

Volumen 1 No. 1, Agosto 1997

Revista Hondureña de

NEUROCIENCIAS



REVISTA HONDUREÑA DE NEUROCIENCIAS

Publicación oficial de la Asociación Hondureña de Neurología

Págs.

- 3 I. Consejo Editorial
- 4 II. Consejo Consultor Internacional
- 5 III Agradecimientos
- IV. Editorial
- 6 *Dr. Ricardo Madrid L. y Dr. Marco Julio Medina*
- 7 V. índice

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 8 Las Epilepsias en Honduras: Primera fase de un estudio epidemiológico.
The epilepsies in Honduras: First phase of an epidemiologic study
Dra. Reyna Durón, Dr. Juan Ramón Osorio .Dr. Lisandro Martínez, Dr. Marco Tulio Medina
- 19 Imagen en Malformaciones Congénitas del sistema nervioso
Nervous system congenital malformations imaging
Dra. Janeth Bu y Dr. Javier Sánchez.
- 38 Uso de Gabapentina en el dolor neuropático y cefaleas intratables.
Use of Gabapentine in neuropathic pain and untreatable headaches.
Dr. Nelson Chinchilla, Dra. Caroloina Haylock L.,Dr. Gustavo Izaguirre

ARTICULO ESPECIAL

- 41 Aventuras en Farmacología: Veinte años de casualidad y diseño.
Adventures in Pharmacology: Twenty years of chance and design
Dr. Salvador Moncada

ARTICULO DE REVISIÓN

- 75 Avances en la clasificación de las epilepsias y los síndromes
epilépticos.
Advances in the epilepsies and epileptic syndrome classification
*Dr. Marco Tulio Medina, Dr. Fierre Genton, Dra. Charlotte Dravet,
Dra. Michelle Bureau, Dr. Joseph Rogery Dr. Antonio V. Delgado-
Escueta*

ARTICULO DE OPINIÓN

- 88 Como deberá el médico hacer el diagnóstico de Esclerosis Múltiple
How the physician should make the diagnosis of multiple sclerosis.
Dr. Edgardo Girón.

REPORTE DE CASOS

- 91 Amibiasis Cerebral en Niños
Cerebral amebiasis in children
Dr. Ricardo Madrid L.
- 97 Encefalitis crónica focal de Rasmussen: Reporte de un caso
Rasmussen chronic focal encephalitis: case report *Dr. Juan Ramón
Osorio, Dr. Marco tulio Medina, Dra. Reyna Durón, Dra. Janeth
Bu, Dr. Javier Sánchez, Dr. Ricardo Madrid L.*

SECCIÓN GREMIAL

- 103 Dr. Salvador Moneada
114 Asociación Hondureña de Neurología
115 Personalidad Jurídica
119 Correspondencia
- 121 VI. Instrucción a los Autores.

El estudio del cerebro y el sistema nervioso en general, ha apasionado la vida de miles de investigadores, a través de los tiempos.

La teoría de la neurona de Ramón y Cajal marcó a principios de este siglo un paso enorme en la comprensión de esta área. Desde entonces, los avances en neurofisiología, neuropatología, neuroimagen, biología molecular y otras ramas, han revolucionado las neurociencias.

Las neurociencias tuvieron un impulso inesperado con la aparición, en 1974 de la tomografía axial computarizada y posteriormente algo similar ocurrió con la imagen de resonancia magnética y la Biología Molecular. En todo el mundo se produjo una revolución que permitió apoyar el diagnóstico clínico y asimismo agilizarlo. Nuestro país aunque tardó un poco ya asimiló estos adelantos y ala par de otras técnicas, como son potenciales evocados, la electromiografía, Video-EEG, etc. cuenta en la actualidad, con una neurociencia de avanzada.

La primera publicación en Honduras de una revista dedicada a este campo es un hito importante que se suma al desarrollo intelectual y científico. En ella se manifiesta en todo su esplendor el alcance que ha tenido la neurología como ciencia.

El apoyo y la unión de eminentes neurocientíficos hondureños para la presente edición, ha sido fundamental, con lo cual se ha logrado realizar un sueño largamente acariciado, una revista científica.

Honduras, sin lugar a dudas, requiere de sus mayores esfuerzos y sus mejores hijos, para salir de sus ingentes problemas. El avance de la ciencia, la disciplina, la creación de nuevas ideas, representan vías seguras para encausarnos por el camino del progreso. Varios neurocientíficos hondureños todavía no aparecen en este volumen, pero estamos seguros que en las siguientes publicaciones todos unidos lograremos amalgamar una revista que le dará cada día más prestigio a nuestra patria.

Dr. Ricardo Madrid L.

Dr. Marco Tulio Medina

LAS EPILEPSIAS EN HONDURAS: PRIMERA FASE DE UN ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO

The epilepsies in Honduras: First phase of an epidemiologic study

Dra. Reyna Durón (1,2), Dr. Juan Ramón Osorio (1,2), Dr. Lisandro Martínez(3), Dr. Marco T. Medina (1,2,4)

- (1) Sociedad Hondureña de Epilepsia.
(2) Asociación Hondureña de Neurología.
(3) Jefatura Área 3, Región 7, Secretaría de Salud.
(4) Dirección de Investigación Científica, UNAH.
-

RESUMEN

Antecedentes: Las epilepsias son un problema de salud pública a nivel mundial, especialmente en países subdesarrollados y hasta ahora no se han publicado datos sobre su prevalencia en Honduras.

Métodos: Se realizó un tamizaje casa por casa en el Municipio de Salamá, Olancho (población de 6743), siguiendo los lineamientos de la Liga Intenacional Contra la Epilepsia (LICE) para estudios epidemiológicos sobre epilepsia. Los eventos fueron clasificados según criterios de la LICE, los pacientes con epilepsia fueron citados para evaluación posterior.

Resultados: Se clasificó al 3.6% de la población como sospechosos de tener crisis epilépticas la tasa preliminar de epilepsia activa e inactiva fue de 22.7 por 1000 habitantes

Conclusión: La tasa preliminar de prevalencia de epilepsia de Salamá es la primera reportada en Honduras, siendo dos a tres veces mas alta que la encontrada en países industrializados y muestra la importancia de este grupo de patologías en el país.

Palabras claves: epilepsias, estudio epidemiológico, Salamá, Honduras.

ABSTRACT

Background: Epilepsies are a worldwide public health problem, specially in underdeveloped countries, and at present there are no published data about their prevalence in Honduras.

Methods: A house to house survey was carried out in the Salamá, Olancho county (6473 inhabitants) following the criteria of the International League Against Epilepsy (ILAE) for epidemiologic studies. Events were classified according to the ILAE and patients with epilepsy were giving follow-up appointments for specialized evaluation.

Results: A 3.6% of the population was classified as having suffered epileptic seizures. The preliminary prevalence rate for active and inactive epilepsy was 22.7 per 1000 habitants.

Conclusión: This is the first reported rate of the epilepsy prevalence in a rural county of Honduras, reflecting a two to three-fold to those found in developed countries, and shows the importance of this group of pathologies in the country.

Key words: epilepsies, epidemiologic study, Salamá, Olancho.

Las epilepsias constituyen un grupo de trastornos neurológicos crónicos comunes, con implicaciones socioculturales que afectan el ajuste del paciente a la vida diaria (1). Los estudios de prevalencia realizados en diferentes países

del mundo han reportado tasas hasta de 57 casos por cada 1000 habitantes (2), pero las comparaciones se dificultan por las definiciones variables de epilepsia utilizadas (3). Para uniformar criterios, la Comisión de Epidemiología y Pronóstico de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) presentó en 1993 una guía para estudios epidemiológicos que representa un consenso entre epileptólogos y epidemiólogos (4).

La Secretaría de Salud Pública de Honduras no cuenta con una red de información que permita conocer el número de pacientes convulsivos/epilépticos en el país y no existen estadísticas sobre la situación de las epilepsias en Honduras.

Actualmente se enfatiza el control de los pacientes a nivel local en vez del hospitalario (5), por lo que es necesario conocer las características epidemiológicas del problema para el planteamiento de estrategias adecuadas para su prevención y control. El objetivo de este estudio fue la determinación de la prevalencia de las epilepsias en una comunidad rural de Honduras.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población

Se seleccionó el Municipio de Salamá, Olancho (Figura No. 1) por presentarse las condiciones de personal y logística requeridos. Pertenece al Área 3 de la Región Sanitaria 7, donde el síndrome epiléptico ocupa el décimo lugar de causas de consulta en los Centros de Salud estatales (6).

Las principales actividades económicas de sus habitantes son la agricultura, ganadería bovina y porcina, caficultura y comercio en pequeña escala. Sus 31 comunidades son accesibles por caminos de tercera y cuarta categoría y cuenta con 2 Centros de Salud. El nivel de pobreza medido mediante el índice de Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI), es de 27% (7), considerando como criterios los porcentajes de analfabetismo, hacinamiento, déficit de servicios básicos (agua y letrina) y tipo de paredes de la vivienda.

Se realizó un censo de los habitantes del Municipio y se identificaron todos aquellos que han presentado crisis epilépticas mediante un tamizaje casa por casa, no tomando en cuenta como residentes a personas que estuviesen temporalmente en el lugar.

Instrumento de tamizaje

El tamizaje fue realizado por 3 médicos entrenados previamente por el epileptólogo del equipo, utilizándose para dicho entrenamiento un material video electroencefalográfico de casos selectos con diferentes tipos de crisis epilépticas. Se utilizó un cuestionario que fue validado mediante una prueba piloto en 40 casas, fue necesario adaptar el lenguaje de las preguntas para la adecuada sensibilidad en la detección de sospechosos de crisis epilépticas. Se interrogó al jefe de familia o responsable del grupo familiar, aunque todos los miembros podían participar en la respuesta.

El cuestionario contaba con las siguientes preguntas: a) ¿Alguno de la casa ha perdido el sentido o el conocimiento? o ha sufrido "un desplome repentino de todo su cuerpo"?; b) ¿A alguno le ha pasado que se queda como desconectado de lo que le rodea, como perdido, sin moverse y con la mirada fija?; c) ¿Alguno ha tenido movimientos incontrolables (sin querer) o sensaciones extrañas en piernas, brazos u otra parte del cuerpo?; d) ¿Alguno ha tenido ataques, convulsiones o epilepsia?

El instrumento registró el número de habitantes por casa, sexo, grupos étnicos en intervalos de 5 años y clasificación del tipo de crisis. Se preparó un instructivo con preguntas auxiliares y criterios de la ILAE (4) para clasificar los fenómenos referidos por los sospechosos así:

- a) epilepsia
- b) probable epilepsia
- c) crisis aisladas
- d) pseudocrisis
- e) crisis febriles
- f) crisis neonatales

El procedimiento seguido al encontrar un sospechoso se resume en la Figura No. 2. A su vez se clasificó a las personas con criterios de epilepsia (ver adelante) en dos grupos: con epilepsia activa o inactiva. A este grupo se le llenó una hoja de historia domiciliar que resumía las características generales de sus crisis a revisar en la cita de evaluación clínica (siguiente fase que se reportará posteriormente).

Definición de casos

Se siguieron los siguientes criterios definidos por la Comisión de Epidemiología y Pronóstico de la Liga Internacional Contra la Epilepsia en 1993 (4):

Crisis epilépticas:
Manifestaciones clínicas resultantes de una descarga anormal y excesiva de un grupo de neuronas en el cerebro, las cuales consisten en fenómenos anormales súbitos y transitorios que pueden incluir alteraciones de la conciencia, motoras, sensoriales, autonómicas o eventos psíquicos percibidos por el paciente o por un observador.

Epilepsia: Condición caracterizada por crisis epilépticas recurrentes (2 o más) no provocadas por ninguna causa inmediata identificada. Crisis múltiples ocurridas en un período de 24 horas se consideran como un evento único. Un episodio de status epiléptico se considera como un solo evento.

Epilepsia activa: Un caso prevalente de epilepsia activa se define cuando una persona ha tenido al menos una crisis epiléptica en los 5 años anteriores independientemente del tratamiento anticonvulsivante.

Crisis únicas o aisladas: Una o más crisis epilépticas que ocurren en un período de 24 horas.

Crisis febril: Crisis epiléptica que ocurre en la infancia

asociada con una enfermedad febril no causada por infección del SNC, sin crisis neonatales o crisis no provocadas previas y que no reúne criterios para otras crisis sintomáticas agudas.

Crisis neonatal: Crisis epilépticas que ocurren en las primeras cuatro semanas de vida.

Pseudocrisis: Episodios súbitos de la conducta de origen psicógeno, y que pueden coexistir con crisis verdaderas.

Además se clasificó como crisis febril compleja aquella que presentara alguno de los siguientes criterios: a) manifestaciones focales; b) más de una crisis en 24 horas; c) duración >30 minutos; d) más de 3 crisis febriles en la vida (8).

RESULTADOS

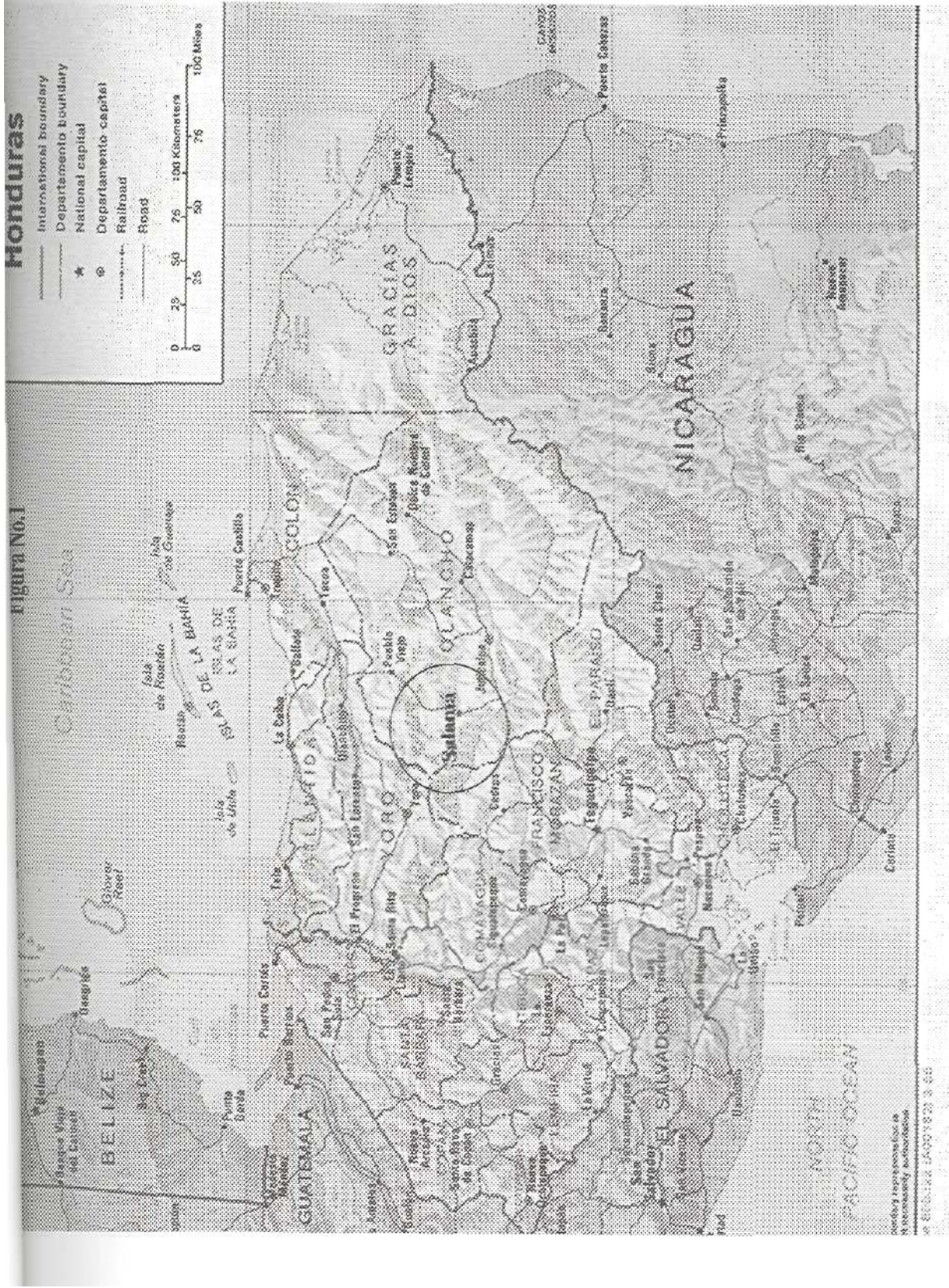
Se visitó 31 comunidades, 1,328 casas, de las cuales 86% estaban habitadas. Si los habitantes de la casa no se encontraban en ese momento, se visitaba el número de veces necesario hasta encontrarlos. Hubo una buena cooperación de parte de los pobladores. El tamizaje tomó 11 días, un total de 264 horas de trabajo, con un promedio de 12 minutos por casa. La población encontrada en Salamá fue de 6,473 habitantes, 51% del sexo femenino y 49% del masculino, 56% menores de 20 años.

Un total de 232 personas refirieron eventos compatibles

CUADRO NO. 1**CAUSAS DE CRISIS AISLADAS**

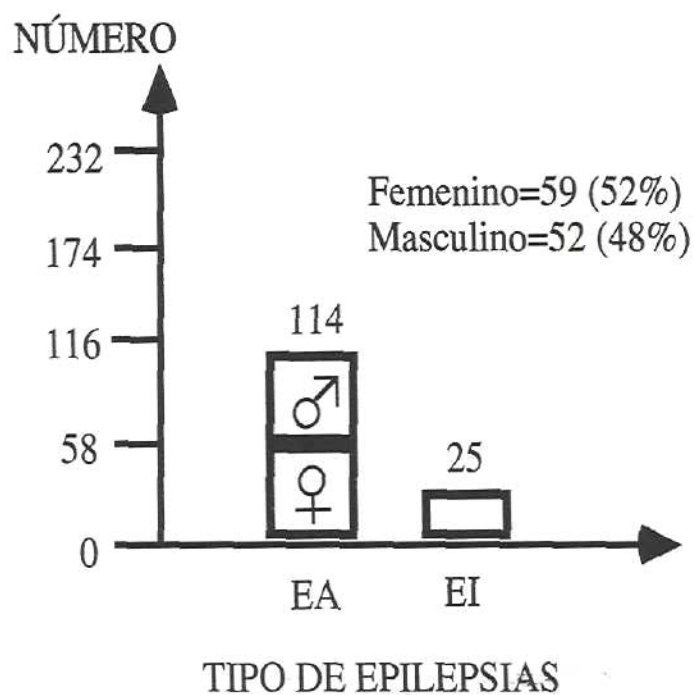
TIPO	No.	%
SINTOMATICAS	11	24
Supresión de alcohol	4	8.7
Neurocisticercosis	3	6.5
TEC	2	4.3
Eclampsia	1	2.1
Encefalitis	1	2.1
INDETERMINADAS	35	76
TOTAL	46	100

Figura No.1



Localización del Municipio de Salamá en el Departamento de Olancho (Región Sanitaria No. 7)

Gráfico No. 1: Clasificación de las Crisis Epilépticas Detectadas (n=232)

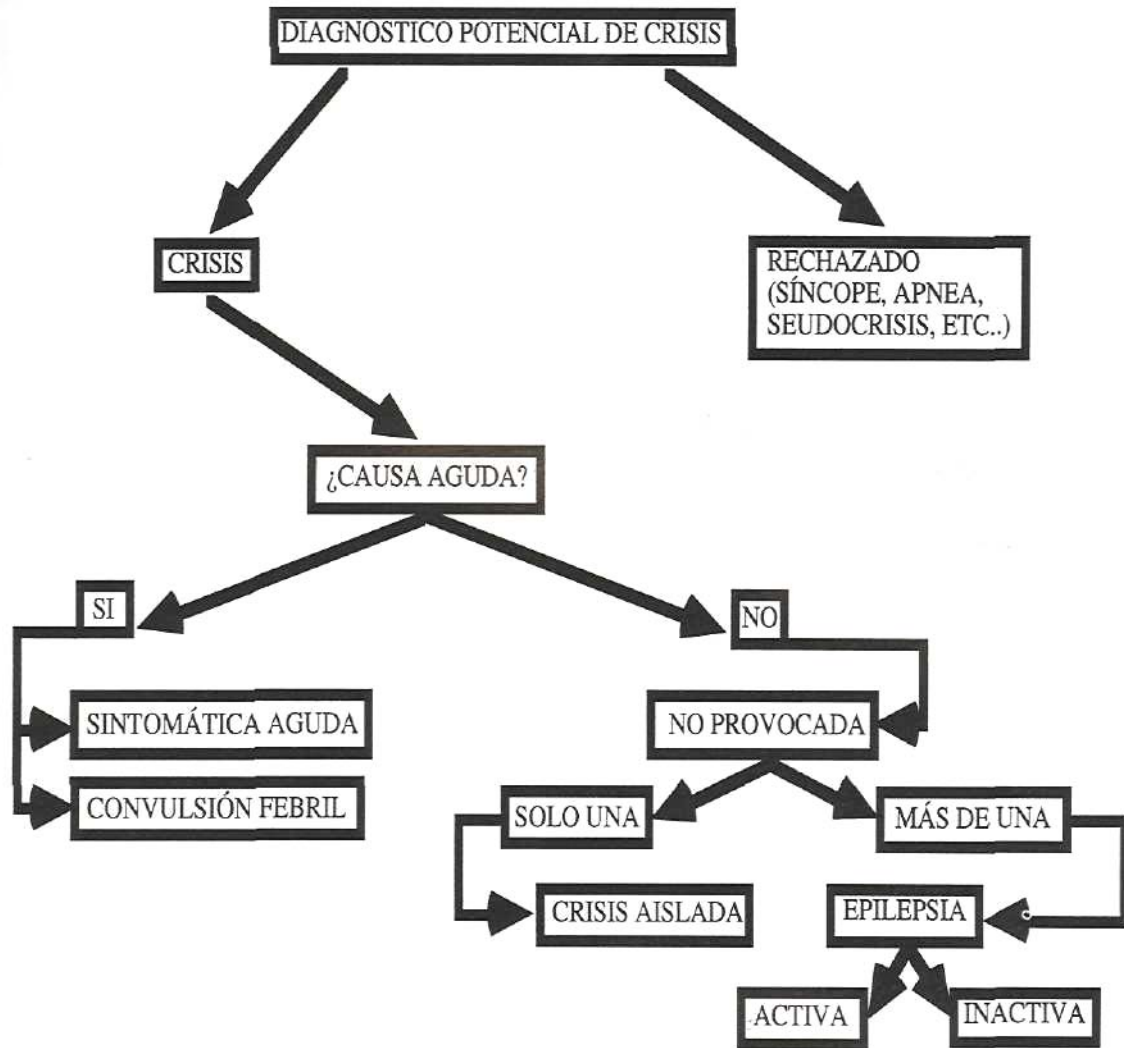


*60% recibió el diagnóstico de Epilepsia, 49 % Epilepsia Activa n=114: dentro de los cuales 52% fueron del sexo Femenino (n=59) y 48% del sexo Masculino (n=55). *3% recibió el diagnóstico de Epilepsia Probable

EA= Epilepsia Activa

EI= Epilepsias Inactivas

Figura No. 2



Procedimiento diagnóstico seguido en la detección de sospechosos por crisis epilépticas. Adaptado de Annegers J. The epidemiology of epilepsy. In: The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. Wyllie E. (Ed), Philadelphia. Lea & Febiger, 1993,157.

con crisis epilépticas, las que fueron clasificadas como se detalla en el Gráfico No. 1. El 60% recibió el diagnóstico de epilepsia y 3% diagnóstico de epilepsia probable. En cuanto a los pacientes con epilepsia activa (n=114), 52% (n=59) fueron del sexo femenino y 48% (n=55) del masculino, predominando el grupo de los menores de 30 años.

Las crisis que no correspondían a epilepsia se registraron en un listado aparte clasificando las aisladas en dos subgrupos como se detalla en el Cuadro No. 1. De las 34 personas con historia de crisis febriles, 19.4% presentaron la de tipo complejo.

La tasa preliminar de epilepsia activa más inactiva fue de 22.7x1000, y la activa de 17.6 x 1000 habitantes. La tasa de crisis aisladas fue de 7.1, la de crisis febriles de 5.3 y la de pseudocrisis 0.8 (tasas por 1000 habitantes). No se encontró ninguna crisis neonatal. Se captó pacientes con todos los tipos de crisis de la Clasificación Internacional (9) parciales y generalizadas, convulsivas y no convulsivas.

DISCUSIÓN

Se calcula que de 1 a 3% de la población tendrá epilepsia alguna vez en su vida (8,10). Según estudios realizados en países industrializados, la tasa general de prevalencia de epilepsia varía de 5 a 8 x 1000 habitantes (10). Algunos de los estudios realizados en países tropicales reportan focos de prevalencia de 22 en la Ciudad de Panamá (11) y 57 en la zona rural de ese país (2), 21.4 en Colombia (12), 3-15 en África

(13) y 9.9 en Pakistán (14). La mayoría de los estudios no son estrictamente comparables debido a que los investigadores han adoptado diferentes definiciones de caso y epilepsia (3).

La tasa de 22.7 de Salamá es preliminar y se espera captar más pacientes en las siguientes fases del estudio cuando se haga análisis de árboles genealógicos, también descartar o reclasificar algunos eventos.

El 3.6% de los habitantes de Salamá manifestó haber tenido alguna vez en su vida eventos compatibles con crisis epilépticas. Estudios epidemiológicos similares realizados en Karachi, Pakistán (14) y Colombia (12) encontraron que del total de encuestados, 6 y 9.7% respectivamente, fueron catalogados como sospechosos por crisis epilépticas en su fase de tamizaje. Probablemente el porcentaje menor obtenido en Salamá se deba a que el tamizaje fue realizado por médicos y no por encuestadores entrenados, como en la mayoría de los estudios realizados previamente.

Aún no se ha descrito bien la epidemiología de las crisis aisladas debido a la dificultad en la definición de casos (15). La prevalencia en el estudio de Pakistán (14) fue de 2 x 1000 h.

En Estados Unidos se conoce la tasa de incidencia acumulativa (riesgo de presentar crisis aisladas alguna vez en la vida) siendo la misma del 3.6% a la edad de 80 años, pero ésta no puede usarse como estimado de prevalencia, la que probablemente sería menor

debido a la alta mortalidad asociada con muchas de sus causas (15)).

En 76% de los casos de Salamá no se pudo determinar mediante interrogatorio una asociación temporal cercana con un daño al sistema nervioso central, y las crisis sintomáticas agudas fueron secundarias a supresión de alcohol (8.7%) y neurocisticercosis (6.5%) comprobada mediante tomografía cerebral.

La mayoría de las crisis febriles cumplían criterios para clasificarlas como simples (80.6%). El manejo de la diferencia entre las crisis febriles simples y complejas es importante puesto que el tradicional uso crónico de anticonvulsivantes en casos simples ha llevado a uso irracional de estos medicamentos, que deben reservarse a casos de las crisis complejas. Para algunos autores éstas deben manejarse sintomáticamente con diazepam intrarrectal (16).

Probablemente no se detectó casos de crisis neonatales, pues no necesariamente son convulsivas o son difíciles de diferenciar a simple vista de conductas normales del neonato (17,18). Estas pueden escapar a la atención de los familiares, sobre todo si tienen un bajo nivel educativo, lo cual dificultó la sensibilidad del cuestionario auxiliar.

Los problemas metodológicos más frecuentes según una revisión de varios estudios a nivel mundial realizados entre 1960 a 1987 por Sandery Shorvon (19) son deficiencias en: el registro de casos, la

definición de casos, el diagnóstico de crisis y la clasificación de las crisis.

En nuestro estudio el número de casos registrados en los archivos de los centros de salud es inexacto, lo cual indica que existe un subregistro a este nivel. Los listados de convulsivos/epilépticos de la Región Sanitaria 7 registran 892 casos, 214 de ellos (24%) en el Área 3 y 73 en Salamá (34% del total del Área, que cuenta con 8 Municipios). Si se comparan los listados de los Centros de Salud de Salamá solo con los 114 pacientes diagnosticados por epilepsia activa (y que necesitan tratamiento actualmente), el subregistro fue de 64%. Los países con un sistema único de salud tienen la ventaja de poder centralizar la información y disminuir así el problema del subregistro (20).

