta relevancia académica y científica, sea por sus hallazgos clínicos o paraclínicos excepcionales o típicos, por ser patognomónicos en su presentación, por ser diagnósticos o demostrar respuesta terapéutica, y por facilitar el aprendizaje y el enriquecimiento clínico, fisiopatológico y terapéutico en el área de las neurociencias. Se recomienda no superar las cinco páginas ni más de cinco cuadros de imágenes, cuya calidad, definición y tamaño debe ajustarse a la recomendación previamente señalada en “Formatos”.

Guías para Redactar Reportes Científicos

Una guía completa de como elaborar reportes científicos dependiendo de su tipo se puede encontrar en <http://www.equator-network.org/>. Se recomiendan a continuación varias guías específicas para la elaboración de artículos científicos.

El reporte de estudios clínicos aleatorios se debe efectuar siguiendo las recomendaciones de las guías CONSORT revisadas en 2010 (<http://www.consort-statement.org/>) y aportar tanto sus protocolos como su aprobación por el Comité de Bioética respectivo. Para estudios clínicos agrupados usar las recomendaciones de CONSORT extendidas (<http://www.consort-statement.org/extensions/designs/cluster-trials/>).

Para reportar estudios de validación de procedimientos diagnósticos se recomienda utilizar la herramienta STARD para el reporte del artículo (<http://www.stard-statement.org/>).

Para reportar estudios observacionales (ej. caso-control, cohortes) se recomienda seguir las instrucciones dadas por la declaración STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>).

Los estudios genéticos se reportan de acuerdo con las guías STREGA (<http://www.medicine.uottawa.ca/public-health-genomics/web/assets/documents/Final-STREGA%20manuscript-Feb2%202009.pdf>).

Para elaborar el manuscrito de metaanálisis y revisiones sistemáticas se recomienda usar la guía PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/PRISMA%20Spanish%20Sept%202010.pdf>).

Fe de erratas

Cualquier error detectado en algún artículo publicado en Neuroeje será corregido y reportado por escrito en el número siguiente de la revista.

Neuroeje

Editorial / Fotografía
Randall Pérez

Diseñador Gráfico / Diagramación
Manuel Jiménez Meléndez

Volumen 25 (1) Enero - Junio, 2012 · San José, Costa Rica
Revista de la Asociación Costarricense de Ciencias Neurológicas A.C.C.N.
Sin costo para asociados
Publicación Semestral
500 ejemplares

Hospital Cima San José, Mob 2º Piso, Oficina #12.
neuroeje.journal@gmail.com
asoneurocienciascr@gmail.com

Imprenta Faroga S.A.
Teléfono: (506) 2254-1500
ventas@faroga.com
Dirección: Hatillo Centro, de Clínica Solón Núñez,
50 Sur, 300 Este, 25 Norte y 50 Este.
San José, Costa Rica

Indexada al directorio Latindex

Se prohíbe la reproducción parcial o total de esta revista,
solo para fines educativos.

Neuroeje

Sumario

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Editorial..... | VI |
| Carta al Editor: Aneurismas Dolicoectásicos..... Dr. Manuel Gadea Nieto | VII |
| Carta al Editor: El futuro de Neuroeje..... Dr. Teodoro Evans Benavides | VIII |
| Ataxias espinocerebelosas de herencia autosómica dominante (SCAs): características, clasificación y diagnóstico..... M.Sc Melissa Vásquez Cerdas / Dr. Húberth Fernández Morales | 9 |
| Revisión de Caso Clínico y de la Literatura: Demencia Rápidamente Progresiva causada por Enfermedad por Priones Carlos Esteban Alvarado Abarca / Oscar Méndez-Blanca / Raúl Bonilla-Montero / Juan Valverde-Espinoza | 20 |
| Diagnóstico Epidemiológico de los Pacientes Ingresados al Centro Nacional de Rehabilitación Vanessa Uclés-Villalobos / Paula Valverde-Cuevillas / Laura Mata-Jiménez | 29 |
| Características epidemiológicas de la población adulta con diagnóstico de gliomas atendida en los Hospitales Metropolitanos de San José, Costa Rica durante los años 2010-2012 Dr. Miguel Ángel Esquivel Miranda / Dr. Emmanuelle Vargas Valenciano / Bach. José Carlos Alonso Escalante Dr. Jorge Fernández Alpízar / Dr. Ronald Jiménez García / Dr. Carlos Cabezas Campodónico | 39 |
| Impacto de la terapia de estimulación cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo leve en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología, febrero 2007- agosto de 2008..... Gustavo Leandro-Astorga / Erick Miranda-Valverde / Luis Emilio Corrales-Campos Daniel Valerio-Aguilar / Johan Córdoba-Moncada / Henry-Jaques Hernández-Gabarain Cyntia Chávez-Araya / Monserrat Peralta-Azofeifa / Mayra Cartín-Brenes | 47 |
| Importancia de Células Madre TumORAles y Cultivos de Neuroesferas en Neurooncología..... Dr. Emmanuelle Vargas Valenciano / Dr. Miguel Ángel Esquivel Miranda | 55 |
| Dolicoectasia Intracraneal: Revisión de Caso Clínico y de la literatura Dr. Jean Carlo Young Leitón | 61 |