Otras fuentes de sesgo en estudios epidemiológicos son: a) 1/3 a 1/4 de los pacientes nunca han buscado asistencia médica, esto se aplica especialmente en ciertos tipos de crisis (por ejemplo ausencias, mioclonías, crisis parciales, etc); b) el diagnóstico es básicamente clínico y generalmente pasan 24 o más meses antes de llegar al diagnóstico del 25% de los casos, esto puede tener un importante impacto en el cálculo de las tasas; c) se requiere el diagnóstico diferencial con todas las causas de trastorno de conciencia, existiendo falsos negativos y falsos positivos, y requiriendo estudios para comprobar el caso (19); d) en algunas poblaciones se presentan problemas especiales de tipo cultural que pueden llevar a la negación de la

enfermedad debido a su estigma social (1,21).

La metodología más sensible y específica incluye la revisión preliminar de registros de centros médicos, aplicación de un cuestionario de detección de sospechosos según domicilio (previamente piloteado) y complementar con la evaluación clínica del paciente y de manera ideal, con estudios paraclínicos. Este es el propósito de las siguientes fases de este proyecto.

Por otra parte, la investigación en población general es costosa, tanto en términos monetarios como en la disponibilidad de recursos humanos, por lo que se ha reportado muy pocos estudios en países subdesarrollados (14)).

Es importante considerar que la teniasis/cisticercosis es endémica en Centroamérica y Latinoamérica (22,23) y causa importante de epilepsias de inicio tardío (24). Ya que en Salamá se ha comprobado 3 casos de neurocisticercosis como causa de crisis aisladas, probablemente esta parasitosis del sistema nervioso central está asociada de manera considerable al problema de la epilepsia.

Los sistemas nacionales de salud necesitan actualizar sus normas de diagnóstico y manejo de las epilepsias y de las crisis debidas a otras causas, utilizando los criterios estandarizados por la Liga Internacional Contra la Epilepsia. El uso de un registro diseñado para propósitos de investigación con una metodología adecuada permitiría realizar diagnósticos diferenciales, ya que no todas las convulsiones corresponden a epilepsia y no todas las

epilepsias presentan convulsiones.

CONCLUSIÓN

La tasa preliminar de epilepsias en Salamá es dos a tres veces más alta que la encontrada en países industrializados, mediante estudios con similares definiciones de caso, y muestra que también en Honduras las epilepsias constituyen un importante problema de salud pública. Se espera que los resultados finales de este estudio promuevan el análisis y la implementación de estrategias de prevención y control.

BIBLIOGRAFÍA

1. Virmani V, Kaul V, Juneja S. Sociocultural and economic implications of epilepsy in India. *Epilepsy. The Eight International Symposium*. Raven Press, New York, 1977; 385-392.
2. Gracia F, et al. Epidemiology of epilepsy in Guaymí Indians from Bocas del Toro Province, República of Panamá. *Epilepsia*. 1990; 31:718-723.
3. Shorvon S. Epilepsy: octet. Epidemiology, classification, natural history, and genetics of epilepsy. *Lancet* 1990; 336:93-96.
4. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiological studies on epilepsy. *Epilepsia*. 1993; 34(4):592-596.

5. Senanayake N, Román G. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bulletin of the World Health Organization* 1993; 71(2): 247-258.
6. Secretaría de Salud. Área 3, Región Sanitaria No. 7. Evaluación Anual 1994. Morbilidad. Archivo de Área.
7. Martínez L. Análisis de situación de salud Región Sanitaria No. 7, Área No. 3. Vigilancia Epidemiológica Honduras. *Boletín. Año 3, No. 6*, Enero-Septiembre 1995;5-6.
8. Hauser W, Hesdorfer D. Epilepsy: frequency, causes and consequences. *Epilepsy Foundation of America, Maryland*, 1990, 1-90.
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981; 22:489-501.
10. Annegers J. The epidemiology of epilepsy. In: The treatment of Epilepsy: Principles and Practices. Edited by Willie E, Lea & Febiger Philadelphia, 1993; 157-164.
11. Gracia F, et al. Prevalencia de enfermedades neurológicas en el Corregimiento Belisario Porras Distrito de San Miguelito, Panamá, 1986. *Revista Médica de Panamá*. 1988; 13:40-45.
12. Zuloaga L, Soto C, Jaramillo D. Prevalencia de epilepsia en Medellín, Colombia, 1983. *Bol of SanitPanamv* 1988; 104(4): 331-344.
13. Osuntokun B. Epilepsy in the African continent. Epilepsy, The Eighth International Symposium. *Raven Press, New York*, 1977; 365-368.
14. Aziz H, Francés A, Khan M, et al. Epilepsy in Pakistán: a population-based epidemiologic study. *Epilepsia* 1994;35(5): 950-958.
15. Annegers J, Hauser W, Lee J, Rocca W. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995;36(4):327-333.
16. Leppik I. Contemporary diagnosis and management of the patient with epilepsy. 2ed. *Handbooks in Health Care. Newtown, Pennsylvania* 1996, p. 26
17. Garza S. Crisis neonatales. *Archivos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. México* 1993;8(2):200-206.
18. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30:389-399.
19. Sander J, Shorvon S. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1987;50:829-839.
20. Sander J, Hart Y, Johnson A, et al. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990;336:1267-71.
21. Chaplin J, Yopez R, Shorvon S, Floyd M. National General practice study of epilepsy: the social and psychological effects of a recent diagnosis of epilepsy. *BMJ* 1992;304:1416-18.
22. Organización Panamericana de la Salud. Epidemiología y control de la teniasis/cisticercosis en América Latina. 1994, *Versión 3.0*, 1.1.3.
23. Acha P, Aguilar F. Studies on cysticercosis in Central America and Panamá. *Am Tmp Med Hyg* 1964;13:48-53.
24. Medina MT, Rosas E, Rubio F, et al. Neurocysticercosis as the main cause of late-onset epilepsy in México. *Arch Intern Med* 1990; 150: 325-327.

Artículo original

IMAGEN EN MALFORMACIONES CONGENITAS DEL SISTEMA NERVIOSO

Nervous System Congenital Malformations Imaging

Dra. Jeanneth Bu(1), Dr. Javier Sánchez Midence(2) Radiólogo-Neuroradióloga, Diagnósticos Médicos (DIME) Profesora adhonoren Postgrado de Neurocirugía UNAH

Neurocirujano. Dirección de investigación Científica, UNAH Médico Especialista adjunto de la sala de Neurocirugía Pediátrica, Hospital Materno Infantil. Tegucigalpa Honduras

RESUMEN

Antecedentes: La tomografía axial computarizada de cráneo y la imagen de resonancia magnética son estudios utilizados en la evaluación de pacientes con patología malformativa congénita del cerebro y la columna espinal.

Métodos: Se seleccionó a pacientes estudiados entre Enero de 1995 a Diciembre de 1996 que presentaron patologías congénitas malformativas y a los que se les hubiera practicado TAC o IRM como parte de su evaluación. Los pacientes procedían del Hospital Materno Infantil y del Hospital Viera.

Resultados: Se presentan los estudios de imagen, utilizando la clasificación de Vander Knaap y Valk. **Conclusión:** Los autores demuestran la alta sensibilidad de la tomografía axial computarizada de cráneo y especialmente de la imagen de resonancia magnética en la detección de malformaciones congénitas del sistema nervioso.

Palabras claves: Tomografía axial computarizada, imagen de resonancia magnética, malformaciones congénitas, sistema nervioso.

ABSTRAC

Background: The computer-ized tomography scan (CT Scan) and the magnetic resonance image (MRI) of the brain are tests used in the evaluation of patients with congenital malformations of the brain and the spine. **Methods:** Selected patients from Hospital Materno Infantil and Hospital Viera were evaluated between January 1995 to December 1996 with congenital malformations of the nervous system. All had CT Scan or MRI as part of the evaluation. **Results:** The CT Scan and the MRI studies are presented using the Vander Knaap and Valk's classification. **Conclusions:** The high sensitivity of the CT Scan and specially the MRI in the detection of congenital malformation of the nervous system is herein proved.

Key Words: CT Scan, MRI, congenital malformations, nervous system.

Durante los últimos años, los estudios de imagen (tomografía computarizada e imagen por resonancia magnética) han demostrado ser la herramienta

diagnóstica de mayor importancia para la detección y planeación quirúrgica, cuando así lo amerita, en pacientes con malformación congénita de cráneo y columna.

Mientras la tomografía computarizada (TC) es claramente superior en la detección de calcificaciones y en la valoración de estructuras óseas, la resonancia magnética (RM) es en la mayoría de los casos el método de elección por su capacidad multiplanar, mejor definición anatómica y por la clara diferenciación que muestra a través de las diferentes secuencias, entre la sustancia gris y blanca.

El presente trabajo muestra la utilidad de ambos métodos, siendo la TC en nuestro medio, mayormente utilizada por su menor costo, mayor accesibilidad y rapidez. Sin embargo con el advenimiento de la RM a nuestro país, el médico indica, cada vez con mayor frecuencia, esta técnica de imagen como primer método diagnóstico, cuando se sospecha patología malformativa congénita.

El objetivo de este estudio es demostrar algunas de las

malformaciones congénitas del sistema nervioso (SN) mediante las diferentes modalidades de imagen y confirmar así su utilidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fueron seleccionados los casos más interesantes de pacientes con patología congénita malformativa del sistema nervioso, a quienes se les practicó estudios de TC y/o RM, en coordinación con la sala de neurocirugía pediátrica del Hospital Materno-Infantil de Tegucigalpa Honduras y el Hospital Privado Clínicas Viera, en el periodo de enero de 1995 a diciembre de 1996. Los estudios presentados se realizaron con un equipo de tomografía computarizada, (G.E. SITEC 2000Í) y un equipo de resonancia magnética (G.E. SIGNA 1.0 TESLA) con las proyecciones y secuencias habituales. Se utilizó la clasificación descrita por Vander Knaap y Valk en la evaluación de cada caso(1)

Para comprender esta clasificación, es necesario conocer el desarrollo embriológico neural normal (ver cuadro 1)

CUADRO No. 1

CLASIFICACIÓN DE MALFORMACIONES CONGENITAS DEL SISTEMA NERVIOSO

MALFORMACIÓN	TIEMPO DE APARICIÓN DURANTE LA GESTACIÓN
1. INDUCCIÓN DORSAL	
- Neurulación primaria/defectos del tubo neural (3-4 semanas de gestación)	
1.1 Cranioraquisquis total	3 semanas
1.2 Anencefalia	4 semanas
1.3 Mieloquisis	4 semanas
1.4 Encefalocele	4 semanas
1.5.1. Mielomeningocele	4 semanas
1.5.2. Malformación Chiari	4 semanas
1.5.3. Hidromielia	4 semanas
-Neurulación secundaria/ disrafismo oculto (>4 semanas- postparto)	
1.6 Mielocistocele	4 semanas
1.7 Diastematomelia/Diplomielia	4-5 semanas
1.8 Meningocele/Lipomeningocele	4-5 semanas
1.9 Lipoma	
1.10 Seno Dermal con o sin quiste Dermoide	3.5 semanas
1.11 Tethered Cord/síndrome del filum terminale	4-5 semanas
1.12 Disturbios disráficos Anteriores	4-5 semanas
1.13 Síndrome de Regresión Caudal	4-7 semanas
2. INDUCCIÓN VENTRAL (5-10 semanas)	
2.1 Atelencefalia	5 semanas
2.2 Holoprosencefalia	5-6 semanas
2.3 Displasia septo-óptica	5-7 semanas
2.4 Agenesia del septum pellucidum	6 semanas
2.5 Quiste diencefálico	6 semanas
2.6 Hemihipoplasia o Hipoplasia de Hemisferios Cerebelosos	6-8 semanas
2.7 Aplasia o Hipoplasia del Vermis cerebeloso	6-10 semanas
2.8 Síndrome Dandy Walker y variantes	7-10 semanas
2.9 Aplasia o Hipoplasia Lobar	6 semanas

2.10 Aplasia o Hemihipoplasia Cerebral	6 semanas
2.11 Craniosinostosis	
3. PROLIFERACIÓN NEURONAL, DIFERENCIACIÓN E HISTOGENESIS (2-5 meses de gestación)	
3.1 Microcefalia	2-4 meses
3.2 Megalencefalia	2-4 meses o >
3.3 Megalencefalia unilateral	2-4 meses o >
3.4 Enf. Von Ricklenhausen	5 sem.- 6 meses
3.5 Enf. de Bourneville	5 sem. - 6 meses.
3.6 Enf. Sturge Weber	5 sem - 6 meses
3.7 Enf. Von Hippel-Lindau	5 sem - 6 meses
3.8 Ataxia Telangectasia	5 sem - 6 meses
3.9 Otros síndromes Neurocutáneos	5 sem - 6 meses
3.10 Malformaciones Vasculares congénitas	2-3 meses
3.11 Tumores congénitos del sistema nervioso	
3.12 Estenosis del Acueducto	4 meses
3.13 Colpocefalia	2-6 meses
3.14 Porencefalia	3-4 meses
3.15 Encefalopatía Multiquística	3-4 meses
3.16 Hidranencefaüa	3 meses o >
4. MIGRACIÓN (2-5 SEMANAS DE GESTACIÓN)	
4.1 Esquicencefalia	2 meses
4.2 Lisencefalia	3 meses
4.3 Paquigiria	3-4 meses
4.4 Polimicrogiria	5 meses
4.5 Heterotopias neuronal	5 meses
4.6 Hipoplasia o Aplasia del Cuerpo Calloso.	3-5 meses
5. MIELINIZACION (7 MESES DE GESTACIÓN -1 AÑO DE EDAD)	
5.1 Hipomielinización	
5.2 Retardo de Mielinización.	
6. DAÑO ADQUIRIDO SECUNDARIAMENTE DE ESTRUCTURAS NORMALMENTE FORMADAS:	
6.1 Atelencefalia Encefaloclástica	-----
6.2 Hidranencefalia Encefaloclástica	-----
6.3 Encefalopatía Encefaloclástica Multiquística.	-----
6.4 Esquicencefalia Encefaloclástica	-----
6.5 Porencefalia Encefaloclástica	-----
6.6 Estenosis del Acueducto	-----
6.7 Hidrocefalia	-----
6.8 Daño del Cuerpo Calloso	-----
6.9 Defecto del septum pellucidum	-----
6.10 Polimicrogiria Esclerótica	-----
6.11 Atrofia Cerebral	-----

- 6.12 Atrofia Cerebelosa -----
- 6.13 Desmielinización -----
- 6.14 Calcificaciones cerebrales congénitas -----
- 6.15 Hemorragia Subependimaria -----
- 6.16 Hemorragia en los plexos -----
- 6.17 Otras hemorragias Parenquimatosas -----
- 6.18 Hematoma Subdural -----
- 6.19 Efusión Subdural -----
- 6.20 Leucomalasia Periventricular -----
- 6.21 Infartos Congénitos -----

7. ENFERMEDADES DEGENERATIVAS
DEL DESARROLLO DEL SISTEMA NER
VIOSO.

- 7.1 Afección Primaria de Sustancia Gris -----
- 7.2 Afección Primaria o Desmielinización
de Sustancia Blanca -----

8. NO CLASIFICADOS

- 8.1 Quistes Aracnoideos -----

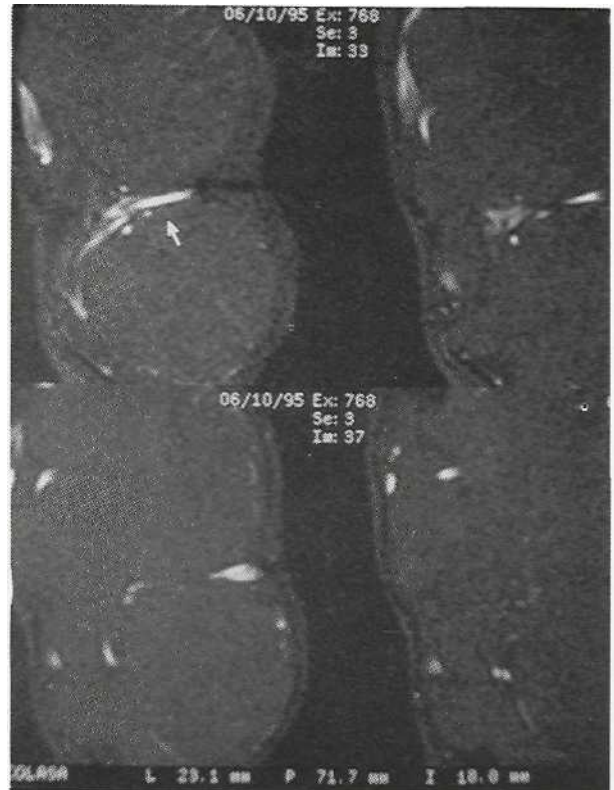
CRANIOPAGOS

RESULTADOS

A continuación se muestran los diferentes casos seleccionados con diferentes malformaciones del Sistema Nervioso



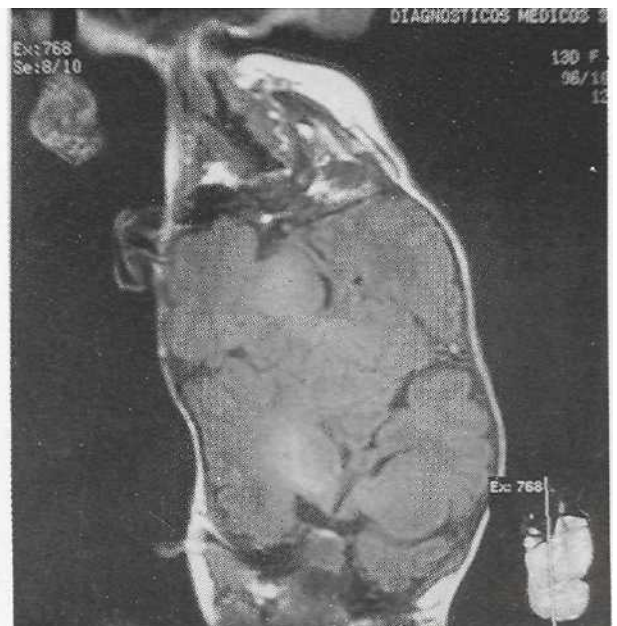
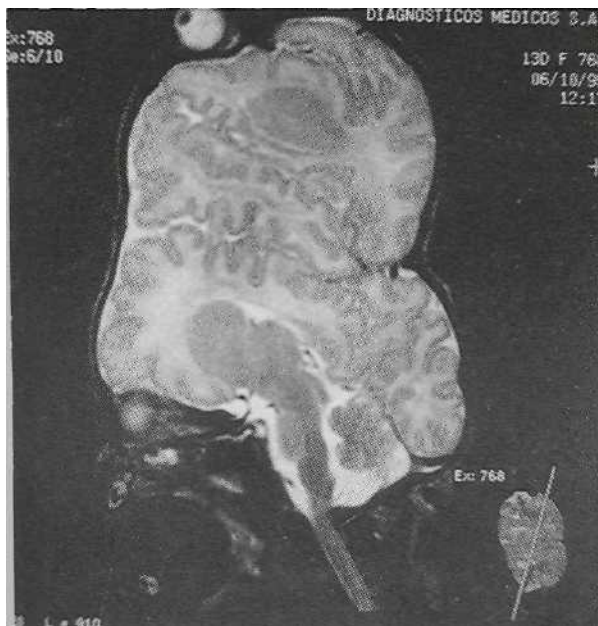
Es debido más a una falta de separación que a una falla de la unión. Ocurre en la segunda semana del desarrollo, debido a la división incompleta del disco embrionario del blastocisto. Tiene una incidencia de 4-6 casos / 10 millones de nacidos, y mayor prevalencia en el sexo femenino.



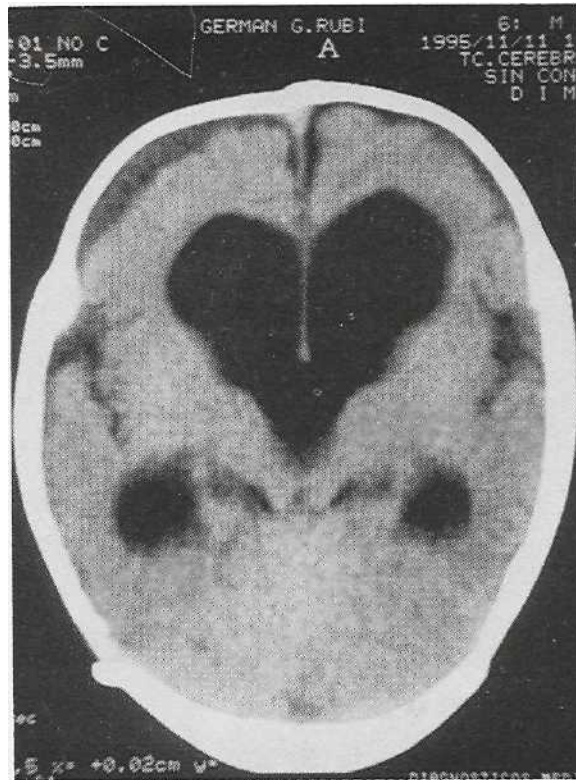
Angio IRM muestra que comparten una sección del seno longitudinal superior.



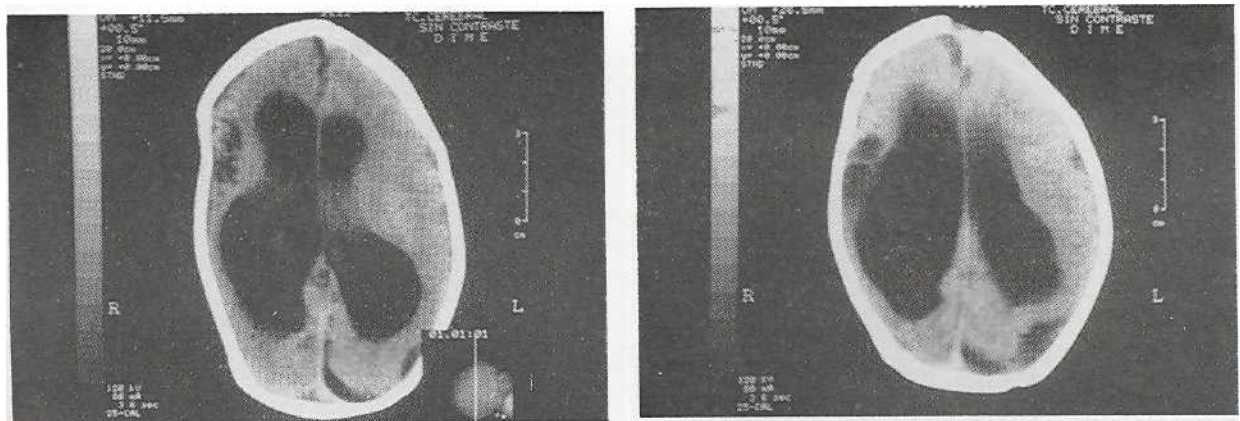
IRM en proyección sagital y coronal muestra plano de unión y morfología de ambos cerebros.



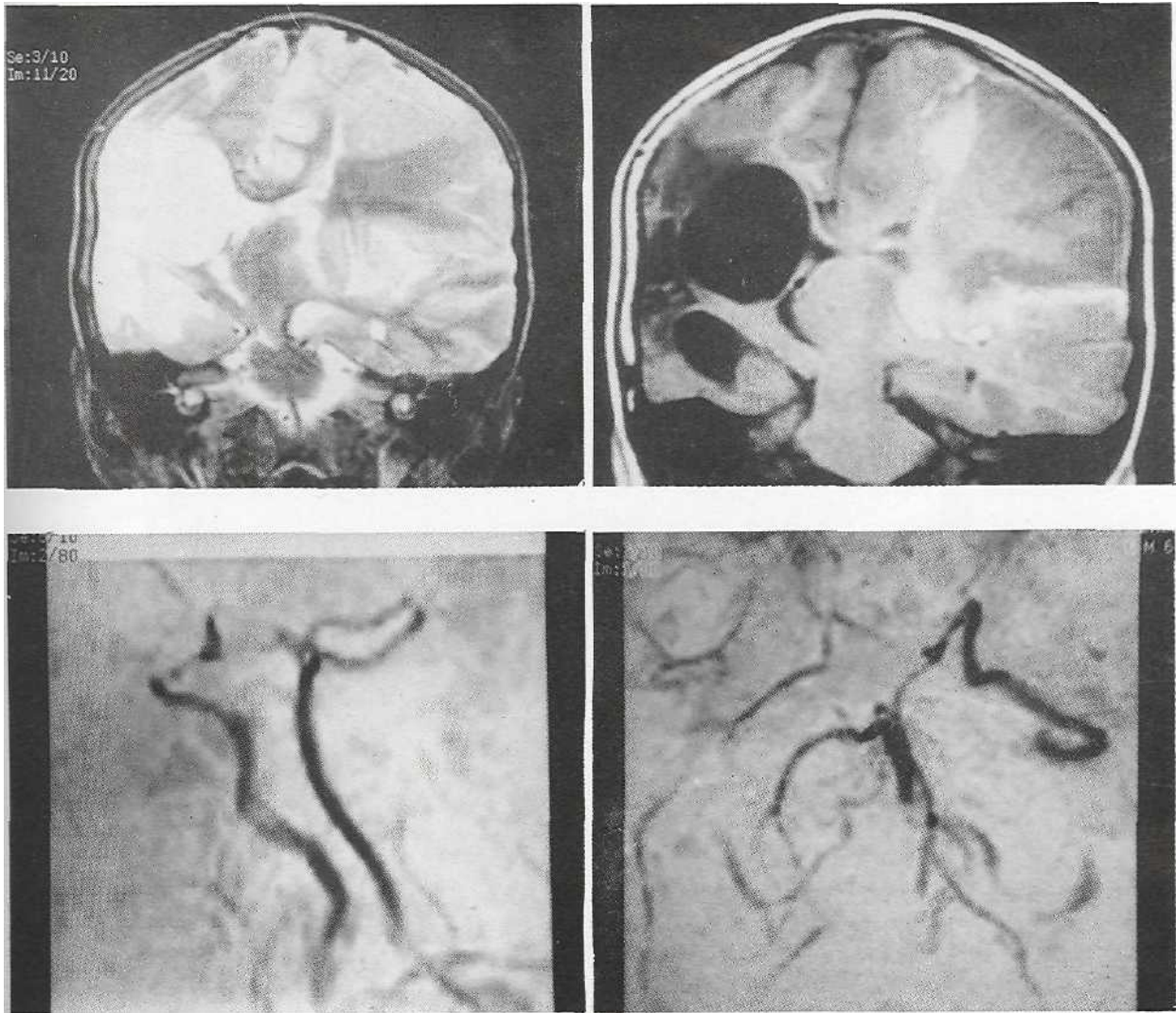
LESIONES SECUNDARIAMENTE ADQUIRIDAS



Hidrocefalia y efusión subdural en paciente con sepsis neonatal.



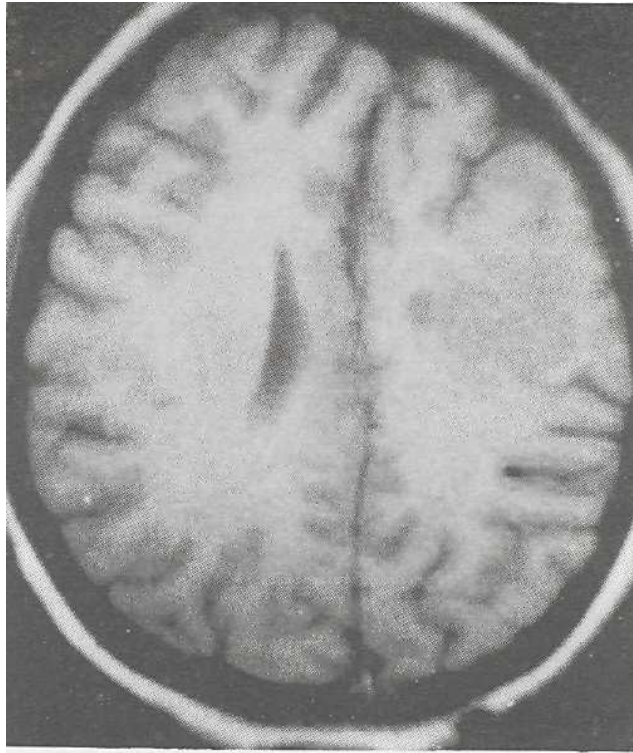
R.N. con hidrocefalia. Zonas de atrofia focal y porencefalia



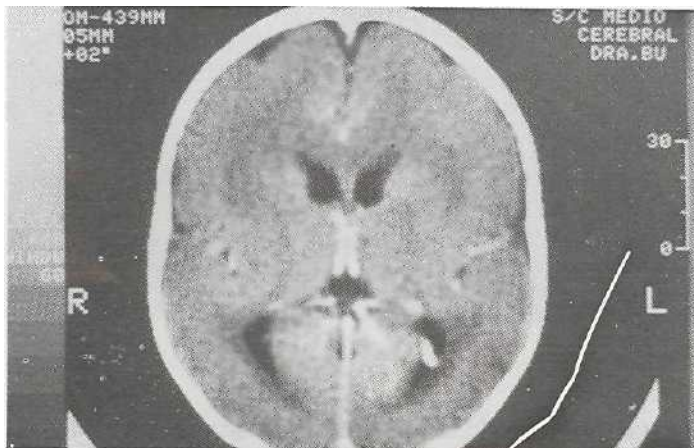
LESIONES SECUNDARIAS ADQUIRIDAS

Masculino de 6 años, epilepsia desde nacimiento con secuelas de atrofia porencefalia derecha. 2da. a infarto. Nuevamente presenta STATUS epiléptico por nuevo infarto en hemisferio cerebral izquierdo. Anticardiolipina elevada.

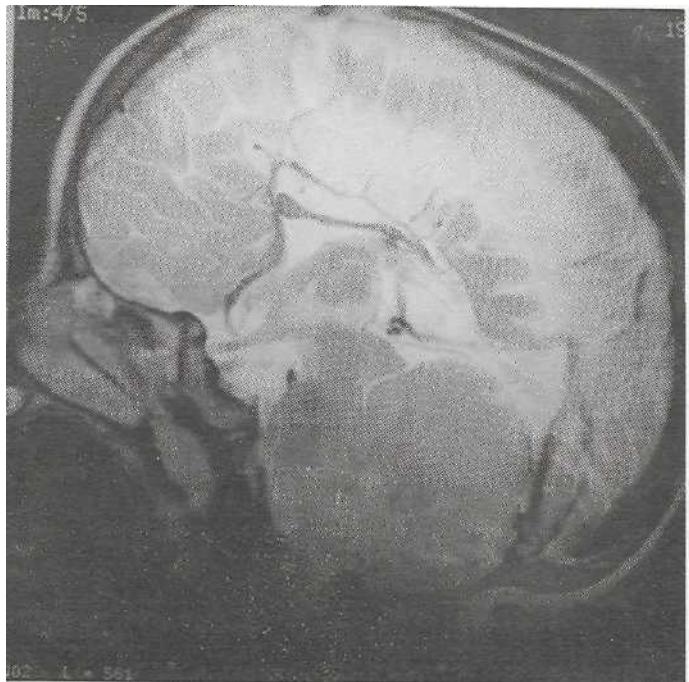
TRANSTORNOS DE MIGRACION



Agria

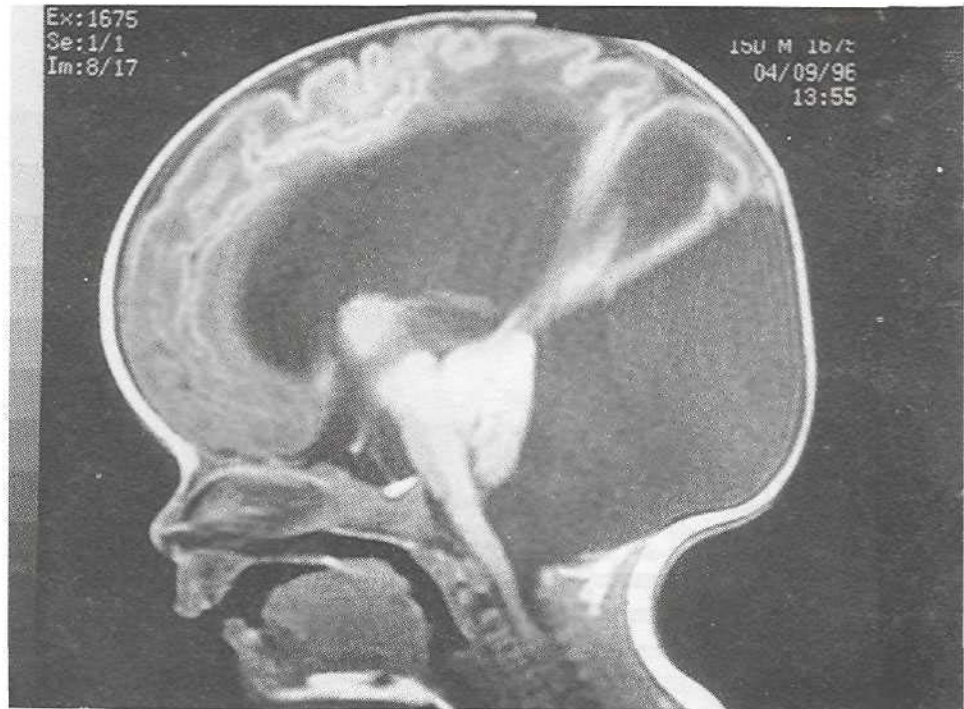


Licsefalia

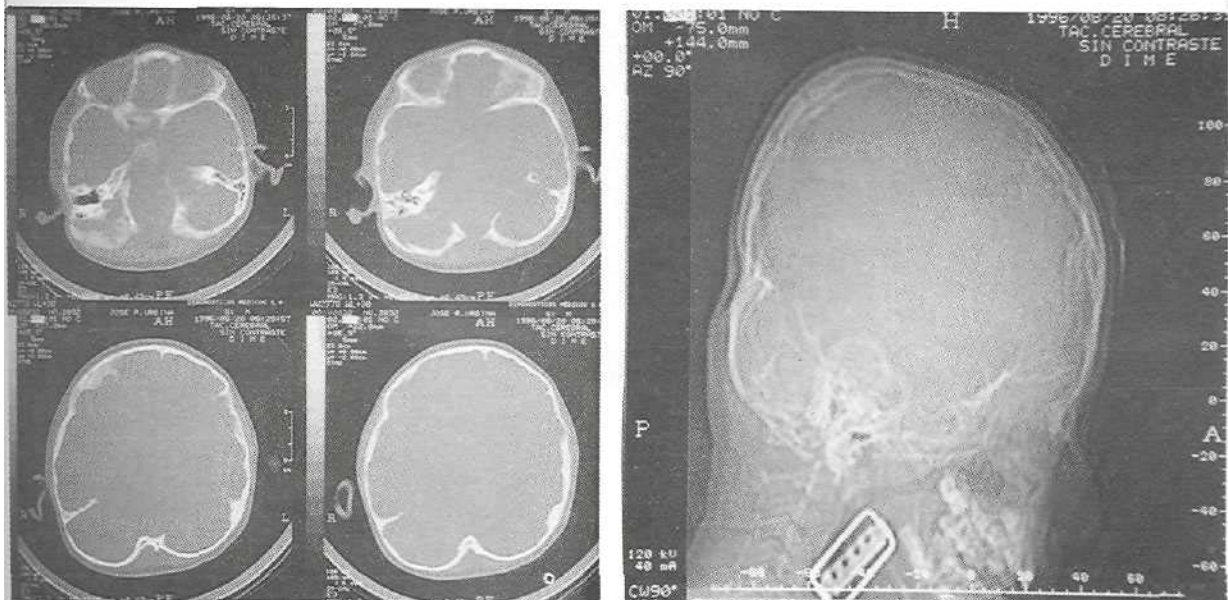


Hipoplasia del cuerpo en pacientes con malformación Chiari.

DESORDENES DE INDUCCION VENTRAL

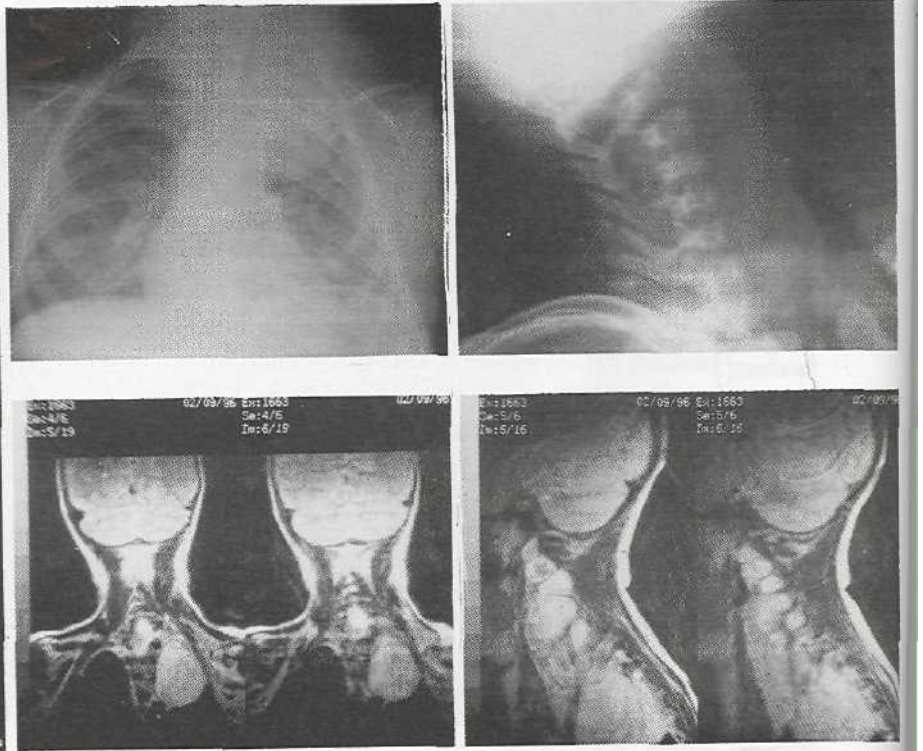


Sindrome de Dandy Walker.

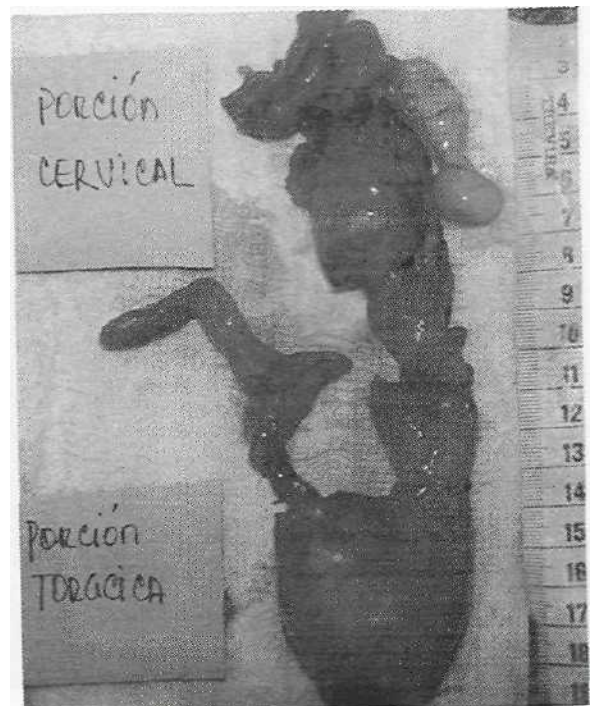


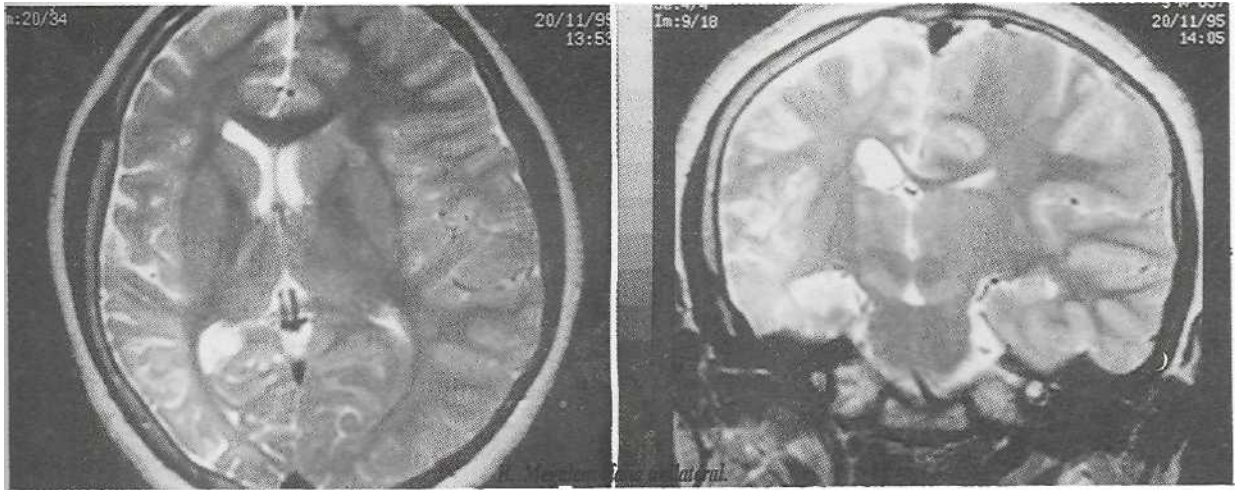
Craniosinostosis Universal

PROLIFERACION NEURONAL, DIFERENCIACION E HISTOGENESIS

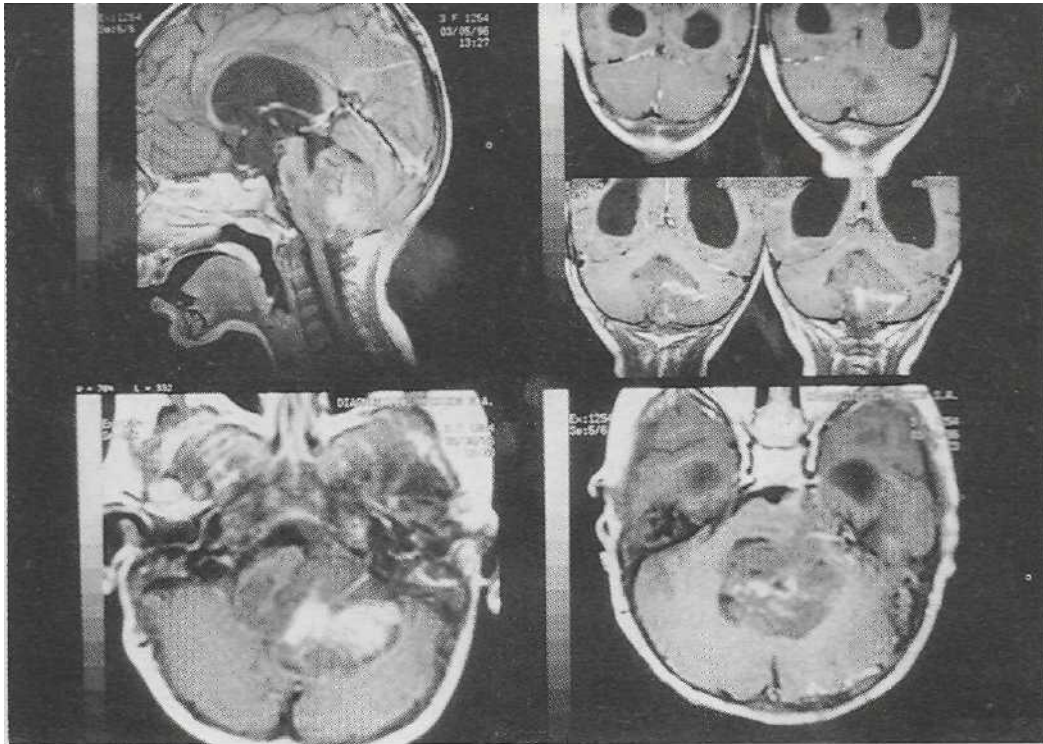


A. NEUROFIBROMATOSIS.
*Tumor cervicotorácico que produce
ensanchamiento de agujeros de conjunción (Rx
simple) con extensión a canal raquídeo y a
mediastino superior y posterior. (LRM.)*





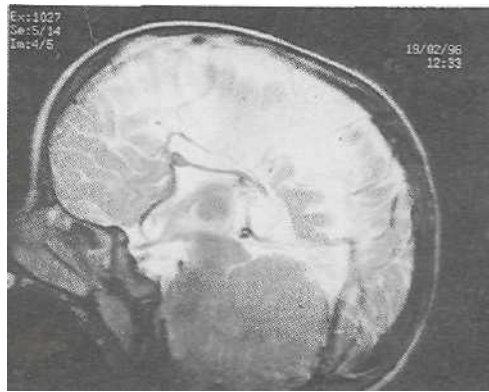
B. Megalencefalia unilateral



C Meduloblastoma: Tumor congénito de fosa posterior.

TRASTORNOS DE INDUCCION DORSAL

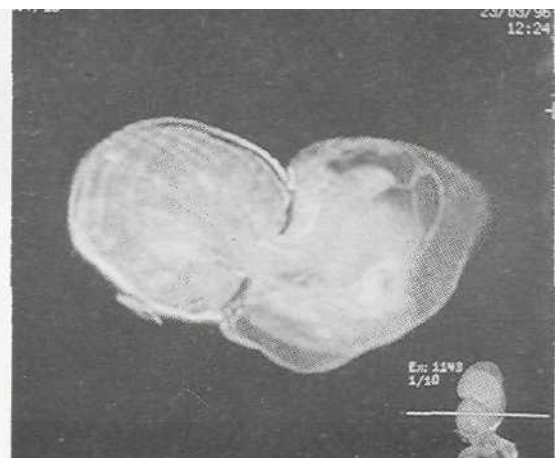
NEURULACION PRIMARIA



Malformación de Chiari tipo I



Mielomeningocele

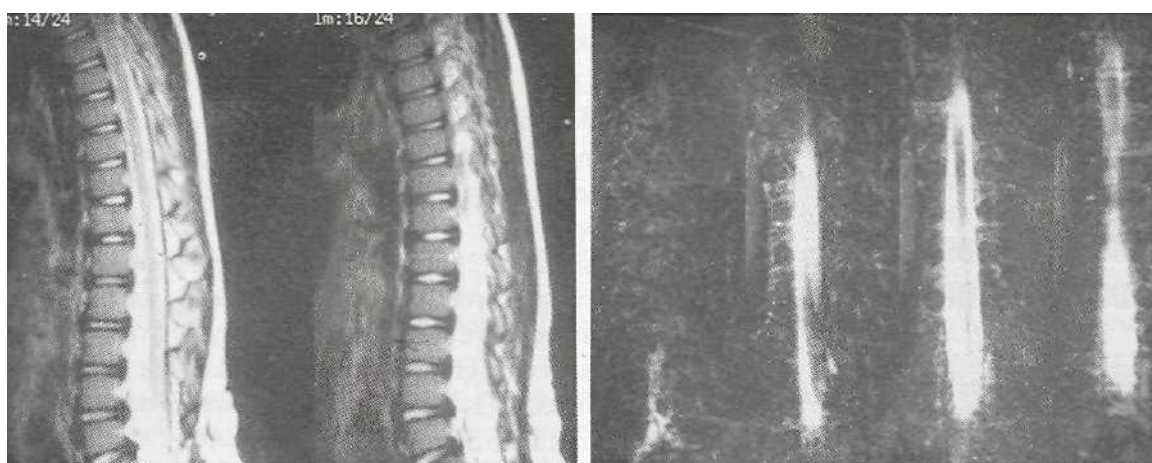


Encefalocele occipital gigante.

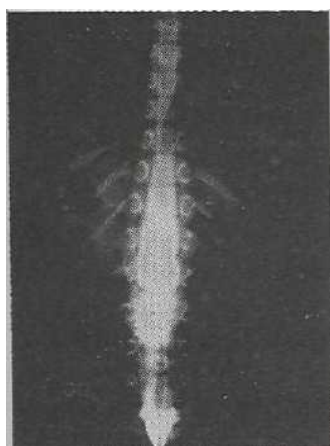
NEURULACION SECUNDARIA



lipomeningocle, lipoma intradurcd, y cono medular anclado

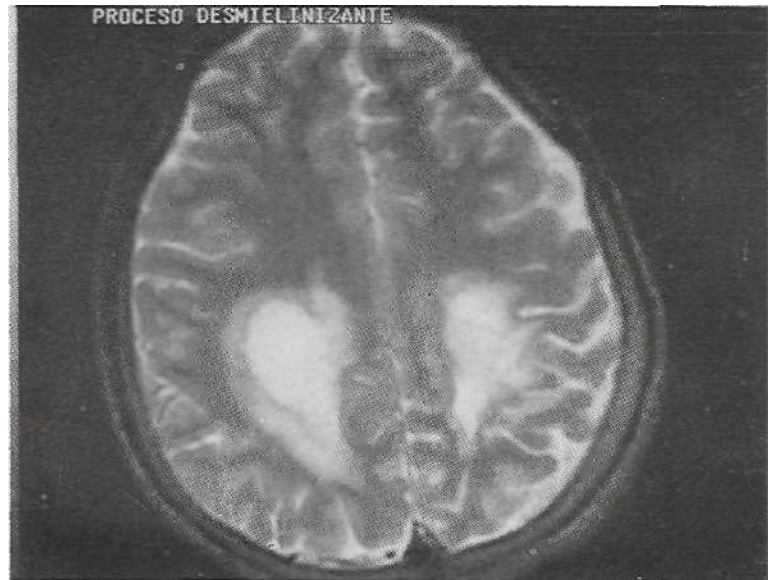


Disrafismo oculto y médula anclada.



Diastomatomielia.

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DEL SN EN DESARROLLO



Adrenoleucodistrofia

neural caudal que incluye la formación de los segmentos lumbar, sacral y cóxigeo) que comienza en la cuarta semana y finaliza en la séptima semana de gestación. La diferenciación va desde la séptima semana hasta el nacimiento.

resultado la formación del macizo facial y cerebro. Los eventos más importantes incluyen la formación del prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. El prosencéfalo se divide en telencéfalo y diencéfalo y el rombencéfalo se divide en metencéfalo y mielencéfalo. Esto permite la formación de varias estructuras cerebrales y cerebelosas. El telencéfalo se divide en dos partes, resultando en la formación de 2 hemisferios cerebrales y dos ventrículos laterales. Los dos hemisferios se unen a través del cuerpo calloso. Estos eventos ocurren entre la quinta y décima semana de gestación. El cerebelo se desarrolla desde la parte dorsal del metencéfalo. Al final del segundo mes el cerebelo rudimentario de los dos lados emerge en la línea media y al finalizar la fusión, el cerebelo crece hacia abajo y atrás.

DISCUSIÓN

I. DESORDENES DE INDUCCIÓN DORSAL

El desarrollo del sistema nervioso comienza con el desarrollo del proceso notocordal. Este induce la placa neural, área gruesa del ectodermo embrionario y forma el tubo neural el cual da origen al cordón espinal y cerebro. Esta es la llamada inducción dorsal en la cual intervienen los procesos de neurulación primaria (formación del tubo neural desde L1-L2 hacia el cráneo) que ocurre entre la tercera y cuarta semana de gestación y la neurulación secundaria (formación del tubo

Mielomeningoceles, malformación de Chiari e hidromielia son incluidos en este grupo como los más frecuentes desórdenes de neurulación primaria (1-2). El disrafismo espinal (desorden de inducción dorsal, neurulación secundaria), describe un grupo heterogéneo de anomalías espinales con un cuadro común de fusión imperfecta del mesénquima de la línea media y de estructuras neurales. Se incluyen lipoma espinal, diastematomielia, lipomeningocele, médula anclada, etc (2,3,4).

II. DESORDENES DE INDUCCIÓN VENTRAL

Se refiere a los eventos de inducción que ocurren en punto final rostral del embrión, dando como

Vander Knaap incluye las malformaciones congénitas de fosa posterior en este grupo, ya que los eventos de inducción

ventral incluyen no solo la formación de estructuras del prosencéfalo, sino también del mesencéfalo y rombencéfalo (1).

El síndrome de Dandy-Walker incluye hidrocefalia, hipoplasia o aplasia del vermis cerebeloso y quiste de fosa posterior con dilatación del cuarto ventrículo; sin embargo se ha observado otras anomalías del SN asociadas a este síndrome, por lo cual se supone que este se produce en las primeras semanas del desarrollo embriológico, mucho antes de que los forámenes de Luschka y Magendie se abran normalmente (1,5,7).

La craneosinostosis que también se incluye en este grupo parecer ser el resultado de una alteración en el desarrollo embriológico temprano de la formación de la base del cráneo (1,6).

m. DESORDENES DE PROLIFERACIÓN NEURONAL, DIFERENCIACIÓN E MITOGENESIS

Una vez que la formación externa del cerebro ha ocurrido, comienza el complejo proceso de proliferación, diferenciación, migración y organización neuronal, estos eventos ocurren mayormente entre los dos y cinco meses de gestación, aunque el proceso continúa hasta el período post-natal. Por tal motivo dos o más anomalías de este tipo son frecuentemente observadas al mismo tiempo en un mismo paciente. Se incluye varios tipos de tumores, presentes al nacer, que están

relacionados con restos de células neurales embrionarias. Asimismo, se incluye en esta categoría las malformaciones vasculares y varios síndromes neurocutáneos (1,8,9).

IV. DESORDENES DE MIGRACIÓN NEURONAL

Las neuronas son generadas en las capas ventriculares y subventriculares del cerebro. La migración de células nerviosas desde el lugar de origen a la corteza superficial y a los núcleos profundos del cerebro ocurre predominantemente en el tercero, cuarto y quinto mes de gestación. Los desórdenes de migración neuronal resultan en patrones girales anormales que van desde giros gruesos, escasos, ausentes hasta la formación de giros múltiples o muy pequeños, los cuales son visualizados claramente en estudios de IRM. En algunos de estos casos el cuerpo calloso está ausente o es hipoplásico (1,9,10).

Los desórdenes de migración neuronal representan, por lo tanto, anomalía en la formación de la neocorteza, causada por falla en la migración de los neuroblastos subependimarios. La RM es un excelente método para el diagnóstico de anomalías migratorias como licencefalia, paquigiria, esquizencefalia, heterotopias y hemimegalencefalia, siendo el estudio de elección. Asimismo, en este grupo se incluyen las anomalías del cuerpo calloso. El cuerpo calloso es la comunicación de fibras más importante entre ambos hemisferios cerebrales. Su desarrollo ocurre entre los 3-5

meses de gestación junto con el desarrollo de otras estructuras cerebrales mayores, motivo por el cual las anomalías del cuerpo calloso ocurren con frecuencia junto a otras anomalías cerebrales. La RM permite valorar con gran detalle esta estructura y en el caso de estar anormal, el tipo y grado de anomalía y su asociación con otras alteraciones es indicador práctico del tiempo en que ocurrió la teratogénesis (10,11,12,13).

V. DESORDENES DE MIELINIZACIÓN

La mielinización normal comienza en el tercer trimestre de embarazo y continúa hasta la vida adulta. Comienza en el tallo y en la parte central del cerebelo, posteriormente en los tálamos y brazos posteriores de la cápsula interna. Al nacimiento o poco después de la mielina se ha diseminado por ambos hemisferios cerebelosos, la radiación óptica y el centro semioval. Durante el primer año se ha diseminado en todo el cerebro y su extensión continúa a la sustancia blanca subcortical hasta temprano en la vida adulta. Por lo tanto la vulnerabilidad de la mielina a factores externos es mayor durante el período de mielinización activa y pueden condicionar retardo o déficit permanente. Estos factores están relacionados con desnutrición, errores del metabolismo, infecciones congénitas e hidrocefalia. El diagnóstico de retardo en la mielinización o la hipomielinización puede realizarse solamente mediante estudios de IRM seriados (1,14,15,16).

VI DAÑO ADQUIRIDO SECUNDARIAMENTE DE ESTRUCTURAS NORMALMENTE FORMADAS

Se incluye los desórdenes en los cuales las estructuras que inicialmente alcanzaron su desarrollo normal fueron afectadas y dañadas por injurias o factores externos, habitualmente en el último período de gestación. Se incluye los desórdenes encefaloclásticos, hidrocefalia, etc. En estos casos es importante la historia clínica para poder clasificar correctamente la anomalía observada y se debe tener en consideración los siguientes aspectos: En base a los hallazgos morfológicos, Van Der Knaap y Valk reservan el término de esquizecefalia a las "hendiduras" en el cerebro sin o con hidrocefalia, sin o con bordes fusionados, unilateral o bilateral, encefaloclástico o como alteración del desarrollo. En cambio, el término de porencefalia define una cavidad dentro del hemisferio cerebral que se comunica al ventrículo lateral y/o al espacio subaracnoideo. La hidrocefalia puede ser considerada en este grupo porque ésta resulta de un desorden de formación en el desarrollo o adquirida (1,17,18).

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DEL SISTEMA NERVIOSO EN DESARROLLO

Ciertas enfermedades degenerativas del SN pueden

manifestarse desde el período neonatal y, por lo tanto, se valoran en la actualidad desde temprana edad por TC o IRM. Muchas de estas enfermedades se manifiestan años más tarde al nacimiento, aunque se sabe que son aberraciones del desarrollo presentes desde el período prenatal. Se incluye enfermedades degenerativas que afectan primariamente la sustancia gris (gangliosidosis, enfermedad de Alper, enfermedad de Niemann Pick, etc.) o la sustancia blanca (Leucodistrofias) (1,8,14).

VIII. DESORDENES NO CLASIFICADOS

Se incluye los quistes aracnoideos, ya que su patogénesis es controversial, respecto a si su etiología es congénita o adquirida (1).

CRANIOPAGOS

Es debido más a falta de separación que a falla de la unión. Ocurre en la segunda semana del desarrollo por división incompleta del disco embrionario del blastocisto. Su incidencia es de 4-6 casos/10 millones de nacidos y mayor prevalencia en el sexo femenino (7).

CONCLUSIÓN

El presente artículo muestra la utilidad de los nuevos métodos de diagnóstico por imagen y la importancia de su realización para una adecuada clasificación en base a los cambios morfológicos y en algunos casos para la planeación quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vander Knaap MS, Valk J. Classification of Congenital Abnormalities of the CNS. *AJNR* 1988; 9:315-326.
2. Taher El Gammal, Edward K. Mark, Bety S. Brooks MR. Imaging of Chiari II Malformation. *AJNR* 1987;8:1037-1044.
3. Hilal SK, Marton D, Pallack E. Diastematomyelia in children: Radiographic Study of 34 cases. *Radiology* 1974;112:609.
4. Cáster CD, Evans KA, Tillk. Spinal dysraphism: Genetic relation to neural tube malformations *J. Med Genet* 1976; 13:343.
5. McArdle CB, Richardson CJ, Nicholas DA, et al. Developmental Features of the neonatal brain: MR Imaging. *Radiology* 1987; 162; 223-229.
6. Moss ML. Functional anatomy of cranial synostosis. *Childs Brain* 1975;1:22-23.
7. James Barkovich. *Pediatric Neuroimaging* 1990; 1(4): 77-121.
8. Johnson MA, Pennock JM, Bydder GM et al. Clinical MR Imaging of the brain in children: normal and neurology disease. *AJR* 1983; 141:1005-1018.

9. Bruce Braffman, Larissa Biianiu, Robert Zimmerman. MR of CNS Neoplasia of the Phakomatoses *Seminars in Roentgenology* 1990; 35(2):198-217.
10. James Barkovich, Sylverter Chuang, David Norman. MR of Neuronal Migration. *AJR* 1988;150:179-187.
11. Robin EO, Sharon B. et al. MR Imaging of Neuronal Migration Disorders. *AJNR* 1988; 9:1101-1106.
12. James B, David N. Anomalies of the corpus callosum: Correlation with further anomalies of the brain. *AJNR* 1988;9:493-501.
13. Barkovich AJ, Chuang S. Unilateral Megalencephaly: Correlation of MR Imaging and Pathologic Characteristics. *AJNR* 1990; 11:523-531.
14. Bran E. Kendall. Disorders of Lysosomes, Peroxisomes, and Mitochondria. *AJNR* 1992; 13:621-653.
15. McArdie CB, Richardson CJ, Nicholas DA, Mirfakhraee M, Hayden CK, Ampara EG. Developmental Features of the neonatal brain: MR Imaging. *Radiology* 1987;162:223-229.
16. Davison AN, Dobbing J. Path MC. Myelination as a vulnerable period in brain development *Br.MedBull* 1966; 22:40-44.
17. Raybaud C. Destructive lesions of the brain. *Neuroradiology* 1983;25:265-291.
18. J. Britton, H. March, B. Kendall. MRI and hydrocephalus in childhood. *Neuroradiology* 1988;30:310-314.

Artículo Original

USO DE GABAPENTINA EN EL DOLOR NEUROPATICO Y CEFALEAS INTRATABLES

Use of Gabapentine in neuropathic pain and untreafable headaches

Dr. Nelson Chinchilla Cálix (1), Dra. Carolina Haylock Loo(1), Dr. Gustavo Izaguirre (1)

Centro de Diagnóstico Neurológico, San Pedro Sula.

RESUMEN

Antecedentes: La gabapentina es un medicamento antiepiléptico usado en el tratamiento de crisis epilépticas parciales de difícil control. Se ha usado recientemente en el tratamiento de dolor neuropático y migraña.

Métodos: Se realizó un estudio abierto de 12 pacientes con diagnóstico de status migrañoso, cefalea diaria crónica y dolor neuropático refractarios, los cuales fueron tratados con gabapentina en un rango de dosis de 600 a 1200 mg al día. Se evaluó los pacientes semanalmente con una escala visual analógica y un cuestionario de efectos secundarios.

Resultados: La mejoría global fue del 75% durante la primera y segunda semana post-tratamiento. En el seguimiento, el 41.6% de los pacientes quedó libre de dolor y el 33% mejoró presentando dolor leve. La gran mayoría de

los pacientes no tuvo efectos secundarios, únicamente dos pacientes presentaron somnolencia y un paciente tuvo aumento del apetito e incremento no significativo de peso.

Conclusiones:

En este estudio abierto se encontró un beneficio significativo del tratamiento con gabapentina en pacientes con migraña, cefalea diaria crónica y dolor neuropático refractarios sin efectos secundarios importantes.

Palabras claves: gabapentina, dolor neuropático, migraña, cefalea diaria crónica.

ABSTRACT

Background:

Gabapentine is an antiepileptic drug treatment for uncontrolled partial seizures. Recently it has been used for the treatment of neuropathic pain and migraine.

Methods: We conducted an open label study in 12 patients with refractory migraine status, daily chronic pain and neuropathic pain treated with gabapentine 600 mg to 1200 mg. The patients were evaluated every week with the analogic visual scale and a side effects questionnaire.

Results:

During the first and second week after treatment there was a global improvement of 75%. A 41.6% of the patients became pain free and 33% had mild pain during the follow-up. The vast majority did not have side effects, with only two patients presenting somnolence and one patient with non significant weight gain and increased appetite.

Conclusions:

In this open trial we found a significant benefit of patients treated with gabapentine whom suffered from refractory migraine, daily chronic headache and neuropathic pain without important side effects.

Key words:

gabapentine, neuropathic pain, migraine, chronic daily headache

La Gabapentina (GBP), fue introducida en febrero de 1994 como un nuevo antiepiléptico para aquellos pacientes mayores de 12 años en quienes no se ha logrado controlar sus crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria.

Es un análogo estructural del GABA que actúa en forma diferente y su mecanismo primario de acción aún no está aclarado. A diferencia del GABA, cruza rápidamente la barrera hematoencefálica y se piensa que interactúa con un receptor que está asociado con una proteína transportadora de aminoácidos del sistema-L.

La GBP se administra en dosis que varían entre 900 a 2400 mg al día divididos en tres tomas.

Recientemente, este fármaco ha sido utilizado en el manejo del dolor de tipo neuropático y migraña, lográndose destacar la mejoría que han experimentado estos pacientes (1-4). Nosotros describimos la experiencia en 12 pacientes afectados por dolores neuropáticos de difícil manejo y cefaleas intratables refractarios a la terapia convencional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio preliminar abierto de tres meses, de los efectos de la GBP a dosis entre 600 y 1200 mg/día en tres tomas, para al manejo del dolor neuropático, cefalea crónica diaria de tipo tensional y status migrañoso.

Participaron 12 pacientes, un varón y 11 mujeres con edades entre 22 y 64 años, todos ellos investigados exhaustivamente para descartar patologías tratables causantes del dolor mediante análisis sanguíneos, TAC craneal, resonancia magnética, etc.

Las evaluaciones clínicas se hicieron una vez por semana, utilizándose la escala visual analógica para evaluar el dolor, además de un cuestionario que incluía valoración de efectos colaterales.

RESULTADOS

El 42% de los pacientes presentaba dolor de tipo neuropático y el 58% cefaleas de difícil control. Los diferentes diagnósticos aparecen en la Cuadro No. 1. Antes del tratamiento el 91.6% de los pacientes experimentaba dolor severo y el 8.3% dolor moderado a pesar de los

múltiples tratamientos farmacológicos a base de analgésicos opiáceos, ansiolíticos, AINES, antidepresivos tricíclicos y algunos anticomiciales.

La tasa global de mejoría fue de 75% en los pacientes entre la primera y segunda semana de haberse iniciado el tratamiento. El 41.6% de los pacientes quedó libre de dolor y el 33% restante con dolor leve que no producía limitaciones en las actividades de la vida diaria.

Por otra parte, 3 pacientes (25%) presentaron dolor moderado, 2 de los cuales inicialmente correspondían a dolor severo y el tercero permaneció sin cambios.

Un 83% necesitó dosis entre 600 y 900 mg/día y solamente el 16.8% requirió 1,200 mg/día. El 75% estuvo libre de efectos colaterales, encontrándose leve somnolencia en dos de los casos (16.6%) y aumento no significativo del apetito y peso corporal en uno de ellos (8.3%).

A criterio de los pacientes el tratamiento fue exitoso y bien tolerado.

CUADRO N°.1

DIAGNÓSTICOS	No. DE CASOS	%
Lesión del plexo, braquial	1	8.3
Síndrome de Parsonage Turner	2	8.3
Radiculopatía lumbar Neuralgia	1	16.6
esencial del trigémino Status	4	8.3
migrañoso Cefalea de tipo	2	33.3
tensional Cefalea mixta	1	16.6
		8.3
TOTAL	12	100.0

DISCUSIÓN

La GBP es un nuevo antiepiléptico análogo del GABA con mecanismo de acción no conocido y que recientemente ha sido utilizado en el manejo del dolor neuropático y cefaleas "intratables", refractarios a la terapia convencional.

La mayoría de los pacientes tenía dolor severo-moderado antes del tratamiento, a pesar de múltiples combinaciones con fármacos convencionales.

Después de iniciado el tratamiento con GBP, la mejoría fue notoria en el 75%, quedando libre de dolor el 41%, incluyendo una paciente con dolor severo asociado a una plexopatía braquial aguda, a quien se le había recomendado re-entrenar la extremidad superior opuesta en vista de persistir el dolor, el cual la incapacitó para escribir y realizar movimientos en general con la extremidad superior derecha durante un año. Sólo obtenía un 20% de mejoría con el tratamiento convencional y consumía ocho tabletas diarias de diferentes analgésicos, incluyendo opiáceos. Actualmente está sin dolor y reincorporada a su trabajo sin limitaciones.

Los casos de cefalea crónica diaria de tipo tensional tenían, al menos, diez años de dolor diario de intensidades moderada a severa, frecuentemente incapacitantes y sin alivio por la terapia convencional, incluyendo antidepresivos tricíclicos. De igual manera, el dolor desapareció desde la primera semana del tratamiento, manteniéndose libre de él hasta la fecha. Llamó la atención la fase eufórica autolimitada que experimentaron algunos en pacientes tras el control espectacular del dolor.

La tolerancia fue muy buena para el 75% de los pacientes y únicamente el 16.6% se quejó de leve somnolencia, que no interfirió con las actividades diarias y un 8.3% refirió aumento del apetito y del peso corporal (1 Kg en tres meses).

CONCLUSIONES

1. La GBP produjo una tasa global de mejoría en el 75% de los pacientes con dolor refractario a la terapia convencional.
2. La GBP podría ser una buena alternativa en el manejo de "dolores intratables", debiéndose realizar estudios doble-ciego

placebo controlados en un futuro.

3. Fue llamativa la respuesta favorable en los casos de cefalea crónica diaria de tipo tensional, por lo que pacientes con este tipo de cefalea podría beneficiarse con este fármaco.
4. La tolerancia fue muy buena en casi todos los pacientes y a criterio de ellos el tratamiento fue exitoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mellick LB , Mellick GA. Successful treatment of the reflex sympathetic dystrophy with gabapentine. *Am J Emerg Med.*1995; 13(1): 96.
2. Mathew NT, Lucker C. Gabapentine as prophylactic treatment of migraine. A open-labeled study. *Neurology* 1996 ;46
3. Beng Alk T et al. Gabapentin for neuropathic pain: case report from Hong Kong. 1996.
4. Mellick GA, Seng ML. *American Journal of Pain Management* 7995;5(1):7-9.

Artículo Especial |

Dr. Salvador Moneada

AVENTURAS EN FARMACOLOGÍA: VEINTE AÑOS DE CASUALIDAD Y DISEÑO

Proyecto Cruciforme, University College London, Londres, Inglaterra

PRINCIPIOS DEL BIOENSAYO

En farmacología, los ensayos biológicos en animales de laboratorio se han venido utilizando, de una u otra forma, desde los comienzos del siglo XIX. Sin embargo, el empleo de órganos aislados con estos fines se inició posteriormente. En 1869, Reimann observó que si separaba el útero del cuerpo y lo mantenía en una cámara a temperatura corporal, dicho órgano experimentaba movimientos peristálticos rítmicos y sobrevivía por un período razonablemente largo (1). A partir de entonces se desarrolló rápidamente el empleo de tejidos y órganos con distintos propósitos, incluyendo la detección cuantitativa de catecolaminas en solución, empleando músculo intestinal, tejido vascular o membrana nictitante y el ensayo de 5-hidroxitriptamina, en útero de rata. En la mayoría de los casos, el órgano aislado se hallaba inmerso en una solución fisiológica que se renovaba a intervalos frecuentes.

Nosotros en cambio utilizamos un tipo de bioensayo conocido como bioensayo de superfusión, en el que el tejido no está inmerso sino que la solución fisiológica fluye sobre su superficie. La historia de esta técnica es bastante reciente, pues comenzó en 1953 con la publicación de John Gaddum "La técnica de superfusión" (2). Este sistema, según John

Gaddum tiene la ventaja de una mayor sensibilidad, ya que los materiales investigados pueden aplicarse sin dilución sobre el tejido, lo que resulta particularmente adecuado para sustancias de acción lenta. Una importante adición a la técnica del ensayo en superfusión fue hecha unos años más tarde por John Vane. Esta consistió en la superfusión en serie de tejidos de bioensayo a modo de cascada (3). Obviamente, en un sistema fluyente de estas características, no sólo se puede emplear soluciones fisiológicas sino también sangre de animales, como circulación extracorpórea. Cada tejido de bioensayo responde de una manera característica y reproducible a una sustancia vasoactiva dada; la superfusión de una determinada combinación de tejidos proporciona una forma de reconocimiento específico y una medida cuantitativa de las sustancias vasoactivas cuyo perfil de actividad biológica ha sido determinado previamente (fig. 1). Además, y probablemente de mayor trascendencia, es que esta técnica proporciona la base para el descubrimiento de sustancias no identificadas, a las cuales los tejidos de bioensayo responden, a su vez, de una manera inesperada. Esta técnica versátil ha sido el centro de gran parte de nuestro trabajo en los últimos 20 años y nos ha permitido a mis colegas y a mi realizar las contribuciones que describiré a continuación.

...Voy a referirme a mi trabajo científico de los últimos 20 años. Pero no a mi trabajo en general, sino a las situaciones en las que puedo discernir el proceso de descubrimiento. Son estos pocos momentos misteriosos que se resuelven en esa incomparable sensación de maravilla que es el descubrimiento científico, los que alcanzan para abastecer de esperanza la duda existencial que nos domina.

Voy, además, a referirme a la ciencia experimental llevada a cabo no como consecuencia de inmensa tecnología, que es el signo de nuestra época, sino como resultado del uso de la curiosidad y del ingenio aplicados a la más sencilla de todas las técnicas de la biología experimental: el ensayo biológico.

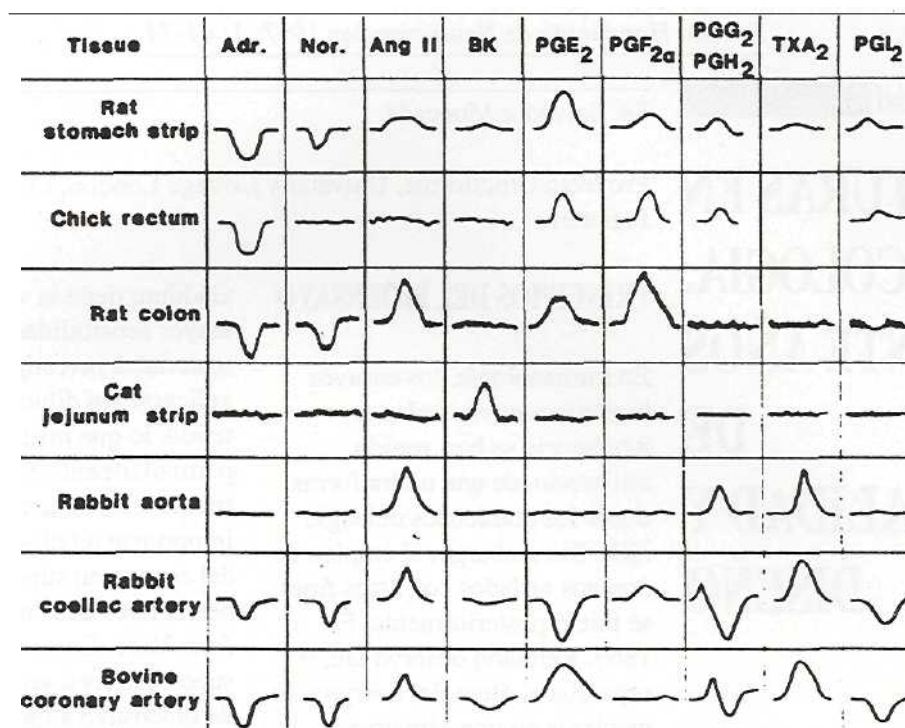


FIG. 1.—Perfiles de bioensayo de diversas sustancias vasoactivas. Los agonistas contraen, relajan o carecen de efecto en los tejidos utilizados para el bioensayo: Adr = Adrenalina; Nor = Noradrenalina; Ang II = Angiotensina II; BK = Bradiquinina, PGE₂ = Prostaglandina E₂; PGF_{2α} = Prostaglandina F_{2α}; PGG₂ y PGH₂ = Endoperóxidos de prostaglandina; TXA₂ = Tromboxano A₂; PGL₂ = Prostaciclina

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ASPIRINA Y FÁRMACOS RELACIONADOS

En 1971 tuve el privilegio de incorporarme al grupo dirigido por John Vane en el Departamento de Farmacología del Real Colegio de Cirujanos. Durante los meses previos, este grupo había desarrollado ciertas ideas que sugerían que los fármacos del tipo de la aspirina podrían estar inhibiendo la síntesis de prostaglandinas (4). Por esas fechas se estaba investigando las acciones biológicas de las únicas prostaglandinas conocidas PGE[^]PGF[^]PGE[^]FGE[^]y aunque se sabía que el precursor metabólico era el ácido araquidónico, los detalles de la

ruta bioquímica no estaban completamente dilucidados (5).

La primera tarea que se me asignó fue investigar si las acciones inducidas por el ácido araquidónico en una serie de tejidos de bioensayo podían inhibirse por aspirina. Esto lo demostré rápidamente. Mis resultados estaban, además, de acuerdo con otros obtenidos en homogeneizados de pulmón de cobayo que demostraban inhibición de la formación de prostaglandinas por tres fármacos de tipo de la aspirina: la propia aspirina, indometacina y salicilato de sodio (6). Al cabo de unas pocas semanas,

Estos hallazgos sentaron las bases de mis siguientes dos años y medio de trabajo, investigando el papel que juegan las

prostaglandinas en los procesos de inflamación y dolor. Asimismo estudié la hipótesis que postulaba que las prostaglandinas podrían estar implicadas en la modulación de la neurotransmisión simpática. Los frutos de mi trabajo de este período se plasmaron en diversos artículos (9, 10) y revisiones (11), así como en mi Tesis Doctoral (12). Básicamente éstos demostraron que, tanto en inflamación como en dolor las prostaglandinas no actúan como mediadores de ninguno de los signos o síntomas sino como moduladores, proporcionando un sistema de amplificación el que es reducido por fármacos del tipo de la aspirina. Estos hallazgos, así como la hipótesis general, fueron confirmados por diversos laboratorios de todo el

mundo. Más aún, estos fármacos acabaron siendo las herramientas farmacológicas y bioquímicas más importantes para investigar el papel de las

prostaglandinas en el organismo. El descubrimiento del mecanismo de acción de los fármacos del tipo de la aspirina condujo a su empleo en situaciones nuevas tales como la

prevención del parto prematuro, la estimulación del cierre del ductus arteriosus persistente y el tratamiento del síndrome de Bartter(13).

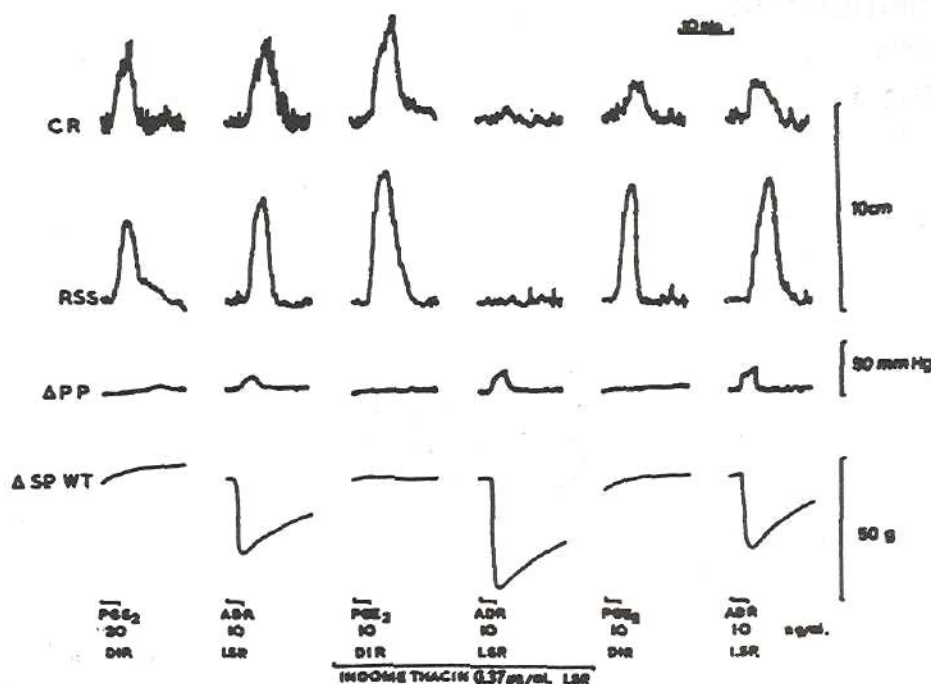


FIG. 2.—La indometacina previene la liberación de prostaglandinas inducida por Adrenalina en el bazo perfundido de perro. Una muestra del efluente esplénico fue utilizada para perfundir los tejidos de bioensayo (CR = recto de pollo; RSS = Tiras de estómago de rata). Los cambios en la presión de perfusión y peso (SP.WT) también se controlaron. Indometacina (0.37 u.g/ml) se añadió al efluente esplénico excepto cuando fue reinfundido en el bazo (LSP). Prostaglandina PGE₂ (20 ng/ml) produjo contracción de los tejidos de bioensayo. La infusión de indometacina en el bazo abolió la liberación de prostaglandinas. Este efecto desapareció aproximadamente a los 70 min. de terminar la infusión de indometacina. Estos datos pertenecen a la referencia 7.

Uno de los objetivos principales en los últimos 20 años ha sido encontrar fármacos desprovistos en los efectos colaterales de estos compuestos, buscando sustancias que pudiesen inhibir la generación de prostaglandinas en el lugar de la inflamación, pero sin afectar a la enzima generadora de prostaglandinas (ciclo-oxigenasa) en la mucosa del estómago. Recientemente esta búsqueda ha sido asistida por el descubrimiento de dos tipos de ciclooxigenasa, una de tipo constitutivo y otra isoforma

inducible. La primera, cuya estructura tridimensional ha sido descrita recientemente (14), se encuentra presente en el endotelio vascular, mucosa gástrica y otros tejidos y es responsable de la formación de metabolitos del ácido araquidónico que llevan a cabo funciones fisiológicas. La segunda, se ha demostrado recientemente que es inducida en células migratorias, y en otros tipos celulares, por estímulos inflamatorios y por citoquinas (15). Este hallazgo ha

sugerido una atractiva hipótesis: las acciones anti-inflamatorias de los fármacos del tipo de la aspirina se deben a la inhibición de la enzima inducible, mientras que los efectos indeseables (tales como la irritación del revestimiento del estómago) tienen su origen en la inhibición de la isoforma constitutiva (15). El diseño de un inhibidor de la ciclo-oxigenasa inducible permitirá confirmar esta hipótesis y posiblemente proporcionará una mejor aproximación terapéutica al

problema de la inflamación. Por consiguiente, a pesar del progreso en esta área, la búsqueda de una nueva y mejor aspirina aún continúa.

LA ACCIÓN ANTI-TROMBÓTICA DE LA ASPIRINA Y FÁRMACOS RELACIONADOS

Quedaba todavía un rompecabezas por resolver: la aspirina inhibe la agregación plaquetaria, aumenta el tiempo de sangría y se ha sabido durante mucho tiempo que posee acción antitrombótica (16). El misterio consistía en que ninguna de las prostaglandinas conocidas hasta entonces inducía la agregación plaquetaria. Importantes pistas para la explicación de este fenómeno surgieron de la combinación de hallazgos previos y de nuevos avances en el conocimiento de la vía metabólica del ácido araquidónico. En 1969, Priscilla Piper y John Vane describieron la liberación de una sustancia capaz de contraer la aorta del conejo (rabbit aorta contracting substances, RCS), cuya síntesis se inhibía con los fármacos del tipo de la aspirina (17). Se sabía, además, que microsomas obtenidos de plaquetas producían un potente agregante de las plaquetas humanas (18) y, en 1974, se demostró que

intermediarios inestables del metabolismo del ácido araquidónico, los endoperóxidos de las prostaglandinas, PGG₂, y PGH₂ eran a la vez agregantes plaquetarios y contraían el tejido vascular (19, 20). Todo ello condujo inicialmente a la creencia de que los endoperóxidos eran responsables de la actividad RCS descrita por Piper y Vane y proporcionó, por vez primera, una explicación para las acciones plaquetarias de la aspirina. Sin embargo, las vidas medias de RCS (<2 min.) y de los endoperóxidos (aprox. 5 min.) eran diferentes y la cantidad de endoperóxidos liberados por el pulmón o por las plaquetas agregadas no era suficiente para explicar la actividad contráctil observada en la aorta de conejo. De ahí que Bengt Samuelsson con sus colegas, se propusieron buscar otra sustancia responsable de la actividad RCS. En 1975, ellos demostraron que las plaquetas incubadas con ácido araquidónico o con PGG₂ producían un compuesto activo muy inestable (vida media de 30 segundos), posteriormente identificado como tromboxano A² (TXA₂). Este era capaz de contraer en forma potente tiras de aorta e inducir la agregación plaquetaria (21), lo que permitió concluir que el componente principal del RCS formado en plaquetas y pulmón de cobayo es el TXA₂.

El hallazgo de la conversión de endoperóxidos de prostaglandina

en TXA₂ sugirió la existencia de una vía enzimática responsable de esta transformación. Esta fue la base del proyecto que iniciamos el verano de 1975 con muestras de endoperóxidos obtenidas del Instituto Karolinska en Estocolmo. Nuevamente utilizando como bioensayo la superfusión en cascada, identificamos una enzima en la fracción microsomal de la plaqueta que denominamos TX sintasa (22). El criterio que utilizamos en el bioensayo en cascada fue la transformación de la PGG₂, sustancia con características RCS, en otra sustancia con las mismas propiedades pero de mayor potencia y menos estabilidad (fig. 3). Fue difícil llevar a cabo estos experimentos, ya que a 37 grados C o aún a temperatura ambiente, el TXA₂ era extremadamente inestable y su actividad biológica desaparecía antes de ser transferido al bioensayo en cascada. Tras muchos esfuerzos, Stuart Bunting, un estudiante en ese tiempo, y yo diseñamos un sistema para incubar la enzima con el endoperóxido a 0 °C. Esto retardó la conversión a TXA₂ y aumentó su estabilidad, resolviendo el problema. En forma concomitante empleamos la agregación de plaquetas como sistema de bioensayo y demostramos la acción potente del TXA₂ comparada con los endoperóxidos de plaquetas (fig. 4). Posteriormente, encontramos

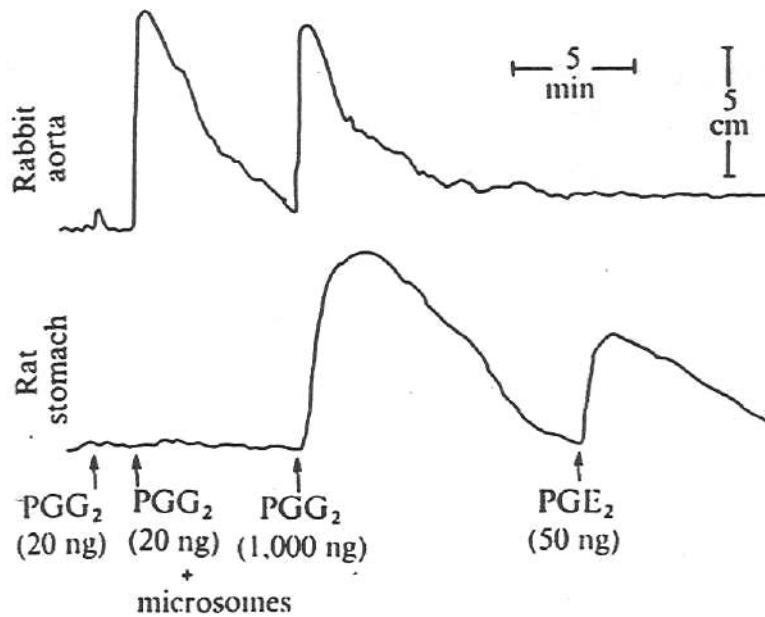


FIG. 3.—Bioensayo diferencial de sustancias que contraen la aorta de conejo: Endoperoxido de prostaglandina (PGG_2 200 ng) se añadió a 500 μl de Tris-buffer at 0°C y una muestra de 50 μl (equivalente a 20 ng) fue ensayada en los tejidos. Inmediatamente después se añadieron microsomas de plaquetas de caballo a la solución de PGG_2 , 50 μl de esta solución se ensayaron en los tejidos dos minutos más tarde. La figura muestra también la respuesta de los tejidos a 1000 ng de PGG_2 y 50 ng de PGE_2 . Figura tomada de la referencia 22:

un inhibidor de esta enzima, el imidazol (23), que ayudó a la identificación de la TX sintasa, y además sugirió una nueva posibilidad terapéutica ya que, teóricamente, los inhibidores de esta enzima estarían dotados de los mismos efectos antiplaquetarios que la aspirina (13)

Todo este trabajo esclareció la ruta plaquetaria de biotransformación del ácido araquidónico hacia los endoperoxidos por medio de la enzima ciclo-oxigenasa, y su ulterior conversión en TXA_2 mediante la TX sintasa. Se trataba de una vía metabólica única ya que, en la mayoría de los tejidos estudiados, los endoperoxidos se transforman en prostaglandinas estables mediante reacciones catalizadas por isomerasas y reductasas.

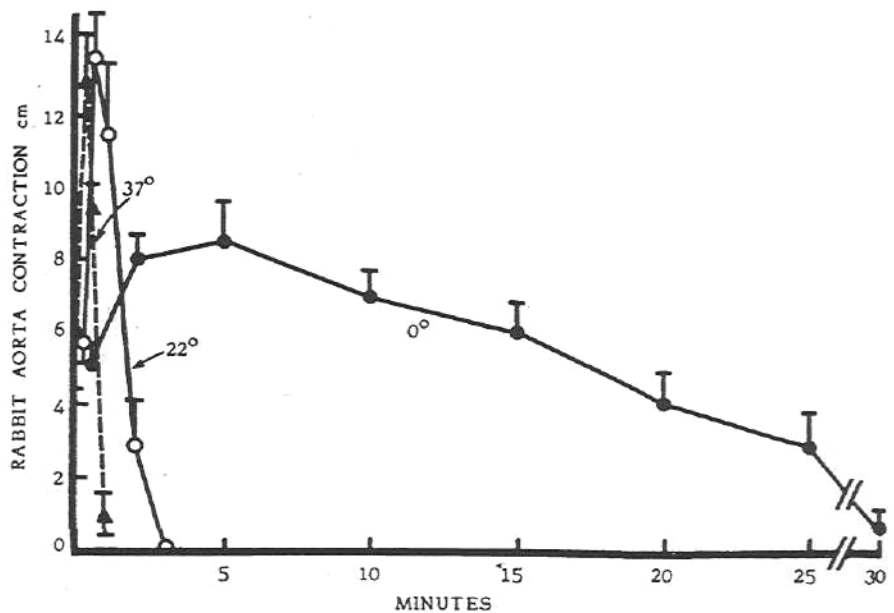


FIG. 4.—Curso temporal y dependencia de temperatura de tromboxano sintetasa. Prostaglandina G_2 (500 ng) fue añadida a 1 ml de Tris-buffer conteniendo microsomas de plaquetas e incubada a 0°C , 22°C o 37°C antes de ensayar 50 μl . Datos tomados de la referencia 22.

DESCRUBRIMIENTO DE LA PROSTACICLINA Y ALGUNAS DE SUS CONSECUENCIAS

Durante la realización de este proyecto también decidimos investigar cuál era la distribución de la TX sintasa en el organismo. Para ello preparamos fracciones microsomaes a partir de diferentes tejidos y los incubamos con endoperóxidos con el fin de estudiar la formación de TXA[^]. Yo tenía particular interés en la pared

vascular, ya que había pensado que el TXA₂ en caso de que fuese generado en los vasos podría actuar en sinergismo con aquel producido por las plaquetas. Si esto era correcto, nos ayudaría a entender el proceso de formación del tapón hemostático y, especialmente, la vasoconstricción inmediata que se produce tras cortar un pequeño vaso. Por otra parte, yo sabía que las plaquetas y el tejido vascular comparten algunas propiedades antigénicas (24), lo que sugería que ambas estructuras debían poseer ciertas proteínas en común.

Encontramos que varios tejidos, incluyendo el pulmón y el bazo, tenían la capacidad de generar TXA₂, mientras que otros únicamente sintetizaban prostaglandinas a partir de endoperóxidos (25). Sin embargo, un hallazgo inesperado fue que la fracción microsomal de la pared vascular consumía la actividad RCS de los endoperóxidos, sin generar TXA₂, u otra prostaglandina que pudiésemos reconocer (fig. 5). Se trataba de un proceso enzimático, ya que se prevenía tras

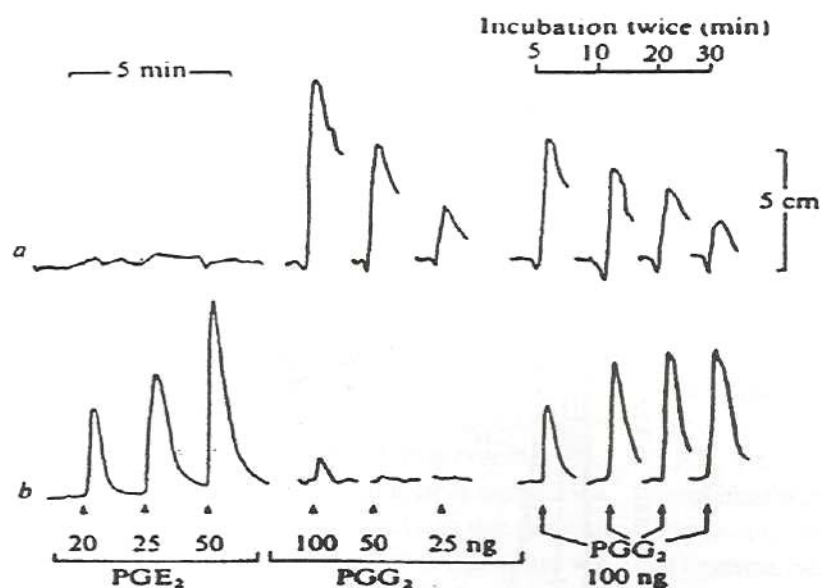


FIG. 5—Bioensayo utilizando tiras aórticas de conejo (a) y colon de rata (b). Prostaglandina PGE₂ contrae el colon de rata, mientras que PGG₂ (0.5 ug) fue incubada en 0,5 ml de Tris buffer a 22° C, y alícuotas de 100 µl fueron ensayadas en los tejidos, a 5, 10, 20 y 30 min. La desaparición espontánea de PGG₂ (expresada como disminución en la contracción de la aorta de conejo) se vio asociada con la aparición de actividad de tipo PGE (expresada por el aumento de la contracción del colon de rata). Figura tomada de la referencia 27.

hervir la preparación microsomal (fig. 6). Más aún, el fenómeno observado no podía explicarse en términos de una ulterior conversión de alguna prostaglandina en un producto inactivo, ya que la PGE₂ o PGF_{2a}

incubadas con fracción microsomal de aorta no perdían su actividad biológica. El producto formado, al que denominamos prostaglandina X (PGX), parecía tener cierta actividad vascular, puesto que relajaba tiras de arteria celíaca y mesentérica de

conejo. Por esa época, habíamos descubierto que estos dos tejidos respondían a endoperóxidos de manera bifásica, esto es, con una contracción seguida de una relajación de larga duración (26).

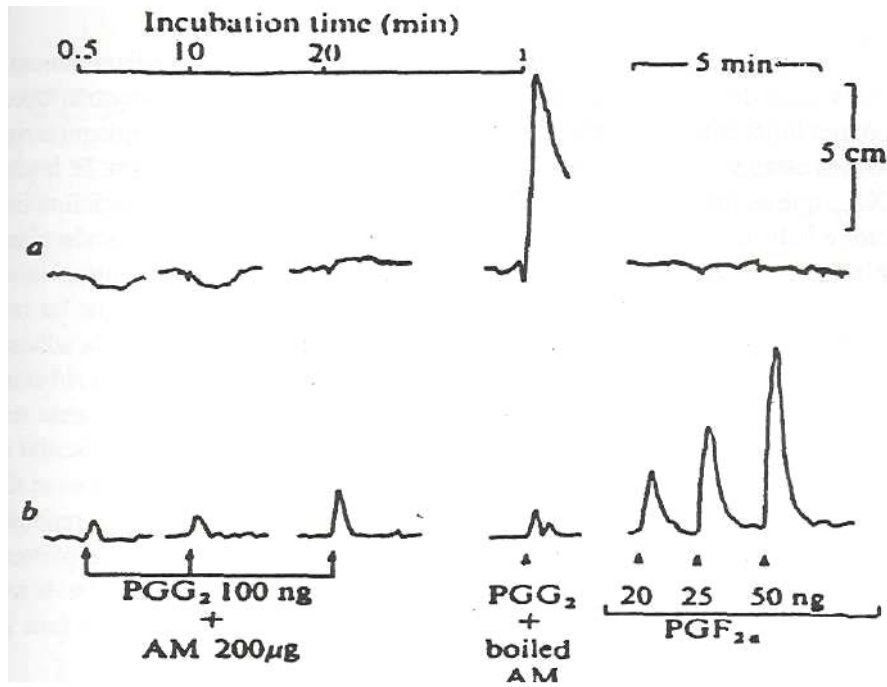


FIG. 6.—Efecto de microsomas aórticos (AM), sobre PGG₂. PGG₂ (0.5 ug) fue incubada con AM (1 mg) en 0.5 ml de Tris buffer a 22° C y la actividad de alícuotas de 100 p.l fue explorada, a 0, 5, 10 y 20 min. a) Representa tiras de aorta de conejo; b) Representa colon de rata. En presencia de AM la actividad contráctil de PGG₂ en tiras de aorta de conejo desaparece en 0.5 minutos, sin que se detecte la formación de PGE o PGF, aun cuando la incubación se haga durante 20 min. Microsomas (200 ug) hervidos e incubados con PGG₂ (100 ng) en Tris-buffer a 22° C durante 1 min.. no afectan la actividad de PGG₂ en aorta de conejo. El efecto selectivo de PGF_{2α} es también mostrado en el colon de rata. Figura tomada de la referencia 27.

Durante las semanas siguientes elaboramos varias hipótesis sobre la naturaleza de esta substancia, incluyendo la posibilidad de que se tratara del ácido 12-hidroxi-5,8,10heptadecatrienoico (HHT), un producto inactivo de la degradación de endoperóxidos que genera malondialdehído al descomponerse. Esta, como todas las otras hipótesis resultaron incorrectas. Sin embargo, en diciembre de 1975 hicimos un descubrimiento importante al encontrar que PGX era un inhibidor muy potente de la agregación plaquetaria (27, fig. 7).

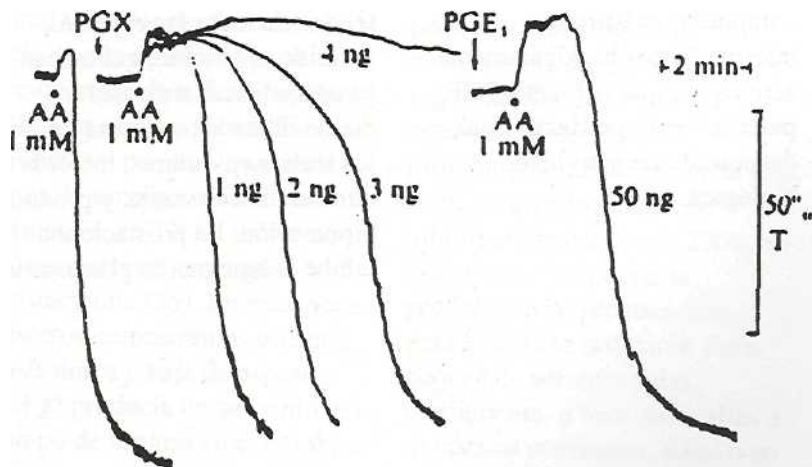


FIG. 7.—Comparación de la potencia anti-agregante de PGX y PGE₁: La figura muestra los cambios en la transmisión de luz a través de plasma humano rico en plaquetas en un agregómetro. La PGX fue obtenida por incubación de 100 ng de PGG₁ con 500 (Jg de microsomas aórticos en 100 ul de Tris-buffer durante 2 min a 22° C y después conservados en hielo. PGX (1-4 ng) y PGE₁ (50 ng) cada una en 10 ul, se añadieron a plasma humano rico en plaquetas 1 min, antes de ácido araquidónico (AA, 1 mM). En el experimento se muestra que PGX fue al menos 25 veces más potente que PGE₁, como anti-agregante. Figura tomada de la referencia 27.

Stuart Bunting y yo ensayamos PGX en la agregación de plaquetas con una hipótesis simple; habíamos estado buscando TXA₂, que es un vasoconstrictor e inductor de la agregación plaquetaria. En esa búsqueda nos habíamos tropezado con una sustancia vasodilatadora. Podría este compuesto -pensé-, además, inhibir la agregación plaquetaria y poseer, así propiedades biológicas opuestas a las del TXA₂ ? Efectivamente así fue!

La identificación de la estructura de la PGX fue otra fascinante historia de detectives. En un Congreso en Vale, Colorado, a principios de 1976, asistimos a una charla de Cecil Pace-Asciak en la que éste describía la formación de un compuesto a partir de ácido araquidónico o de endoperóxidos de PG, la 6-ceto-PGF₁ en estómago de rata (28). El desconocía por completo la actividad biológica de esta vía. Al concluir la charla, John Vane y yo nos preguntamos si en la formación de este compuesto existirían intermediarios biológicamente activos, ya que la 6-ceto-PGF_{1a} parecía ser un producto final, desposeído de actividad biológica.

Llamamos por teléfono a Inglaterra y pedimos a Richard Gryglewski que incubara microsomas de estómago con endoperóxidos con el fin de demostrar si se generaba alguna actividad antiplaquetaria, como sucede cuando se utiliza la fracción microsomal de vasos sanguíneos. Pocos días después teníamos la respuesta: el experimento había funcionado y sabíamos entonces que la PGX era casi con seguridad un producto intermediario de la transformación de endoperóxidos en 6-ceto-PGF_{1a}. La dilucidación de su estructura se llevó a cabo mediante una colaboración entre biólogos de Wellcome y un grupo de químicos de la compañía Upjohn de Kalamazoo (EE.UU.). La estructura de la PGX y su nuevo nombre, prostaciclina, fueron hechos públicos en un congreso que tuvo lugar en Santa Mónica, California, el 3 de diciembre de 1976(29).

Posteriormente, se demostró que tejidos de todas las especies, incluido el hombre, generaban prostaciclina. Esta posee un efecto dilatador en la mayoría de los lechos vasculares, incluida la circulación coronaria, y produce hipotensión. La prostaciclina inhibe la agregación plaquetaria

mediante un aumento de las concentraciones intraplaquetarias de AMP cíclico. El hecho de que la prostaciclina inhiba la agregación plaquetaria a concentraciones mucho más bajas que las requeridas para inhibir la adhesión, hace pensar que esta sustancia permite que las plaquetas se adhieran al tejido vascular con el cual interaccionan realizando así su papel de reparación vascular, a la vez de prevenir o limitar la formación de trombos (para revisión véase 13).

De esta manera los endoperóxidos son metabolizados en las plaquetas al agente pro-agregante y vasoconstrictor TXA₂ pero en la pared vascular son convertidos al factor vasodilatador, antiplaquetario, prostaciclina (fig. 8). Esto acoplado al descubrimiento posterior que enfermedades o condiciones médicas que favorecen el desarrollo de trombosis están asociadas a un aumento de TXA² y a una reducción de prostaciclina, ha llevado a nuevas ideas para el control de las condiciones trombóticas (para revisión ver 29).

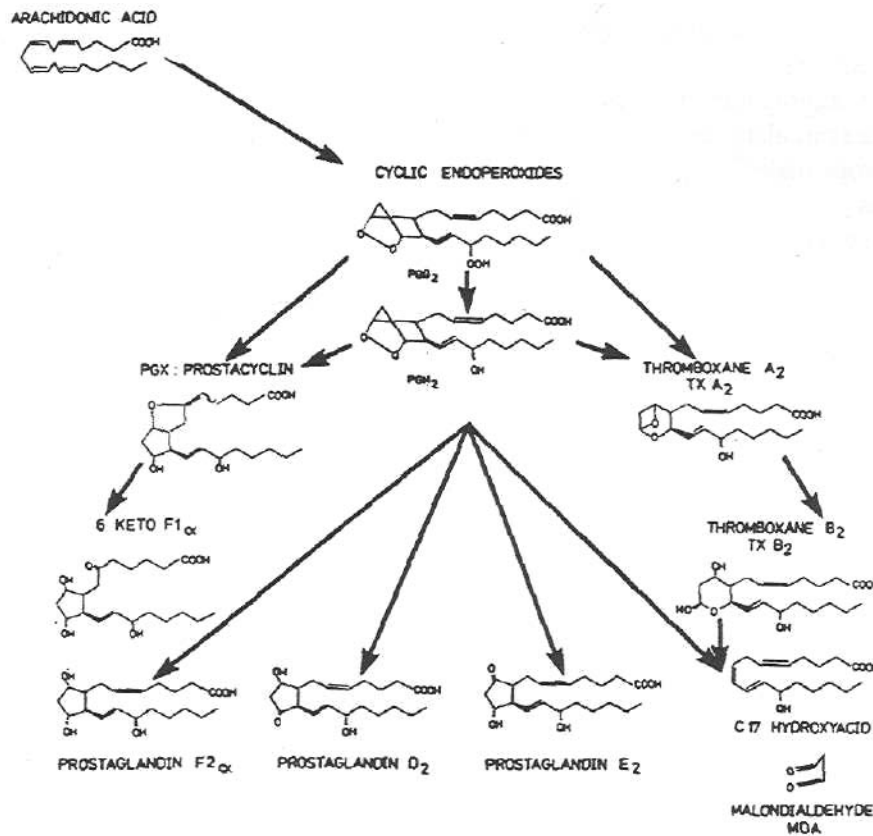


FIG. 8.—Metabolismo del ácido araquidónico por la vía ciclo-oxigenasa.

La aspirina inhibe a la ciclo-oxigenasa de plaquetas en dosis mucho más bajas que las necesarias para producir un efecto analgésico y anti-inflamatorio (30). Este efecto de la aspirina en las plaquetas es de larga duración, debido a que la aspirina, y no los fármacos relacionados, es capaz de acéilar el grupo hidroxilo de la única serina, en posición 530, de la cadena polipeptídica de la ciclo-oxigenasa, ocasionando su inhibición irreversible (31,32). Las plaquetas son incapaces de sintetizar proteínas (33) y no pueden reemplazar la ciclo-oxigenasa, por lo tanto la inhibición sólo puede ser superada cuando nuevas plaquetas entran en la circulación, a partir de megacariocitos cuya ciclo-oxigenasa no ha sido inhibida.

Por otra parte, experimentos realizados *in vitro* demostraron que la ciclo-oxigenasa de la pared vascular es menos sensible que la de las plaquetas a la acción inhibitoria de la aspirina (34). Por otra parte, estudios en animales mostraron que dosis bajas de aspirina reducen la formación de TXA₂, en forma más importante que la de prostaciclina (35). En esa época nosotros demostramos que una dosis única y baja de aspirina (0.3 g) producía un aumento del tiempo de sangría en el hombre, mientras que dosis altas (3.9 g) carecían de efecto (36). Además la aspirina administrada oralmente sufre una hidrólisis pre-sistémica, por lo tanto, las plaquetas que pasan por el intestino están expuestas a una mayor concentración de aspirina que en la circulación periférica

(37). Por consiguiente, la aspirina posee cualidades únicas de acción prolongada en muy pequeñas cantidades que no poseen otras drogas anti-inflamatorias de origen no-esteroide. Estos datos promovieron la búsqueda de una dosis de aspirina capaz de inhibir la formación de TXA₂ en el hombre, sin afectar la producción de prostaciclina, para lo cual se utilizaron dosis pequeñas, administradas diariamente, o bien dosis altas a intervalos semanales, solas o en combinación con otros agentes antitrombóticos (38). Análisis recientes demuestran que el tratamiento a largo plazo con una dosis baja de aspirina (75 a 325 mg) tiene claros efectos beneficiosos para pacientes con aterosclerosis establecida (39, 40).

La prostaciclina y sus derivados estables (tales como carbaciclina o iloprost) pueden ser beneficiosos en un gran número de enfermedades circulatorias, debido a sus propiedades vasodilatadoras y antiagregantes, como también por sus acciones citoprotectoras y antiproliferativas. La prostaciclina también protege la cuenta plaquetaria cuando se utiliza en sistemas de circulación extracorpórea en animales o en el hombre. Se ha empleado en hemodiálisis, circunvalación cardiopulmonar y hemoperfusión con carbón activado (41). Tanto la prostaciclina como el iloprost han demostrado efectos beneficiosos en pacientes con enfermedad vascular periférica, con mejoras significativas en lo que se refiere a alivio del dolor, curación de úlceras y tasa de amputación (42). Se ha reportado efectos similares en el tratamiento de úlceras y flujo vascular periférico en sujetos con síndrome de Raynaud, donde los efectos beneficiosos persisten largo tiempo tras el término de la infusión. Esto último ha sido atribuido a un efecto citoprotector cuya naturaleza continúa sin ser esclarecida (43).

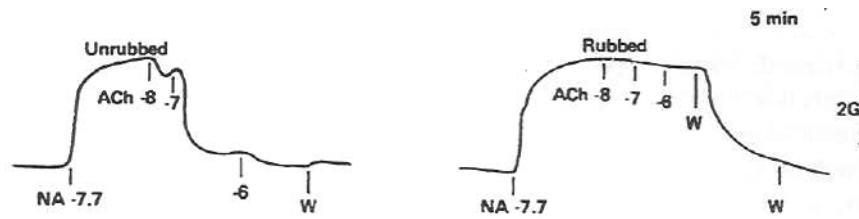
Es posible que la prostaciclina pueda ser útil en el tratamiento del accidente cerebrovascular. Se necesita, sin embargo, un mayor número de ensayos

clínicos para establecer definitivamente su eficacia (44). Es posible que los futuros análogos de la prostaciclina con actividad selectiva antiplaquetaria, puedan ser eficaces en el tratamiento de la enfermedad coronaria inestable, ya sean solos o en combinación con otras terapias (45). Los datos clínicos son limitados en lo que concierne a los efectos beneficiosos de la prostaciclina o sus análogos en la hemodinámica de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (46).

En los últimos años, la prostaciclina se ha convertido en la prostaglandina más empleada como vasodilatador pulmonar (47). Uno de los principales usos es el mantenimiento de la luz del ductus en los casos de circulación sistémica o pulmonar dependientes de esta estructura. La prostaciclina causa respuestas hemodinámicas y sintomáticas positivas en pacientes con hipertensión pulmonar primaria severa y con síndrome de estrés respiratorio. Asimismo, prolonga el tiempo de supervivencia de aquellos pacientes con hipertensión pulmonar en espera de un trasplante cardiopulmonar. Aunque la prostaciclina no es un vasodilatador selectivo de los vasos pulmonares, tiene la ventaja de poseer pocos efectos colaterales (véase 47)

DEL FACTOR RELAJANTE DE ORIGEN ENDOTELIAL (EDRF) AL ÓXIDO NÍTRICO: EL SISTEMA VASCULAR

En 1980, mientras le dábamos los toques finales a nuestro descubrimiento de la prostaciclina, Furchgott y Zawadzki publicaron un artículo en el que demostraban que el endotelio vascular era necesario para la acción vasorelajante de ciertos vasodilatadores (48, fig. 9). Ellos denominaron a este fenómeno relajación vascular dependiente del endotelio, y además demostraron que dicha relajación dependía de la liberación de una substancia inestable, conocida posteriormente como factor relajante derivado del endotelio (endothelium-derived relaxing factor EDRF). La existencia de este fenómeno fue confirmada posteriormente por diversos grupos, esclareciéndose algunos de los aspectos de la acción de este misterioso compuesto (véase 49-52) Se encontró que el EDRF produce relajación vascular por activación de la enzima soluble guanilato ciclasa en las células del músculo liso vascular (53). Dos compuestos que inhiben dicha enzima, azul de metileno y hemoglobina, también inhiben los efectos del EDRF (54), el que mostraba una extraordinaria inestabilidad, con una vida media de 3-5 segundos (55, 56).



NA = noradrenaline

W = washout

Dotes ACh Expresssd as log of cumulative molar concentrations.

Furchgott et al (1981). In 'Vasodilation', p 49-66, Raven Press. New York.

FIG. 9.—Pérdida de la respuesta relajante a ia acetilcolina (ACh), en anillos aórticos de conejo desprovistos de endotelio. Los registros se hicieron en el mismo cilindro aórtico antes y 30 min. después de eliminar el endotelio. El tejido fue precontraído con noradrenalina (NA). W = lavado. Las concentraciones están expresadas como logaritmo de la concentración molar. Figura tomada de la referencia 48.

En la década del 70 habíamos adquirido gran experiencia en las técnicas de bioensayo de sustancias inestables, como la prostaciclina y el TXA₂. Fue esta experiencia la que nos permitió trabajar con rapidez una vez que decidimos incorporarnos a este campo de investigación en el verano de 1985. Para la realización de este proyecto formé equipo con

Richard Gryglewski, que nos visitaba con motivo de su año sabático y con Richard Palmer.

Decidimos desarrollar un bioensayo que fuera capaz de generar cantidades considerables de EDRF con el fin de poder llevar a cabo estudios farmacológicos detallados y, con suerte, esclarecer su estructura. En vez de utilizar anillos vasculares en baño de órganos,

como hacían otros investigadores, nosotros recurrimos una vez más al bioensayo en cascada como sistema detector, empleando células endoteliales cultivadas sobre microtransportadores como sistema generador (fig. 10). Los experimentos iniciales, confirmaron la posibilidad de llevar a cabo un bioensayo simultáneo de prostaciclina y

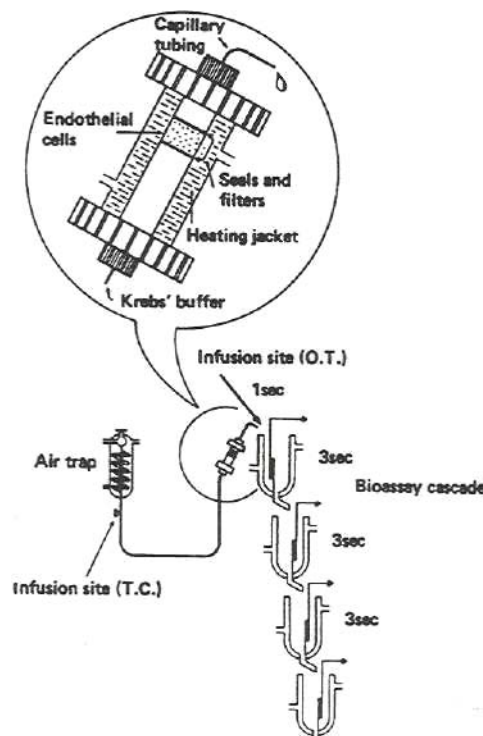


FIG. 10.—Representación esquemática de la cascada de bioensayo y de la columna con las células endoteliales. Los tejidos utilizados fueron tiras espirales de arteria coronaria bovina, celiaca o mesentérica de conejo, y aorta torácica de conejo. El retraso entre cada tejido en la cascada fue de 3 segundos. Figura tomada de la referencia 57.

EDRF (57). Con posterioridad adoptamos una cascada consistente en tres tiras de aorta de conejo desprovistas de endotelio, ya que éste es un tejido carente de respuesta a la prostaciclina, pero se relaja muy eficientemente con EDRF. Estos estudios demostraron que el EDRF se generaba en gran cantidad dependiendo del número de células endoteliales en los microtransportadores. Además, constatamos que al menos parte de la inestabilidad del EDRF en la cascada se debía a su interacción con aniones superóxido (O_2^-), ya que el tratamiento con superóxido dismutasa (SOD) incrementaba su vida media (58).

Estaban ya descritos compuestos capaces de inhibir el EDRF; éstos incluían antioxidantes y reactivos con grupos sulfhidrilo, así como inhibidores de fosfolipasa, lipo-oxigenasa de ácido araquidónico y de enzimas dependientes del citocromo P-450. La acción de cada uno de los compuestos había dado origen a una hipótesis diferente sobre la naturaleza del EDRF (55, 59-61). Yo estaba incómodo al observar inhibidores con estructuras y con mecanismos de acción tan diversos. Esto me hizo pensar que debía existir un mecanismo de acción común para todos ellos; sin embargo, dicho mecanismo no resultaba de modo alguno obvio. Investigamos las acciones que éstos ejercían sobre la liberación de EDRF por las células endoteliales, y encontramos que las curvas de inhibición resultaban erráticas. Pensé que esto podría deberse a una interferencia del O_2 y sugerí que determinásemos las curvas de inhibición en presencia de SOD. Para nuestra sorpresa, en estas condiciones todos los

inhibidores perdieron su actividad. El misterio estaba resuelto: el mecanismo común de acción de estos compuestos está basado en sus propiedades redox, por las que son capaces de generar O_2 , que a su vez destruye el EDRF (62). Con el fin de apoyar nuestra hipótesis, probamos otra sustancia capaz de interactuar con O_2 como es el citocromo c, el cual se comportó como la SOD. Además, decidimos investigar si un generador de O_2 aún no conocido previamente como inhibidor de EDRF, podría actuar como tal. Este compuesto -el pirogalol- se comportó como habíamos predicho y sus acciones fueron antagonizadas no sólo por SOD sino también por citocromo c (62). Estos resultados representaron un avance importante en la comprensión de las propiedades del EDRF, pues clarificaron no sólo el mecanismo por el cual estos compuestos actúan como inhibidores de la acción de esta sustancia, sino también sus diferencias con la hemoglobina, que se comporta como inhibidor atrapando EDRF directamente (63).

Estos fueron los resultados que presenté en una reunión sobre Mecanismos de Vasodilatación que tuvo lugar en Rochester, Minnesota, en 1986. Allí tuve la oportunidad de escuchar la nueva hipótesis presentada por Bob Furchgot e independientemente por Lou Ignarro, proponiendo que EDRF podría ser el óxido nítrico (NO) o una molécula relacionada (64, 65). Para muchos de los presentes, esto sonaba como una herejía, pero yo pensé que se trataba de una posibilidad muy atractiva que merecía ser investigada.

Decidimos investigar si el EDRF era realmente NO y, si éste era el caso, averiguar si el NO satisfacía los criterios establecidos en los años 30 por Henry Dale para la identificación de un mediador biológico. Decidimos abordar el problema de dos maneras: primero estudiando la farmacología comparativa del auténtico gas NO y el EDRF y, en segundo lugar, intentando desarrollar una forma de medir la liberación de NO por las células endoteliales vasculares. En vez de emplear nitrito acidificado (NO⁺) que da origen a la formación de NO de manera impredecible y difícil de cuantificar, Richard Palmer y yo decidimos emplear NO gas, obtenido comercialmente. Para ello se requería desarrollar un modo de diluir NO en agua deoxigenada para evitar la formación de NO₂.

Tras los primeros experimentos con el bioensayo en cascada, mi experiencia con esta técnica me convenció de que el EDRF y el NO eran la misma sustancia (fig. 11). A continuación, con la ayuda del Departamento de Ciencias Físicas de Wellcome, desarrollamos una técnica de quimioluminiscencia que nos permitió la medición del NO liberado por las células endoteliales en cultivo. Los resultados combinados de la farmacología comparativa y la medición directa del NO liberado por estas células, demostraron que el NO es responsable de la actividad biológica del EDRF (66).

El origen bioquímico del NO continuaba siendo un misterio. Intentamos estimular a las células endoteliales para generar NO a partir de diferentes

posibles precursores, que incluían nitrito (NO₂-), nitrato (NO⁺, amoníaco y varios aminoácidos, pero todos nuestros esfuerzos resultaron en vano. Por casualidad, sin embargo, nos encontramos con

artículos de John Hibbs y de Michael Marletta y sus colegas en los que describían en macrófagos activados la formación de NO₂ - y NO₃ - a partir de L-arginina (67, 68). Ello nos instó a intentar, sin

éxito, "alimentar" las células endoteliales con L-arginina para que produjeran NO. Unas semanas más tarde, mientras considerábamos nuestro fracaso, advertimos que era posible que la L-arginina presente en el medio de cultivo estuviera "inundando" el

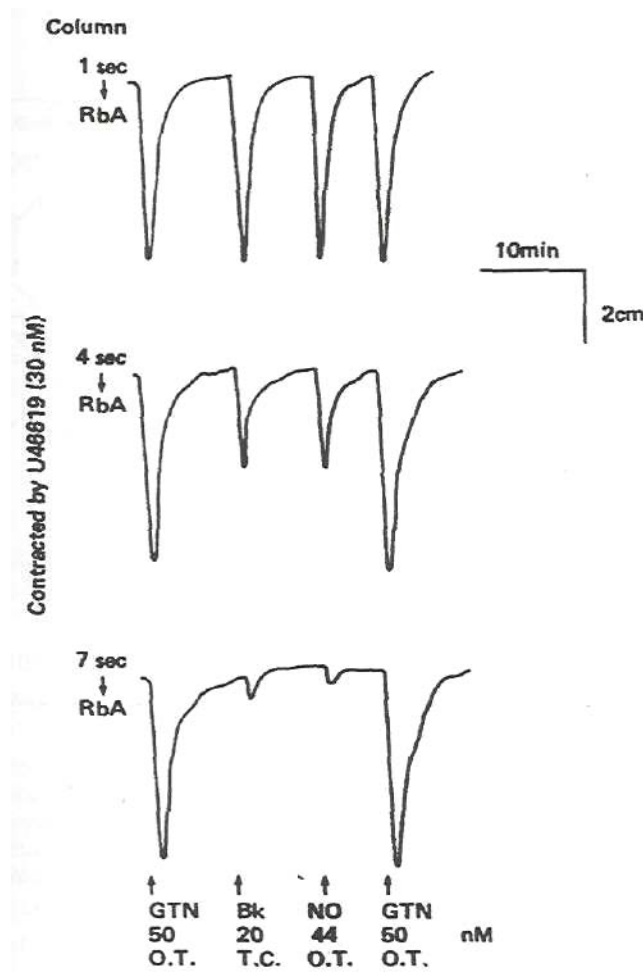


FIG. 11.—Relajación de la aorta de conejo inducida por el factor relajante derivado de endotelio (EDRF) y óxido nítrico (NO). Una columna empaquetada con células endoteliales cultivadas en microtransportadores (véase figura 10) fue perfundida con Krebs-buffer (5 ml/min.)- El efluente se utilizó para superfundir tres tiras aórticas de conejo (RbA) desprovistas de endotelio, en una cascada. Los tejidos fueron contraídos en forma submáxima, mediante una infusión continua de 9-ll-dideoxi-9a, lia metano epoxi-prostaglandina F (U46619; 30 nM) y se colocaron separados de las células por 1, 4 y 7 segundos de retraso respectivamente. La sensibilidad del bioensayo fue estandarizada por la administración de trinitroglicerina (GTN; 50 nM) sobre los tejidos (O.T.). EDRF fue liberado de las células mediante la infusión de bradiquinina (Bk, 20 nM) durante 1 min. a través de la columna (T.C). NO (0.22 nmol) fue disuelto en agua deoxigenada con helio y administrado como infusión durante 1 min. Figura tomada de la referencia 66.

sistema. Por lo tanto, decidimos cultivar a las células en un medio libre de L-arginina durante 24 horas antes de la realización del experimento. Ello nos permitió desentrañar el problema puesto que, en estas condiciones, era posible aumentar la formación de NO

por las células, proporcionándoles L-arginina. Estos experimentos, junto con otros más sofisticados en los que utilizamos L-arginina marcada y espectrometría de masa, mostraron que el NO se sintetiza a partir de los átomos de nitrógeno guanidino presente en

la L-arginina (69), y que la citrulina es otro producto de esta reacción (fig. 12). La enzima responsable de esta conversión fue denominada NO sintasa, y caracterizada parcialmente por nuestro grupo, encontrándose ser constitutiva, dependiente de NADPH y Ca^{2+} (70).

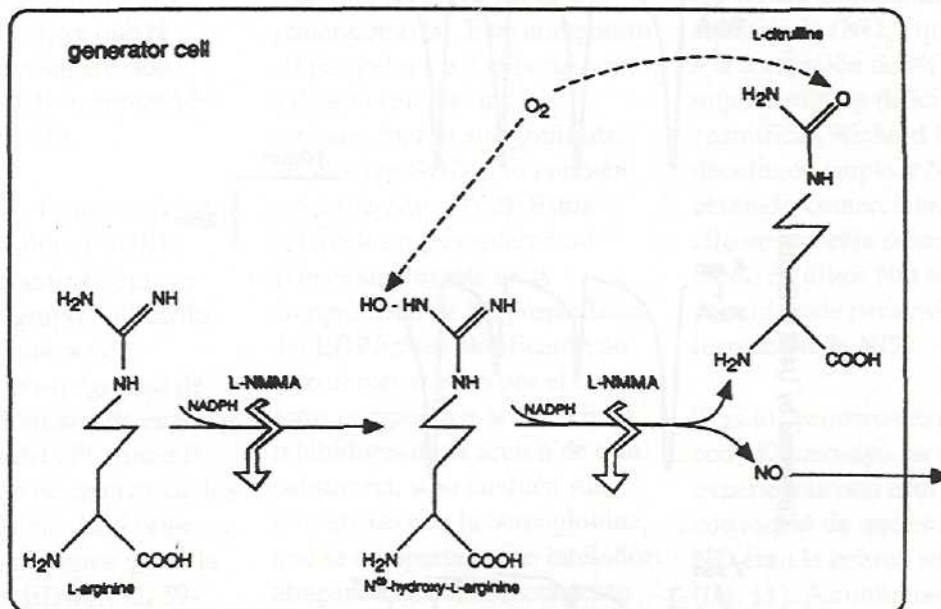


FIG. 12.—Síntesis de óxido nítrico (NO) a partir de L-arginina. N $^\omega$ -hidroxi-L-arginina es un producto intermedio inestable, L-citrulina se forma como coproducto. La reacción requiere NADPH y oxígeno molecular y es inhibida por N $^\omega$ monometil-L-arginina (L-NMMA). El NO, una vez formado, difunde desde la célula generadora para actuar en una célula receptora de la vecindad.

Otro hallazgo adicional de trascendencia fue la evaluación de N $^\omega$ -monometil-L-arginina (L-NMMA) como inhibidor de la síntesis de NO. Este análogo de la L-arginina había sido empleado previamente por John Hibbs y sus colaboradores para inhibir la conversión de L-arginina a NO $_2$ y NO $_3$ en

macrófagos activados (68). En nuestros ensayos demostró ser un inhibidor eficaz y selectivo, tanto de la generación de NO por las células endoteliales en cultivo, como de la relajación dependiente de endotelio en anillos de aorta de conejo (64). Aún más, producía una contracción en el anillo vascular,

que era endotelio-dependiente y proporcional a la concentración, indicando que no sólo inhibía la producción basal de NO sino que este NO era responsable del mantenimiento de un tono vasodilatador en el tejido (71). Además, observamos que la L-arginina revertía, en una forma dosis-dependiente, el efecto del inhibidor (fig. 13)

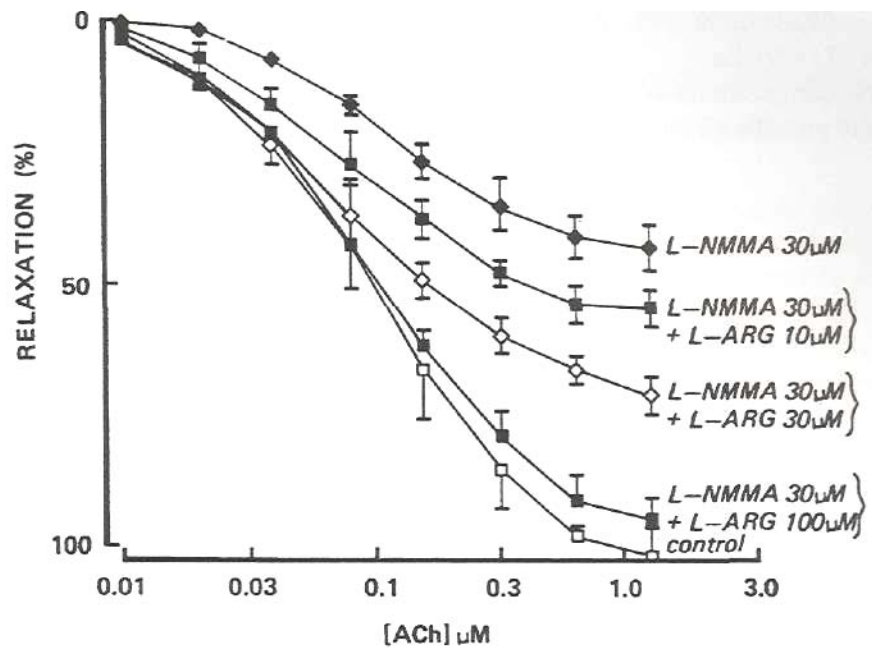


FIG. 13.—Reversión por L-arginina (L-Arg) del efecto inhibitorio de N⁰ monometil-L-arginina (L-NMMA) sobre la relajación inducida por acetilcolina (ACh) en cilindros aórticos desprovistos de endotelio. Cada punto es la media de tres experimentos. Figura tomada en la referencia 71.

A partir de esta información decidimos estudiar si L-NMMA era capaz de inducir vasoconstricción en un órgano perfundido. Haciendo uso de corazones aislados y perfundidos demostramos que L-NMMA causaba un incremento de la presión de perfusión coronaria dependiendo de la concentración, y que era capaz de inhibir las acciones vasodilatadoras de la acetilcolina. Estos efectos también se atenuaban con L-arginina (72, 73). En suma, la formación de NO a partir de L-arginina en la circulación coronaria desempeñaba un papel, al menos en el corazón aislado perfundido, como regulador del tono vascular y como mediador de la vasodilatación inducida por acetilcolina.

El hallazgo principal de esta serie de experimentos fue realizado unos meses más tarde cuando estudiamos el efecto de L-NMMA en la presión arterial de conejos anestesiados. En este modelo constatamos que la inhibición de la síntesis de NO conduce a una respuesta hipertensiva prolongada que, interesantemente, se revertía al inyectar L-arginina por vía intravenosa (fig. 14, 74). Puesto que L-NMMA no posee actividad vasoconstrictora directa, ello sugería que, en el sistema vascular, existe un tono vasodilatador que es dependiente de NO. Posteriormente demostramos que L-NMMA causa vasoconstricción marcada en todos los lechos vasculares examinados, incluyendo el antebrazo humano (75); además,

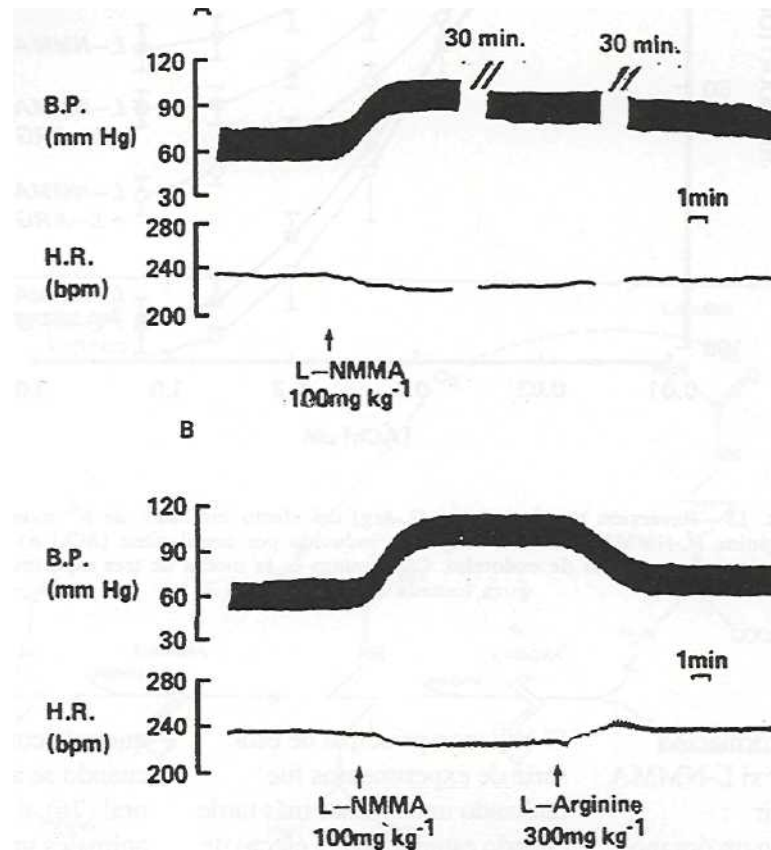
que este compuesto es activo cuando se administra por vía oral (76), e induce en los animales una hipertensión significativa durante el tiempo que es ingerido (77). Todos estos resultados han sido confirmados por muchos laboratorios alrededor del mundo y constituyen la base de nuestra propuesta que, en el sistema vascular, hay un tono fisiológico vasodilatador dependiente del NO sobre el cual actúan influencias vasoconstrictoras (78).

El descubrimiento de este tono vasodilatador dependiente de NO también desentrañó la existencia de un sistema nitrovasodilatador endógeno cuyas acciones son imitadas por compuestos tales como el trinitrato de glicerina y el

nitroprusiato sódico, sustancias conocidas hace mucho por su eficacia clínica (78) y que actúan como resultado de su conversión en NO (79). La reacción del NO con el átomo de Fe 2+ exponente presente en el

grupo prostético hemo de la guanilato-ciclasa soluble, produce un incremento de más de 50 veces en la velocidad de síntesis de GMP cíclico, lo que origina la relajación vascular (80).

Además de sus propiedades vasodilatadoras, el NO inhibe la agregación plaquetaria a través de un mecanismo dependiente de GMP cíclico. Además tiene una acción sinérgica con la acción antiagregante de la



From Rees, Palmer and Moneada, Proa Nati. Acad. Sci7. USA. 1989.86, 3375-3378.

FIG. 14.—A) Efecto de N° monometil-L-arginina (L-NMMA; 100 mg/kg i.v.) sobre la presión sanguínea (BP) y la frecuencia cardíaca (H.R.). El trazo mostrado es representativo de tres experimentos en los cuales la duración del efecto de L-NMMA, duró entre 60 y 90 min. B) Reversión del efecto de L-NMMA (100 mg/kg i.v.) sobre BP y H.R. por L-arginina (300 mg/kg i.v.). Figura tomada de la referencia 74.

prostaciclina que actúa incrementando la concentración de AMP cíclico. A diferencia de ésta, el NO es también un potente inhibidor de la adhesión plaquetaria. Aún más, las plaquetas son capaces de sintetizar NO, y la vía L-arginina: NO constituye un

mecanismo de retroalimentación negativo que regula la activación plaquetaria (81). Por tanto, es probable que *in vivo* la agregación plaquetaria esté regulada por el NO intraplaquetario, como también por el NO y la prostaciclina que el endotelio vascular libera.

El NO puede a la vez estar implicado en la regulación de la interacción entre leucocitos y la pared vascular, ya que inhibe la activación leucocitaria *in vitro* (82) e *in vivo* (83). Además, se ha demostrado que el NO modula la proliferación de las células del músculo liso (84).

Por lo tanto, es posible que el NO participe en el control homeostático general del sistema vascular y que alteraciones en su liberación o en sus acciones puedan contribuir a situaciones patológicas tales como hipertensión, vasoespasmo y aterosclerosis

Un gran número de enfermedades cardiovasculares han sido asociadas a una alteración en la producción vascular de NO. Se ha observado una disminución de la relajación dependiente del endotelio en anillos de arterias ateroscleróticas humanas (85), lo que se acompaña por un incremento en la respuesta a sustancias vasoconstrictoras. Aún más, se ha encontrado que la vasodilatación inducida por flujo sanguíneo y por acetilcolina está disminuida en la circulación coronaria de pacientes con aterosclerosis (86). La dilatación mediada por flujo está también disminuida en fumadores, en niños con hipercolesterolemia familiar y en pacientes con enfermedad coronaria (87). Un hallazgo de interés, es que la administración intravenosa de L-arginina normaliza no sólo la disfunción vascular en humanos (88, 89) y animales (90) hipercolesterolémicos, sino que, además, es capaz de disminuir el grosor de las lesiones ateroscleróticas (90).

La actividad relajante dependiente del endotelio parece también estar disminuida en pacientes con hipertensión esencial (91). En efecto, la respuesta del flujo sanguíneo del antebrazo a L-NMMA, pero no a noradrenalina, está disminuida en pacientes con hipertensión

esencial, lo que hace pensar que un déficit en la síntesis de NO podría contribuir a la génesis de esta patología (92). Por otra parte, el tratamiento con *h*-arginina previene el desarrollo de hipertensión en animales propensos a esta enfermedad (93) y también causa una rápida reducción de la presión sistólica y diastólica cuando se infunde en voluntarios sanos y en pacientes con hipertensión esencial (94, 95). En otros experimentos se ha observado que los vasos sanguíneos de animales diabéticos demuestran una disminución de la relajación dependiente de endotelio, en forma similar a aquellos pacientes sometidos a trasplante de corazón-pulmón por enfermedad pulmonar crónica terminal (véase 96).

Estudios recientes sugieren aplicaciones clínicas del NO en algunas alteraciones pulmonares, ya que la inhalación de NO gaseoso en animales (97, 98) y humanos (99) puede revertir la vasoconstricción pulmonar debida a hipoxia o a hipertensión pulmonar. Se ha encontrado, además, que la inhalación de bajas concentraciones de NO (5-40 ppm) protege contra el síndrome de distrés respiratorio del adulto (ADRS) (100, 101). Aún más, la administración prolongada de NO (7 días) resulta en una mejoría sostenida de la función pulmonar. El NO inhalado dilata de manera selectiva los vasos de las regiones pulmonares ventiladas, produciendo una mejoría del cociente ventilación: perfusión, con la ventaja de estar desprovisto de efectos hemodinámicos sistémicos (100). En este contexto, es interesante señalar que el aire

exhalado por animales y humanos contiene NO endógeno en concentraciones entre 5 y 20 ppb (102).

OXIDO NÍTRICO Y SISTEMA NERVIOSO

Un avance de gran trascendencia en el conocimiento de la acción biológica del NO surgió a raíz de nuestro descubrimiento de la generación de NO a partir de L-arginina en el cerebro. Este hallazgo ocurrió como consecuencia de haber encontrado dos observaciones en la literatura, realizadas hacía ya 10 años, que adquirían nueva relevancia a la luz de nuestros hallazgos en el endotelio. Deguchi y sus colaboradores habían descrito en homogeneizados de cerebro una sustancia de bajo peso molecular capaz de estimular la guanilato ciclasa soluble (103), que identificaron posteriormente como L-arginina (104). Además, Miki y sus colegas habían encontrado que la guanilato ciclasa soluble del cerebro podía ser estimulada con NO gaseoso (105). Nuestros experimentos empleando sinaptosomas de cerebro de rata, pusieron de manifiesto la formación de NO y citrulina acompañada de un incremento del GMP cíclico, siendo ambos dependientes de Ca^{2+} (fig. 15) e inhibidos por L-NMMA (106).

La publicación de este artículo fue precedida unos meses antes por la descripción de John Garthwaite y su grupo de la liberación de una sustancia con propiedades de EDRF a partir de células de cerebelo

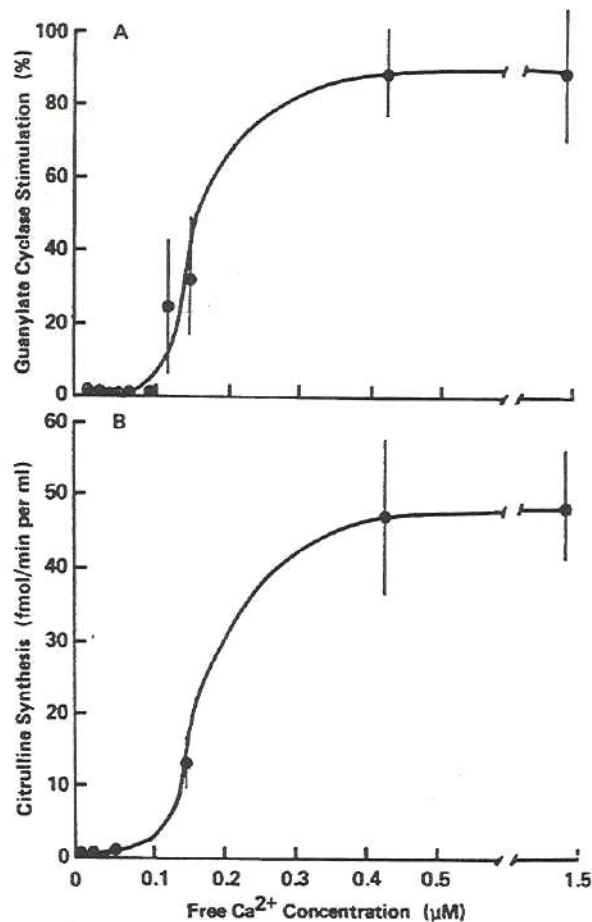


Fig. 15.—Dependencia de calcio (Ca^{2+}) para la síntesis de NO y citrulina a partir de L-arginina en citosol sinaptosómico de rata. La velocidad de síntesis de NO a partir de 100 μM de L-arginina, a diferentes concentraciones de calcio libre. La formación de NO fue determinada por la estimulación de guanilato-ciclasa (A) o por la velocidad de síntesis de ^3H -citrulina a partir de 0.2 μM de L- ^3H -arginina (B). La actividad de guanilato-ciclasa es expresada como porcentaje de aquella producida por 10 μM de S-nitroso-N-acetil penicilamina a cada concentración de Ca^{2+} libre. Figura tomada de la referencia 106.

de rata cuando éstas eran estimuladas con N-metil-D-aspartato (NMDA), agonista para un subtipo de receptor de glutamato (107). Posteriormente se demostró que el incremento de los niveles de GMP cíclico que resultan de la estimulación del receptor de NMDA, son potenciados por L-arginina y antagonizados por L-NMMA y otros inhibidores de la NO sintasa. De este modo, se ponía en evidencia que, efectivamente, el NO es el mecanismo de transducción de la activación

inducida por la estimulación del receptor de glutamato (véase 50, 108). Todo esto nos condujo a formular la hipótesis de que la generación de NO a partir de L-arginina es un mecanismo general para la estimulación de la guanilato ciclasa soluble (50).

Desde entonces, este campo de investigación ha florecido. Se ha detectado la actividad de la NO sintasa, en cantidades variables, en todas las áreas del cerebro examinadas, hallándose la actividad máxima en cerebelo y bulbo olfatorio (véase 109,

110). Utilizando anticuerpos específicos anti-NO sintasa de cerebro de rata, se ha estudiado la distribución de esta enzima en diversos tejidos animales mediante técnicas inmunohistoquímicas, poniéndose de manifiesto que dicha actividad está ampliamente distribuida (111). Así, se ha demostrado que en cerebro humano, la NO sintasa se halla presente en corteza cerebral, hipocampo, hipotálamo, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal, localizándose principalmente en

neuronas (112). Más recientemente, hemos realizado un estudio sistemático de inmunohistoquímica en el cerebro de la rata que demuestra en detalle la distribución muy amplia de la NO sintasa (113).

Progresivamente se ha acumulado evidencia que sugiere que el NO juega un papel en la formación de memoria (114-117). Datos obtenidos *in vitro* indican que, tras estimulación específica del receptor de glutamato, el NO es liberado de una fuente postsináptica para actuar presinápticamente en una o probablemente más neuronas. Ello conduce a un aumento de la liberación de glutamato y, como resultado, a una elevación estable de la transmisión sináptica, fenómeno conocido como potenciación a largo plazo, que se cree implicado en la formación de memoria (118). Experimentos realizados con animales parecen apoyar la idea de que el NO desempeña un papel en la memoria puesto que han demostrado que la inhibición de la síntesis de NO *in vivo* altera el aprendizaje (U9).

Es posible que el NO tenga un papel fisiológico en la regulación de la circulación cerebral (120,121). Efectivamente el NO puede ser el factor, por tanto tiempo buscado, que conecta la actividad neuronal con aumentos locales en el flujo sanguíneo (122). Otras funciones en las que se ha propuesto un papel para el NO generado en el sistema nervioso central incluyen el comportamiento alimentario (123), la hiperalgesia (124) y la tolerancia a la morfina (125).

La liberación excesiva de aminoácidos excitatorios tales como el glutamato está asociada a la aparición de convulsiones y algunas formas de neurotoxicidad. El nexo entre la estimulación del receptor, por estos aminoácidos y la activación de la NO sintasa llevó a sugerir que la producción excesiva de NO podría estar implicada en condiciones tales como la epilepsia y la isquemia cerebral (50). La evidencia que apoya esta hipótesis a partir de modelos de epilepsia e infarto cerebral se ha obtenido tanto *in vitro* como *in vivo* (126-128). En algunos modelos *in vivo*, sin embargo, los inhibidores de la NO sintasa aumentan el daño (129). Estos resultados aparentemente contradictorios quizá puedan atribuirse a que los inhibidores disponibles son incapaces de reducir la liberación neuronal de NO sin afectar otros mecanismos dependientes de esta molécula, tales como el flujo sanguíneo y la agregación plaquetaria. Un hallazgo interesante es que el NO contribuye a la neurotoxicidad inducida por virus en células corticales cultivadas (130) *in vivo* (131).

La actividad enzimática NO sintasa copurifica a homogeneidad con la actividad NADPH dióxido reductasa (132), una enzima que se halla presente en aproximadamente el 2 por 100 del total de las neuronas de la corteza cerebral. Esta localización se corresponde en el cerebro como también en el sistema nervioso periférico (133). Se sabe que las neuronas que contienen esta enzima son resistentes a sufrir degeneración en procesos tales como el ataque cerebral isquémico, corea de Huntington o la enfermedad de

Alzheimer, así como en modelos experimentales de isquemia. Ello hace pensar que las neuronas con capacidad de liberar NO son resistentes a las acciones citotóxicas de éste. Si éste fuera el caso, esta observación puede proveer importantes pistas para la comprensión de la fisiopatología de diversos desórdenes neurodegenerativos.

Ciertas células del sistema nervioso central, tales como las células de microglía, pertenecientes a la estirpe de los monocitos/macrófagos, pueden expresar la forma inducible de la NO sintasa (134). Está demostrado que la microglía activada produce cantidades de NO suficientes para matar neuronas cerebrales en cocultivo (135). La microglía ha sido implicada en la patogénesis de un buen número de enfermedades que incluyen la esclerosis múltiple, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson y la demencia asociada al SIDA.

El NO se encuentra asimismo en varios nervios periféricos donde puede jugar un papel en la transmisión sensorial (136) y actuar como transmisor o modulador en al menos algunos nervios descritos hasta ahora como no-adrenérgicos no colinérgicos (NANC) (137, 138).

En el tracto gastrointestinal, el NO parece ser responsable de las relajaciones mediadas por estimulación NANC del fondo gástrico de la rata (139) y de la relajación adaptativa del estómago en respuesta a la presión intragástrica (140). Puede a la vez estar involucrado en la inhibición NANC del

esfínter esofágico inferior (141), la función motora del esfínter de Oddi (142) y la regulación de la motilidad de la vesícula biliar (143). La estimulación de nervios NANC presentes en la unión ileocolónica canina libera un factor con las características del NO (144). Los inhibidores de la NO sintasa reducen la relajación NANC en la *taenia coli* (145) y en el músculo del esfínter interno anal humano (146). En el colon humano la inmunotinción con antisuero anti-NO sintasa del cerebro de rata ha demostrado la presencia de la enzima constitutiva en los plexos mientéricos y submucosos, tanto en los cuerpos neuronales como en sus fibras (112). Un trabajo en el

cual se estudió la distribución histoquímica de la NADPH diaforasa en biopsias obtenidas de niños con estenosis pilórica hipertrófica, sugiere que la carencia de NO sintasa en el tejido pilórico puede ser la responsable del espasmo pilórico característico de esta alteración (147). Nosotros hemos demostrado recientemente usando anticuerpos específicos anti-NO sintasa que en los plexos mientéricos de pacientes con acalasia tampoco hay NO sintasa (148).

Merece la pena destacar que en algunas de estas preparaciones gastrointestinales *in vitro* e *in vivo* (149), la inhibición de la

síntesis de NO desencadena un efecto contráctil (fig. 16), semejante al aumento de la presión arterial que se observa a inhibir la NO sintasa en el sistema vascular. Este hecho sugiere que en ambos sistemas existe un tono dilatador dependiente de NO que es crucial para su función fisiológica y que proporciona una base sobre la cual actúan las influencias contráctiles.

La vía L-arginina: NO desempeña un papel fundamental en la relajación del cuerpo cavernoso humano (150). La relajación provocada por la estimulación eléctrica de estos tejidos *in vitro*, se

EFFECT OF L-NAME ON JEJUNAL INTRALUMINAL PRESSURE IN THE RAT

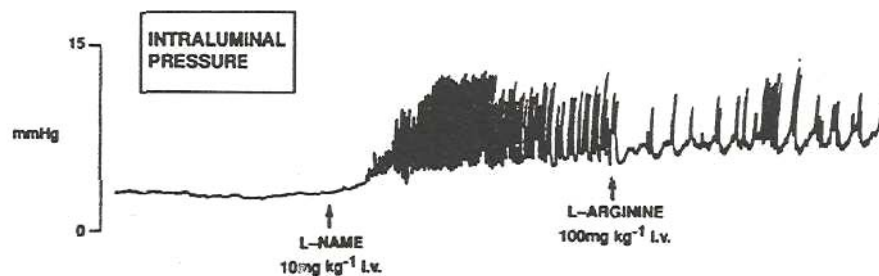


FIG. 16.—Efecto de la administración de N^o-nitro-L-arginina, metil-éster (L-NAME), sobre la presión intraluminal en yeyuno de rata anestesiada. El incremento de la presión y contracción muscular inducida por L-NAME (10 mg/kg i.v.) es reducido por L-arginina (100 mg/kg i.v.). Figura tomada de la referencia 149.

previene con inhibidores de la NO sintasa y se imita con donadores de NO (150-152). Asimismo, se ha encontrado evidencia inmunohistoquímica de la presencia de NO sintasa en nervios del pene de rata, perro y

hombre. La enzima se ubica en neuronas del pene que inervan el cuerpo cavernoso y en plexos neuronales de la capa adventicia de las arterias del pene (152). Dosis pequeñas de NG-nitro-L-arginina, otro inhibidor de la

síntesis de NO, inhiben la erección del pene inducida por estimulación eléctrica en la rata (153). En suma, estos datos demuestran que el NO es el mediador común final de la erección del pene.

Se ha demostrado, además, el papel del NO en otros órganos con inervación NANC (121, 138), tales como tiras de arterias basilar y cerebral de perro y mono, además de arteria basilar de cerdo. A esto se añade que en la arteria cerebral media de la oveja, se ha demostrado que la vasodilatación, inducida por el péptido intestinal vasoactivo, se debe a la liberación de NO por los nervios NANC.

Recientemente se ha demostrado que el NO contribuye a la relajación inducida por estimulación NANC del músculo traqueal de cobayo (154) y humano (155). Más aún, la inhibición de la síntesis de NO en ratas induce hiperactividad de la vejiga (156).

En suma, en todo el cuerpo existe un amplio sistema de nervios que utilizan NO como mediador o como modulador de la neurotransmisión. Estos nervios son tan importantes como los nervios adrenérgicos, colinérgicos y peptidérgicos y su disfunción puede determinar la aparición de varios desórdenes, entre otros, la impotencia masculina.

OXIDO NÍTRICO Y EL SISTEMA INMUNE

Otra vertiente contribuyó al descubrimiento del NO. Esta comienza en 1916, al encontrarse que los mamíferos, incluyendo el hombre, excretan NO₃" en la orina y que el origen de éste es endógeno (157) En principio se creyó que la generación de NO₃" se trataba de un sub-producto del metabolismo de la flora intestinal; pero en 1981, Steven Tannenbaum y sus

colaboradores demostraron, empleando ratas libres de gérmenes, que el NO₃" era de origen mamífero (158). Posteriormente Mike Marletta y Dennis Stuehr constataron que los niveles sanguíneos y la excreción urinaria de NO₃- se elevan tras la exposición a lipopolisacárido (LPS) bacteriano (67) y que macrófagos de peritoneo de ratón activados con LPS e interferón-g sintetizan NO₂ y NO₃ (159). Casi simultáneamente, John Hibbs demostró que los macrófagos activados ejercían una acción citotóxica contra células tumorales y que ésta dependía de la presencia de L-arginina (160). Se demostró además que L-arginina era transformada a L-citrulina, y que L-NNMA inhibía esta conversión, a la vez que prevenía las acciones citotóxicas de los macrófagos (68). Puesto que NO₂ y NO₃ no tienen propiedades citotóxicas, nosotros propusimos que el NO debía ser el compuesto citotóxico generado por los macrófagos activados (50). Esto fue demostrado más tarde por tres grupos independientes (161-163).

El NO producido de esta manera es citotóxico o citostático frente a células tumorales y a microorganismos intracelulares como *Micobacterium tuberculosis* y la *Leishmania major*, así como frente a hongos y helmintos cuyo tamaño es demasiado grande para ser fagocitados. Entre ellos se encuentran *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma Gondii*, *Schistosoma mansoni* y *Plasmodium falciparum* (ver 164,165). La base bioquímica de la citotoxicidad inducida por NO depende de la combinación del NO con enzimas claves del ciclo

respiratorio y de la ruta biosintética de ADN (ver 164). Este NO se genera también por una NO sintasa, esta vez inducible, que es capaz de producir grandes cantidades de NO por períodos largos (ver 166).

Tres conceptos importantes surgieron de este trabajo: la enzima que sintetiza NO en macrófagos activados es diferente de aquella presente en el endotelio y en el sistema nervioso, ya que no se expresa constitutivamente sino que es inducida por endotoxinas o ciertas citoquinas. Esta inducción, como descubrimos posteriormente con Marek Radomski y Massimo Di Rosa, es inhibida por glucocorticoides anti-inflamatorios (167, 168). En segundo lugar, es posible que el NO no sólo posea propiedades citotóxicas *per se*, sino que además puede interactuar con otras moléculas, como O₂", para formar productos con mayor citotoxicidad (169). Esta hipótesis, que es aún controvertida, es, sin duda, de gran interés. Por último, el hallazgo de la generación de NO por la enzima inducible podría explicar el fenómeno de la inmunidad no específica, el cual no se restringiría sólo a las células del sistema retículoendotelial como se ha pensado, sino que también tendría lugar en muchas otras células somáticas, incluyendo el endotelio vascular y el músculo liso vascular (166). Inducción de la NO sintasa ha sido demostrada en muchas células del organismo, incluyendo hepatocitos murinos (170), y en humanos, en hepatocitos, y condrocitos (véase 171).

La inducción de la NO sintasa en el endotelio vascular y en las células del músculo liso posee

una especial significación, ya que ha ayudado a esclarecer la hipotensión y la hiporeactividad a vasoconstrictores, características del choque séptico y de la terapia con citoquinas (véase 96, 172). El hecho de que la NO sintasa se induzca en miocardio y tejido venoso sugiere que la relajación venosa y la disfunción cardíaca observadas en estas condiciones también pueden deberse a NO (172).

Las sintasas de NO constituyen una familia de isoenzimas que contienen el grupo hemo y requieren múltiples cofactores para su actividad, por lo tanto poseen dominios de unión a cofactores de óxido-reducción (ver 173). Hasta ahora, estas enzimas se han purificado a partir de varias fuentes, incluyendo el cerebelo humano (174). Los genes para las enzimas constitutivas de cerebro (175), y de endotelio vascular (176), además de la forma inducible de macrófagos (177) han sido clonados y secuenciados. Las enzimas constitutivas de diferentes tejidos poseen pesos moleculares semejantes, que varían desde 135 kDa para la enzima endotelial hasta 155 kDa para la enzima neuronal. Las enzimas nativas son un homodímero de tales sub-unidades (178). La sub-unidad de la enzima inducible de macrófago posee un peso molecular de 130 kDa, cercano a aquél de la enzima endotelial constitutiva. Si bien la secuencia peptídica de las enzimas constitutivas del cerebro de mamíferos presenta grandes

similitudes (aprox. 90%), sólo existe un 60% de homología entre las enzimas constitutivas procedentes de cerebro de rata y células endoteliales bovinas. Es interesante notar la homología existente (36% de secuencia idéntica) entre la citocromo P-450 reductasa y diferentes NO sintasas (para referencia, ver 177). Aún más, la NO sintasa endotelial, pero no la neuronal ni la de macrófagos, contiene una secuencia de consenso para la miristoilación del aminoácido terminal, lo que puede explicar que una alta proporción de la forma endotelial esté asociada a la membrana (175, 177).

Tanto la enzima constitutiva como la inducible tienen sitios de reconocimiento para NADPH, flavinadeninucleótido (FAD) y flavinmononucleótico (FMN), así como también sitios de fosforilación y una secuencia de consenso para la unión de calmodulina. Todas las isoformas de NO sintasa requieren de tetrahidrobiopterina (179).

En humanos, se ha identificado tres genes que codifican NO sintasas. El gene de la enzima endotelial se ubica en el cromosoma 7, el correspondiente a la enzima neuronal se encuentra en el cromosoma 12 y aquél para el tipo inducible está localizado en el cromosoma 17 (ver 173).

La clasificación actual de las NO sintasas se ha basado en el hecho de que las enzimas de cerebro y de endotelio son constitutivas y activadas por Ca^{2+} /calmodulina mientras que las isoforma de macrófagos es

inducible e independiente de Ca^{2+} . Sin embargo, recientemente se ha encontrado que las tres formas poseen secuencias para la fijación de calmodulina (175-177), y que existe calmodulina unida fuertemente a la enzima inducible del macrófago (180). Además, en el intestino de ratas se induce una NO sintasa también dependiente de Ca^{2+} tras el tratamiento con endotoxina (181) el L-I induce una NO sintasa también dependiente de Ca^{2+} en condrocitos de conejo (182). Por otro lado, la expresión de la enzima constitutiva puede ser inducida en diversos tejidos por estrógeno (183), y en el cerebro tras el tratamiento con cloruro de litio y tacrina (184). En suma, hay una mayor variedad de isoenzimas de lo que se había supuesto inicialmente, y en el futuro se necesitará una clasificación más exhaustiva.

El hecho de que el NO, un simple gas resultado de la combinación de los dos gases más comunes en la atmósfera, desempeñe el papel de un importante mediador biológico nos hizo pensar que su aparición en el reino animal debía tener un origen evolutivo muy temprano (166). Así, encontramos que el congriero herradura (*Limulus polyphemus*), una especie cuya existencia alcanza 500 millones de años, sintetiza NO a partir de L-arginina con el fin de evitar la agregación de hemocitos en circulación (185; fig. 17). Posteriormente, se ha demostrado que un insecto *hemófa.go, Rhodnius prolixus*, inyecta NO unido a Fe^{3+} en la sangre de su presa para

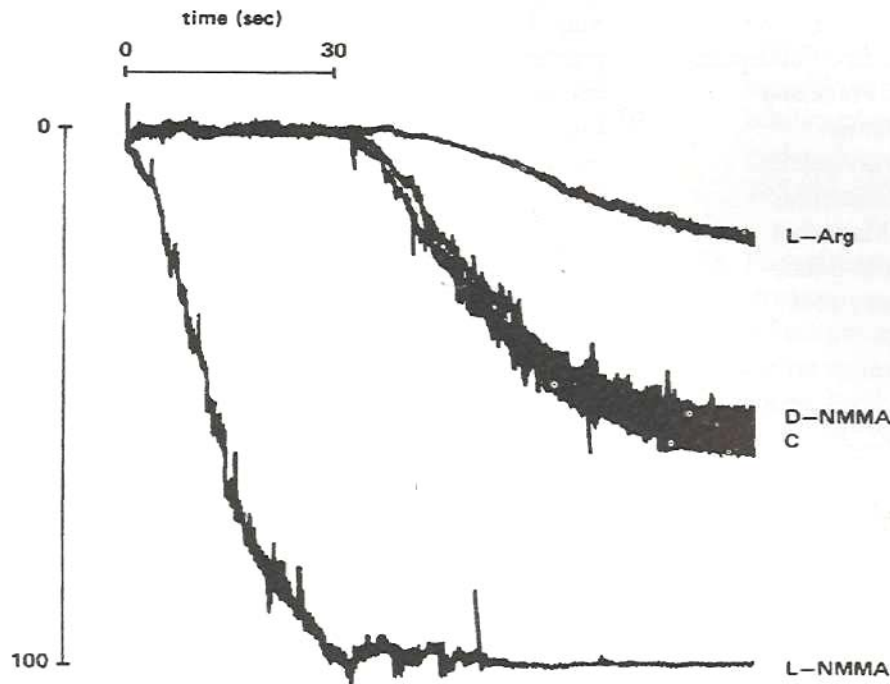


FIG. 17.—Efecto de L-arginina (L-arg) y N^{monometil}-L-arginina (L-NMMA) sobre la agregación ex vivo de hemocitos del cangrejo herradura (*Limulus polyphemus*). La agregación de hemocitos control (c) tiene lugar con un retardo de aproximadamente 30 segundos y alcanza 72 ± 11 por 10p de la máxima transmisión de luz. Este valor no fue significativamente diferente del obtenido en muestras de cangrejos tratados con D-NMMA, el isómero inactivo de L-NMMA ($66 \pm 12\%$ $p > 0.05$; $n = 3$). Sin embargo, la agregación de hemocitos procedentes de cangrejos tratados con L-NMMA, apareció inmediatamente y fue máxima. Por el contrario, hemocitos obtenidos de cangrejos tratados con L-arg. mostraron una agregación disminuida ($19 \pm 11\%$ $n = 3$). Figura tomada de la referencia 185.

para producir vasodilatación, inhibir la agregación plaquetaria y facilitar la aspiración de sangre (186), y que la estrella de mar, un equinodermo, se vale del NO como mediador neuronal de su motilidad intestinal (187). Todos estos datos sugieren que la vía L-arginina: NO es un sistema primitivo pero altamente funcional, que ha sido mantenido a través de la evolución del reino animal como señal de comunicación celular.

Quisiera concluir diciendo que los últimos veinte años han sido inmensamente estimulantes en relación a lo que denomino "casualidad, diseño,

casualidad". Hemos tropezado con hallazgos que han constituido la base de desarrollos lógicos, sólo para volver a tropezar con lo inesperado. Si alguna guía he observado, ha sido la de mantener una visión amplia mientras analizamos sistemáticamente las hipótesis que constantemente lanzamos como redes. Así, hemos obtenido información acerca de una diminuta parcela de realidad previamente desconocida.

El rasgo más distintivo de todo este proceso ha sido la interacción humana y la manera en la cual tanta gente ha

contribuido en forma positiva. De mis primeros días de formación en la Facultad de Medicina de El Salvador puedo distinguir la clara influencia de muchos, sobre todo la de María Isabel Rodríguez y Augusto Campos. De mis días en el Colegio Real de Cirujanos, tanto John Vane como Sergio Ferreria fueron una importante influencia. Durante los últimos 15 años, cuatro personas han contribuido en gran medida a mi investigación: Richard Palmer, Marek Radomski, Gillian Henderson y Annie Higgs. Quisiera también expresar mi agradecimiento al apoyo y colaboración que me han

brindado mis colegas y estudiantes de España, entre ellos: Pedro Lorenzo Velázquez, Juan Esplugues, Francisco Guarner, José Ramón Berrazueta, María Angeles Moro, Ignacio Lizasoain, Eduardo Nava, Marisabel Mourelle, Eduardo Salas, Alfredo Martínez y José Rodrigo.

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA

1. Helme TA. Contributions to the physiology of the uterus and the physiological action of drugs upon it. *Reports of the Laboratory of the Royal College of Physicians*, Edinburgh, 1891; 111,70-105.
2. Gaddum JH. The technique of superfusion. *Brit. J. Pharmacol* 1953; 8, 321-326.
3. Vane JR. The use of isolated organs for detecting active substances in the circulating blood.. *Brit J. Pharmacol* 1964; 23, 360-373.
4. Vane JR. Adventures and excursions in bioassay: the stepping stones to prostacyclin, 1983 *Les Prix Nobel en 1982*. The Nobel Foundation 181-206.
5. Moneada S, Flower RJ, Vane JR. Prostaglandins, prostacyclin, and thromboxane A₂ *In The Pharmacological basis of therapeutics*, eds. L.S. Goodman and A. Gilman. MacMillan Publishing Co. Inc. New York, 6th edition 1980; 668-681
6. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs *Nature* 1971; 231, 232- 235.
7. Ferreira SH, Moneada S, Vane JR. Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen *Nature* 1971; 231, 237-239.
8. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets *Nature* 1971; 231, 235-237.
- 9 Ferreira SH, Moneada S, Vane JR. Some effects of inhibiting endogenous prostaglandin formation on the responses of the cat spleen. *Br. J. Pharmacol* 1973; 47, 48-58
10. Ferreira SH, Moneada S, Vane JR. Prostaglandins and the mechanism of analgesia produced by aspirin-like drugs. *Br. J. Pharmacol.* 1973; 49, 86-97.
11. Ferreira SH, Moneada S, Vane JR. Prostaglandins and the signs and symptoms of inflammation. In *Prostaglandin synthetase Inhibitors*, eds. H. J. Robinson and J.R. Vane, Raven Press, New York, 1974; 175-187.
12. Moneada S. Inhibition by aspirin-like drugs of prostaglandin release in the spleen and its effects on the functioning of efferent nerve fibres.. *Doctoral Thesis*, University of London, 1974.
13. Moneadas, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂ and prostacyclin *Pharmacological Reviews* 1979; 30, 293-331.
14. Picot D, Loll PJ, Garavito RM. The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H₂ synthase-1. *Atare* 1994; 367, 243-249.
15. Xie W, Robertson DL, Simmon DL. Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: a new target for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drug Devel Res* 1992; 25, 249-265.

Esta artículo fue originalmente publicado en los ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, TOMO CXI CUADERNO CUARTO, MADRID, 1994

Publicado con la aprobación escrita de la Real Academia de Medicina de España

16. Singer R. Acetylsalicylic acid, a probable cause for secondary post-tonsillectomy hemorrhage. *Arch. Otolaryng* 1945; 42, 19-20.
17. Piper PJ, Vane JR. Release of additional factors in anaphylaxis and its antagonism by anti-inflammatory drugs. *Nature* 1969; 223, 29-35.
18. Willis AL, Vane FM, Kuhn DC, Scott CG, Petrin M. An endoperoxide aggregator (LASS) formed in platelets in response to thrombotic stimuli. *Prostaglandins* 1974; 8, 453-507.
19. Hamberg M, Svensson J, Wakabayashi T, Samuelsson B. Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxides that cause platelet aggregation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1974; 71, 345-349.
20. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Prostaglandin endoperoxides. A new concept concerning the mode of action and release of prostaglandins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1974, 71, 3824-3828.
21. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxanes: A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1975; 72, 2994-2998.
22. Needleman P, Moneada S, Bunting S, Vane JR, Hamberg M, Samuelsson B. Identification of an enzyme in platelet microsomes which generates thromboxane A₂ from prostaglandin endoperoxides. *Nature* 1976; 261, 558-560.
23. Moneada S, Bunting S, Mullane KM, Thorogood P, VANE JR, Raz A, Needleman P. Imidazole: A selective potent antagonist of thromboxane synthetase. *Prostaglandins* 1977; 13, 611-618.
24. Morrison FS, Baldini MG. Antigenic relationship between blood platelets and vascular endothelium. *Blood* 1969 33, 46-57.
25. Moneada S, Needleman P, Bunting S, Vane JR. Prostaglandin endoperoxides and thromboxane generating systems and their selective inhibition. *Prostaglandins* 1976; 12, 323-325.
26. Bunting S, Moneada S, Vane JR. The effects of prostaglandin endoperoxides and thromboxane A₂ on strips of rabbit coeliac artery and certain other smooth muscle preparations. *Br. J. Pharmacol* 1976; 57, 462P-463P.
27. Moneada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263, 663-665.
28. Pace-Asciak C. Isolation, structure and biosynthesis of 6-keto prostaglandin F_{1a} in the rat stomach. *J. Am. Chem. Soc* 1976; 98, 2348-2349.
29. Johnson RA, Morton DR, Kinner JH, Gorman RR, McGuire JR, Sun FF, Whittaker N, Bunting S, Salmón JA, Moneada S, Vane JR. The chemical structure of prostaglandin X (prostaglandin) *Prostaglandins* 1976; 12, 915-928.
30. Burch JW, Stanford N, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J. Clin. Invest.* 1978; 61, 314-319.
31. Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J. Clin. Invest* 1975; 56, 624-632.
32. Roth GJ, Siok CJ. Acetylation of the NH₂-terminal serine of prostaglandin synthetase by aspirin. *J. Biol. Chem.* 1978; 253, 3782-3784.
33. Marcus AJ. The role of lipids in platelet function with particular reference to

- the arachidonic acid pathway. *J. Lipid Res.* 1978; 19,793-826.
34. Baenziger NL, Dillender MJ, Majerus PW. Cultured human skin fibroblasts and arterial cells produce a labile platelet-inhibitory prostaglandin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1977; 78, 294-301.
 35. Amezcua JL, Parsons M, Moneada S. Unstable metabolites of arachidonic acid, aspirin and the formation of the haemostatic plug. *Thromb. Res.* 1978; 13,477-488.
 36. O'Grady J, Moneada S. Aspirin: A paradoxical effect on bleeding time. *Lancet* 1978; ii, 780.
 37. Pedersen AK, Fitzgerald GA. Dose-related kinetics of aspirin. *N.Eng.J.Med.* 1984; 311, 1206-1211.
 38. Patrono C. Aspirin and human platelets: from clinical trials to acetylation of cyclooxygenase and back. *Trends Pharmacol. Sci.* 1989; 10,453-458.
 39. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br. Med.J.* 1994; 308, 81-106.
 40. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *Br. Med.J.* 1994; 308, 159-168.
 41. Gimson AES, Martin JF, GREAVES M. Prostaglandins in liver disease, organ transplantation and extracorporeal circulation. In *Therapeutic applications of prostaglandins*, eds. J. Vane and J. O'Grady, Edward Arnold, London, 1993; 251-264.
 42. Sinzinger H. Prostaglandins in ischaemic peripheral vascular disease. In *Therapeutic applications of prostaglandins*, eds. J. Vane and J. O'Grady, Edward Arnold, London, 1993; 209-218.
 43. Beich JFF. Prostaglandins in Raynaud's phenomenon. In *Therapeutic applications of prostaglandins*, eds. J. Vane and J. O'Grady, Edward Arnold, London, 1993; 219-239.
 44. Gryglewski RJ. Prostanoids in cerebral ischaemia and stroke. In *Therapeutic applications of prostaglandins*, eds. J. Vane and J. O'Grady, Edward Arnold, London, 1993; 240-250.
 45. Wennmalm A. Prostaglandins in myocardial infarction and angina. In *Therapeutic applications of prostaglandins*, eds. J. Vane and J. O'Grady, Edward Arnold, London, 1993; 160-174.
 46. Cooper CL, Crow JW, Wheeler WS, Long WA. Prostaglandins in congestive heart failure". In *Therapeutic applications of prostaglandins*, eds. J. Vane and J. O'Grady, Edward Arnold, London, 1993; 187-197.
 47. Butt AY, Higenbottam TW, Wallwork J. Prostaglandins and primary pulmonary hypertension. In *Therapeutic applications of prostaglandins*, eds. J. Vane and J. O'Grady, Edward Arnold, London, 1993; 198-208.
 48. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288, 373-376.
 49. Furchgott RF. Studies on endothelium-dependent vasodilation and the endothelium-derived relaxing factor. *Acta Physiol. Scand.* 1990; 139,257-270.
 50. Moneada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: a pathway for the regulation of cell function and communica-

- tion. *Biochem. Pharmacol.* 1989;38, 1709-1715.
51. Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. *Hipertensión* 1989; 13, 658-667.
 52. Ignarro LJ. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol* 1990; 30, 535-560.
 53. Rapoport RM, Murad F. Agonist induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cyclic GMP'. *Circ. Res.*, 1983; 52, 352-357.
 54. Martin W, Villani GM, Jpthianandan, D. Furchgott RF. Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1985; 232,708-716.
 55. Griffith TM, Edwards DH, Lewis MJ, Newby AC, Henderson AH. The nature of endothelium derived vascular relaxant factor.. *Nature* 1984; 308, 645-647
 56. Cocks TM, Angus JA, Campbell JH, Campbell GR. Release and properties of endothelium-derived relaxing factor (EDRF) from endothelial cells in culture". *J. Cell. Physiol.* 1985; 123,310-320.
 57. Gryglewski RJ, Moneada S, Palmer RMJ. Bioassay of prostaglandin and endothelium-derived relaxing factor (EDRF) from porcine aortic endothelial cells". *Br. J. Pharmacol* 1986; 87, 685-694.
 58. Gryglewski RJ, Palmer RMJ, MoncadaS. Super-oxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor *Nature* 1986; 320, 454-456.
 59. Singer HA, Peach MJ. Endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta. Relaxation stimulated by arachidonic acid. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983; 226, 790-795.
 60. Furchgott RF. The role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1984; 24, 175-197.
 61. Pinto A, Abraham NG, Mullane KM. Cytochrome P-450-dependent monooxygenase activity and endothelium-dependent relaxations induced by arachidonic acid. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1986; 236, 445-451.
 62. Moneada S, Palmer RMJ, Gryglewski RJ. Mechanism of action of some inhibitors of endothelium-derived relaxing factor. *Proc. Natl Acad. Sci USA* 1986; 83, 9164-9168.
 63. Gibson QH, Roughton FJW. The kinetics and equilibria of the reactions of nitric oxide with sheep haemoglobin. *J. Physiol.* 1957; 136,507-526.
 64. Furchgott, RF. Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite: the basis for the proposal that the acidactivatable inhibitory factor from retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide. In *Vasodilatation: Vascular smooth muscle, peptides, autonomic nerves and endothelium*, ed. by P. M. Vanhoutte, Raven Press New York 1988,401-414.
 65. Ignarro LJ, Byrns RE Wood KS. Biochemical and pharmacological properties of endothelium-derived relaxing factor and its similarity to nitric oxide radical. In *Vasodilatation: Vascular smooth muscle, peptides, autonomic nerves and endothelium*, ed. by P.M. Vanhoutte, Raven Press, New York 1988; 427-436.
 66. Palmer RMJ, Ferrige AG, MoncadaS. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived

- relaxing factor. *Nature* 1987; 327, 524-526.
67. Stuehr DJ, Marletta MA. Induction of nitrite/nitrate synthesis in murine macrophages by BCG infection, lymphokines or interferon-g. *J. Immunol* 1987; 139, 518-525.
 68. Hibbs JB Jr, Taintor RR, Vavrin Z. Macrophage cytotoxicity: role for L-arginine deiminase activity and imino nitro-gen oxidation to nitrite. *Science* 1987; 235, 473-476.
 69. Palmer RMJ, Ashton DS, Moneada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333, 664-666.
 70. Palmer RMJ, Moneada S. A novel citrulline-forming enzyme implicated in the formation of nitric oxide by vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1989; 158, 348-352.
 71. Rees DD, Palmer RMJ, Hodson HF, Moneada S. A specific inhibitor of nitric oxide formation from L-arginine attenuates endothelium-dependent relaxation. *Br. J. Pharmacol* 1989; 96, 418-424.
 72. Amezcua JL, Dusting GJ, Palmer RMJ, Moneada S.: Acetylcholine induces vasodilatation in the rabbit isolated heart through the release of nitric oxide, the endogenous nitrovasodilator. *Br. J. Pharmacol* 1988; 95, 830-834.
 73. Amezcua JL, Palmer RMJ, De Souza BM, Moneada S. Nitric oxide synthesized from L-arginine regulates vascular tone in the coronary circulation of the rabbit. *Br. J. Pharmacol* 1989; 97, 1119-1124.
 74. Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989; 86, 3375-3378.
 75. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; ii, 997-1000.
 76. Gardiner SM, Compton AM, Bennett T, Palmer RMJ, Moncada S. Regional haemodynamic changes during oral ingestion of N^G-monomethyl-L-arginine or N^G-nitro-L-arginine methyl ester in conscious Brattleboro rats. *Br. J. Pharmacol.* 1990; 101; 10-12.
 77. Gardiner SM, Compton AM, Bennett T, Palmer RMJ, Moneada S. Persistent haemodynamic changes following prolonged infusions of N^G-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) in conscious rats. In *Nitric oxide from L-arginine: A bioregulatory system*, eds. S. Moneada & E.A. Higgs, Elsevier, Amsterdam, 1990, 489-491.
 78. Moneada S, Palmer RMJ, Higgs EA. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. *Hypertension* 1988; 12, 365-372.
 79. Feelisch M. The biochemical pathways of nitric oxide formation from nitrovasodilators: appropriate choice of exogenous NO donors and aspects of preparation and handling of aqueous NO Solutions. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1991; 17, S25-S33.
 80. Waldman SA, Murad F. Cyclic GMP synthesis and function. *Pharmacol. Rev.*, 1987; 39, 163-196.
 81. Radomski MW, Moneada S. Biological role of nitric oxide in platelet function. In: *Clinical relevance of nitric oxide in the cardiovascular system*, eds. S. Moneada, E.A. Higgs, J.R. Berra-zueta. Edi-complet S.S., Madrid, 1991, 3-28.
 82. Bath PMW, Hassall DG, Gladwin AM, Palmer RMJ, Martin JF. Nitric oxide and prostacyclin. Divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium *in vitro*. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1991; 11, 254-260.
 83. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; 86, 4651-4655.
 84. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J. Clin. Invest* 1989; 83, 1774-1777.
 85. Forstermann U. Properties and mechanisms of produc-

- tion and action of endothelium-derived relaxing factor. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 1986;8,S45-S51.
86. Cox DA, Vita JA, Treasure CB, Fish RD, Alexander RW, Ganz P, Selwyn AP. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans. *Circulation* 1989; 80, 458-465.
87. Celermajer, DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OJ, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340, 1111-1115.
88. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 1991; 338, 1546-1550.
89. Creager MA, Gallagher SJ, Girerd XJ, Coleman SM, Dzau VJ, Cooke JP. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J. Clin. Invest.* 1992; 90, 1248-1253.
90. Cooke JP, Tsao P. Cellular mechanisms of atherogenesis and the effects of nitric oxide. *Current Opinión in Cardiology* 1992; 7, 799-804.
91. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322, 22-27.
92. Calver A, Collier J, Moneada S, Vallance P. Effect of local intra-arterial N(G)-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. *Hypertension* 1992; 10, 1025-1031.
93. Chen PY, Sanders PW. L-arginine is a salt-sensitive hypertensive in Dahl/Rapp rats. *Circulation* 1991;88, 1559-1567.
94. Nakaki T, Hishikawa K, Suzuki H, Saruta T, Kato R. L-arginine-induced hypotension. *Lancet* 1990; 336, 696.
95. Petros AJ, Hewlett AM, Bogle RG, Pearson JD. L-arginine-induced hypotension. *Lancet* 1991; 337, 1044-1045.
96. Moneada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329, 2002-2012.
97. Fratacci MD, Frostell CG, Chen TY, Wain JC, Robinson DR, Zapol WM. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator of heparin-protamine vasoconstriction in sheep. *Anesthesiology* 1991; 75, 990-999.
98. Frostell C, Fratacci MD, Wain JC, Jones R, Zapol WM. Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1991; 83, 2038-2047.
99. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338, 1173-1174.
100. Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pisón U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328, 399-405.
101. Gerlach H, Pappert D, Lewandowski K, Rossaint R, Falke KJ. Long-term inhalation with evaluated low doses of nitric oxide for selective improvement of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1993; 19,443-449.
102. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moneada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1991; 181, 852-857.
103. Deguchi T, Yoshioka M. Endogenous activating factor for guanylate cyclase in synaptosomal-soluble fraction of rat brain. *Biol. Chem.* 1977; 252, 7617-7619.
104. Deguchi T, Yoshioka M. L-arginine identified as an endogenous activator for soluble

- guanylate cyclase from neuroblastoma cells. *J. Biol. Chem.* 1982; 257, 10147-10152.
105. Miki N, Kawabe Y, Kuriyama K. Activation of cerebral guanylate cyclase by nitric oxide. *Biochem Biophys Res. Commun.* 1977; 75, 851-856.
106. Knowles RG, Palacios M, Palmer RMJ, Moneada S. Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nervous system: a transduction mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase. *Proc. Natl Acad. Sci USA*, 1989, 86, 5159-5162.
107. Garthwaite J, Charles SL, Chess Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 1988; 336, 385-388.
108. Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends in Neurosciences* 1991; 14, 60-67.
109. Garthwaite J. Nitric oxide signalling in the nervous system. *The neurosciences* 1993; 5, 171-180.
110. Forstermann U, Gorsky LD, Pollock JS, Schmidt HH, Heller M, Murad F. Regional distribution of EDRF/NO-synthesizing enzyme(s) in rat brain. *Biochem Biophys Res. Commun* 1990; 168, 727-732.
111. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 1990; 347, 768-770.
112. Springall DR, Riveros-Moreno V, Buttery L, Suburo A, Bishop AE, Merrett M, Moneada S, Polak JM. Immunological detection of nitric oxide synthase(s) in human tissues using heterologous antibodies suggesting different isoforms. *Histochemistry*, 1992; 98, 259-266.
113. Rodrigo J, Springall DR, Uttenthal O, Bentura ML, Abadía Molina F, Riveros-Moreno V, Martínez-Murillo R, Polak JM, Moneada S. Localization of nitric oxide synthase in the adult rat brain. *Philosophical Transactions B. The Royal Society* 1994, 345, 175-221.
114. Shibuki K, Okada D. Endogenous nitric oxide release required for long-term synaptic depression in the cerebellum. *Nature* 1991; 349, 326-328.
115. Bohme GA, BonC, Stutzmann JM, Doble A, Blanchard JC. Possible involvement of nitric oxide in long-term potentiation. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 199, 379-381.
116. O'Dell TJ, Hawkins RD, Kandel ER, Arancio O. Test of the roles of two diffusible substances in long-term potentiation: evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; 88, 11285-11289.
117. Schuman EM, Madison DV. A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long-term potentiation. *Science* 1991; 254, 1503-1506.
118. Coolingridge GL, Kehl SJ, McLenna H. Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J. Physiol.* 1983; 334, 33k-46.
119. Chapman PF, Atkins CM, Alien MT, Haley JE, Steinmetz JE. Inhibition of nitric oxide synthesis impairs two different forms of learning. *Neuro Report* 1992; 3, 567-570.
120. Togashi H, Sakuma I, Yoshioka M, Kobayashi T, Yasuda H, Kitabatake A, Saito H, Gross S.S, Levi R.A. Central nervous system action of nitric oxide in blood pressure regulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 262, 343-347.

121. Toda N, Okamura T. Regulation by nitroxidergic nerve of arterial tone. *News Physiol Sel*, 1992; 7, 148-152.
122. Gally JA, Read P, Montague PR, Reeke Jr GN, Edelman GM. The NO hypothesis: possible effects of a short-lived, rapidly diffusible signal in the development and function of the nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1990; 87, 3547-3551.
123. Morley JEF, Flood JF. Evidence that nitric oxide modulates food intake in mice. *Life Sciences* 1991; 49, 707-711.
124. McMahon SB, Lewin GR, Wall PD. Central hyperexcitability triggered by noxious inputs. *Current Opinión in Neurowbiol* 1993; 3, 602-610.
125. Kolesnikov YA, Pick CG, Pasternak GW. N^G-nitro-L-arginine prevents morphine tolerance. *Eur. J. Pharmacol.* 1992; 221, 399-400.
126. Dawson VL, Dawson TM, London ED, Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991; 88, 6368-6371.
127. Mollace V, Bagetta G, Nistico G. Evidence that L-arginine possesses proconvulsant effects mediated through nitric oxide. *Neuro Report* 1991; 2, 269-272.
128. Nowicki JP, Duval D, Pognet H, Scatton B. Nitric oxide mediates neuronal death after local cerebral ischemia in mouse. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 204, 339-340.
129. Sancesario G, Iannone M, D'Angelo V, Nistico G, Bernardi G. N^G-nitro-L-arginine-methyl ester inhibits electrocortical recovery subsequent to transient global brain ischemia in mongolian gerbil. *Funct Neurol* 1992, 7, 123-127.
130. Dawson VL, Dawson TM, Uhl GR, Snyder SH. Human immunodeficiency virus type 1 coat protein neurotoxicity mediated by nitric oxide in primary cortical cultures. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1993; 90, 3256-3259.
131. Koprowski H, Zheng YM, Heber-Katz E, Fraser N, Rorke L, Fu ZF, Hanlon C, Dietzschold B. In vivo expression of inducible nitric oxide synthase in experimentally induced neurologic diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1993; 90, 3024-3027.
132. Hope BT, Michael GJ, Knigge KM, Vincent SR. Neuronal NADPH diaphorase is a nitric oxide synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1991; 88, 2811-2814.
133. Dawson TM, Bredt DS, Fetuki M, Hwang PM, Snyder SH. Nitric oxide synthase and neuronal NADPH diaphorase are identical in brain and peripheral tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1991; 88, 7797-7801.
134. Zielasek J, Tausch M, Toyka KV, Hartung HP. Production of nitrite by neonatal rat microglial cells/brain macrophages. *Cellular Immunol.* 1992; 141, 111-120.
135. Boje KM, Arora PK. Microglial-produced nitric oxide and reactive nitrogen oxides mediate neuronal cell death. *Brain Res.* 1992; 587, 250-256.
136. Duarte IDG, Lorenzetti BB, Ferreira SH. Acetylcholine induces peripheral analgesia by the release of nitric oxide. In *Nitric oxide from L-arginine: a bioregulatory system*, eds. S. Moneada and E. A. Higgs, Elsevier, Amsterdam, 1990; 165-170.
137. Gillespie JS, Liu X, Martin W. The neurotransmitter of the non-adrenergic non-cholinergic inhibitory nerves to smooth muscle of the genital system. In *Nitric oxide from L-arginine: a bioregulatory system*, eds. S.

- Moneada and E. A. Higgs, Elsevier, Amsterdam, 1990; 147-164.
138. Rand MJ. Nitroergic transmission: nitric oxide as a mediator of non-adrenergic, non-cholinergic neuro-effector transmission. *Clin. Exper. Pharmacol. & Physiol.* 1992; 19, 147-169.
139. Li CG, Rand MJ. Nitric oxide and vasoactive intestinal polypeptide mediate non-adrenergic, non-cholinergic inhibitory transmission to smooth muscle of the rat gastric fundus. *Eur. J. Pharmacol.* 1990; 191, 303-309.
- HO. Desai KM, Sessa WC, Vane JR. Involvement of nitric oxide in the reflex relaxation of the stomach to accommodate food or fluid. *Nature* 1991; 351, 477-479.
141. Tottrup A, Svane D, Forman A. Nitric oxide mediating NANC inhibition in opossum lower esophageal sphincter. *Am. J. Physiol.* 1991; 260, G385-G389.
142. Mourelle M, Guarner F, Moneada S, Malagelada JR. The arginine: nitric oxide pathway relaxes the sphincter of Oddi and modulates its motor activity. *Gastroenterology*, 1993; 105, 1299-1305.
143. Mourelle M, Guarner F, Molero X, Moneada S, Malagelada JR. Regulation of gall bladder motility by the arginine-nitric oxide pathway in guinea pig. *Gut*. 1993; 34, 911-915.
144. Bult H, Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, Jordaens FH, Van Maercke YM, Hermán AG. Nitric oxide as an inhibitory nonadrenergic non-cholinergic neurotransmitter. *Nature* 1990; 345, 346-347.
145. Tam FSF, Hillier K. The role of nitric oxide in mediating non-adrenergic non-cholinergic relaxation in longitudinal muscle of human taenia coli. *Life Sciences* 1992; 51, 1277-1284.
146. Burleigh DE. N(G)-nitro-L-arginine reduces nonadrenergic, noncholinergic relaxation of human gut. *Gastroenterology* 1992; 102, 679-683.
147. Vanderwinden JM, Mailleux P, Schiffmann SN, Vanderhaeghen JJ, De Laet MR. Nitric oxide synthase activity in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327, 511-515.
148. Mearin F, Mourelle M, Guarner F, Salas A, Riveros-Moreno V, Moneada S, Malagelada JR. Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastrooesophageal junction. *Eur. J. Clin. Invest.* 1993; 23, 724-728.
149. Calignano A, Whittle BJR, Di Rosa M, Moneada S. Involvement of endogenous nitric oxide in the regulation of rat intestinal motility *in vivo*. *Eur. J. Pharmacol* 1992; 229, 273-276.
150. Holmquist F, Hediund H, Andersson K. L-NG nitro arginine inhibits non-adrenergic noncholinergic relaxation of human isolated corpus cavernosum. *Acta Physiol. Scand.* 1991; 141, 441-442.
151. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro, LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic noncholinergic neurotransmission. *N. Eng. J. Med.* 1992; 326, 90-94.
152. Kim, N, Azadzo KM, Goldstein I, De Tejada IS. A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J. Clin. Invest* 1991; 88, 112-118.
153. Buraett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TSK, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992; 257, 401-403.
154. UCG, Rand MJ. Evidence that part of the NANC relaxant

- response of guinea-pig trachea to eléctrica! field stimulation is mediated by nitric oxide. *Br. J. Pharmacol* 1991; 102, 91-94.
155. Belvisi MG, Stretton CD, Yacoub M, Barnes PJ. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in humans *Eur. J. Pharmacol*, 1992; 210, 221-222.
156. Persson K, Igawa Y, Mattiasson A, Andersson KE. Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway in the rat lower urinary tract *in vivo* and *in vitro*. *Br. J. Pharmacol* 1992; 107, 178-184.
157. Mitchell HH, Shohle KA, Grindley HS. The origin of the nitrates in the urine. *J. Biol. Chem.* 1916; 24,461-490.
158. Green LC, Tannembaum SR, Goldman R. Nitrate synthesis in the germfree and conventional rat. *Science* 1981; 212,56-58.
159. Stuehr DJ, Marletta MA. Mammalian nitrate biosynthesis: mouse macrophages produce nitrite and nitrate in response to *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1985; 82, 7738-7742.
160. Hibbs JB Jr, Vavrin Z, Taintor RR. L-arginine is required for expression of the activated macrophage effector mechanism causing selective metabolic inhibition in target cells. *Immunol* 1987; 138,550-565.
161. Marletta MA, Yoon PS, Iyengar R, Leaf CD, Wishnok JS. Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate. *Biochemistry* 1988; 27,8706-8711.
162. Hibbs JB Jr, Taintor RR, Vavrin Z, Rachlin EM. Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 1988; 157,87-94.
163. Stuehr D, Gross S, Sakuma I, Levi R, Nathan C. Activated murine macrophages secrete a metabolite of arginine with the bioactivity of endothelium-derived relaxing factor and the chemical reactivity of nitric oxide. *J. Exp. Med.* 1989; 169, 1011-1020.
164. Hibbs JB Jr, Taintor RR, Vavrin Z, Granger DL, Drapier JC, Amber IJ, Lancaster JR Jr. Synthesis of nitric oxide from a terminal guanidino nitrogen atom of L-arginine: a molecular mechanism regulating cellular proliferation that targets intracellular iron. In *Nitric oxide from L-arginine: a bioregulatory system*, eds. S. Moneada and E.A. Higgs, Elsevier, Amsterdam, 1990, 189-223.
165. Nathan CF, Hibbs JB Jr. Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity. *Current Opinión in Immunology* 1991; 3, 65-70.
166. Moneada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide; physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharm. Revs* 1991; 43, 109-142.
167. Radomski MW, Palmer RMJ, Moneada S. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1990; 87,10043-10047.
168. Dí Rosa M, Radomski M, Carnuccio R, Moneada S. Glucocorticoids inhibit the induction of nitric oxide synthase in macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1990; 172, 1246-1252.
169. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxy radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1990; 87, 1620-1624.
170. Curran RD, Billiar TR, Stuehr DJ, Hofmann K, Simmons RL. Hepatocytes produce nitrogen oxides from L-arginine in response to inflammatory products from Kupffer cells.

- J. Exp. Med.* 1989; 170, 1769-1774.
171. Vallance P, Moneada S. Nitric oxide-from mediator to medicine. */. Royal College of Physicians* 1994; 28, 209-219.
172. Vallance P, Moneada S. The role of endogenous nitric oxide in septic shock. *New Horizons* 1993; 1, 77-86.
173. Knowles RG, Moneada S. Nitric oxide synthases in mammals /izoc/^m y 1994; 298, 249-258.
174. Schmidt HHHW, Murad R. Purification and characterization of a human NO synthase. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1991; 181, 1372-1377.
175. Bredt DS, Hwang PM, Glatt CE, Lowenstein C, Reed RR, Snyder SH. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase. *Nature* 1991; 351, 714-718.
176. Lamas S, Marsden PA, Li GK, Tempst P, Michel T. Endothelial nitric oxide synthase: molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1992; 89, 6348-6352.
177. Xie Q, Cho HJ, Calaycay J, Mumford RA, Swiderek KM, Lee TD, Ding A, Troso T, Nathan C. Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages *Science* 1992; 256, 225-228.
178. Forstermann U, Schmidt HHHW, Pollock JS, Sheng H, Mitchell JA, Warner TD, Nakane M, Murad F. Isoforms of nitric oxide synthase. Characterization and purification from different cell types. *Biochem Pharmacol.* 1991; 42, 1849-1857. 179. Knowles RG, Moneada S. Nitric oxide as a signal in blood vessels. *Trends in Biochemical Science*, 1992; 17, 399-402.
180. Cho JH, Xie QW, Calaycay J, Mumford RA, Swiderek KM, Lee TD, Nathan C. Calmodulin is a subunit of nitric oxide synthase from macrophages. *J. Exp. Med.* 1992; 176, 599-604.
181. Salter M, Knowles RG, Moneada S. Widespread tissue distribution, species distribution and changes in activity of Ca^{2+} -dependent and Ca^{2+} -independent nitric oxide synthase & s. *FEBS Lett* 1991, 291, 145-149.
182. Palmer RMJ, Andrews T, Foxwell NA, Moneada S. Glucocorticoids do not affect the induction by interleukin-1 of Ca^{2+} -dependent NO synthase in rabbit chondrocytes. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 1992; 188, 209-215.
183. Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG, Moneada S. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91, 5212-5216.
184. Bagetta G, Corasaniti MT, Melino G, Paoletti AM, Finazzi-Agro A, Nistico G. Lithium and tacrine increase the expression of nitric oxide synthase mRNA in the hippocampus of rat. *Biochem Biophys. Res. Commun* 1993; 197, 1132-1139.
185. Radomski MW, Martin JF, Moneada S. Synthesis of nitric oxide by the haemocytes of the American horseshoe crab (*Limulus polyphemus*). *Phil. Trans. R. Soc. Lond B*, 1991; 334, 129-133.
186. Ribeiro JMC, Hazzard JMH, Nussenzveig RH, Champagne DE, Walker FA. Reversible binding of nitric oxide by a salivary heme protein from a blood-sucking insect. *Science* 1993; 260, 539-541.
187. Martínez A, Riveros-Moreno V, Polak JM, Moneada S, Sesma P. Nitric oxide (NO) synthase-immunoreactivity in the starfish *Marthastearia glacialis*. *Cell and Tissue Res.* 1994; 275, 599-603.

Artículo de Revisión

Advances in the epilepsies and epileptic syndrome classification

AVANCES EN LA CLASIFICACIÓN DÉ LAS EPILEPSIAS Y LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS

RESUMEN

Las epilepsias afectan de 100 a 200 millones de personas alrededor del mundo, siendo uno de los primeros causas de morbilidad.

Los autores revisan los avances en la clasificación de las epilepsias y los síndromes epilépticos así como los avances en los genes de las epilepsias.

Palabras claves: epilepsias, síndromes epilépticos, clasificación, genes.

ABSTRACT

The epilepsies affect 100 to 200 peoples worldwide, being one of the first causes of morbidity.

The authors performed an update in the epilepsies and epileptic syndromes classification, as well as the epilepsies, genes.

Dr. Marco T. Medina (1,3), Dr. P. Genton(2), Dra. Ch. Dravet(2), Dra. M. Bureau(2), Dr. J. Roger(2) y Dr. Antonio V. Delgado-Escueta (3)

1 Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras

2 Centre Saint Paul, Marsella, Francia

3 Comprehensive Epilepsy Program, University of California at Los Angeles, Los Angeles

Key words: epilepsies, epileptic syndromes, classifications, genes

Las epilepsias afectan de 100 a 200 millones de personas alrededor del mundo, siendo una de las primeras causas de morbilidad. Desde el siglo V antes de Cristo se ha sospechado que su etiología tiene una base genética y/o adquirida. En la colección de escritos médicos antiguos, Hipócrates escribía en contra de las supersticiones y de los brujos que "la epilepsia no es menos divina que otras enfermedades y como otras enfermedades esta es hereditaria" (citado en 1)

Muchos intentos se han realizado en clasificar desde entonces a las epilepsias. Hugling Jackson el siglo pasado fue el primero en dar una base científica a la etiología de las epilepsias, fue no obstante hasta el advenimiento del Electroencefalograma, estudios de neuroimagen como la Tomografía y la Imagen de Resonancia Magnética y recientemente la genética molecular las que han permitido un mejor entendimiento y una mejor clasificación de las Epilepsias.

Henrie Gastaut fue uno de los pioneros en el intento de clasificar las epilepsias en una forma estructurada, inicialmente se clasificaron en 1981 las crisis epilépticas y en 1989 se aceptó una Clasificación de Las Epilepsias y Los Síndromes Epilépticos que fue propuesta principalmente por el Centro Saint Paul en Marsella, Francia (2-5).

La investigación ha continuado en esta área y se han hecho progresos importantes, sobre todo, en las formas genéticas, apoyado en la Biología Molecular, lo cual ha permitido mediante la técnica de ligamiento genético y de mapeo genético físico, identificar los genes de epilepsias muy frecuentes como la Epilepsia Mioclónica Juvenil (en el cromosoma 6p así como de epilepsias menos frecuentes como la Enfermedad Unverricht-Lundborg cuyo gen en el cromosoma 21 y su mutación en la Cistatina B ha sido reportado recientemente así como de más de 10 epilepsias diferentes (1,6-8) (Cuadro I)

Cuadro I Loci cromosómicos Identificados en las
Epilepsias Generalizadas y parciales idiopáticos

Epilepsia	Cromosoma
Epilepsia Mioclónica Juvenil	6p11
Epilepsia Mioclónica Juvenil mezclado con ausencias	1p
Epilepsia generalizada idiopática	8q
Epilepsia Mioclónica Juvenil	15q
Epilepsia de Ausencias de la niñez	8q24
Convulsiones neonatales familiares benignas	20q
Convulsiones familiares benignas	8q
Convulsiones infantiles familiares benignas	19q
Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante	20q
Epilepsia del lóbulo temporal con síntomas auditivos	10q
Epilepsia autosómica dominante con focos variables	18q
Convulsiones febriles familiares	8 y 19p

Otros avances importantes han estado relacionados en el advenimiento de técnicas de neuroimagen tal como la Resonancia Magnética que ha permitido identificar patologías del Desarrollo tal como las Displasias Cerebrales que se han constituido como una de las más importantes causas de epilepsia intratable (1). Indudablemente los avances en los mecanismos básicos de la Epilepsias han permitido

comprender mejor la epileptogenesis y así mismo explicar la variedad importante de epilepsias y síndromes epilépticos (6-8). Durante los últimos 7 años posterior a la publicación de la clasificación de las epilepsias, el tiempo ha demostrado su utilidad y la expansión de estos conceptos básicos a nivel internacional ha sido invaluable en la consolidación de diferentes

líneas de investigación, en base a conceptos unitarios y un lenguaje común. No obstante tal como se desprende del descubrimientos de nuevas epilepsias y de los mecanismos moleculares subyacentes, esta clasificación es cambiante y modificable. La clasificación del 1989 mantiene la distinción de epilepsias generalizadas y

epilepsias parciales (3) e introduce, además de los conceptos clásicos de epilepsias idiopática y epilepsia sintomática (4), un nuevo concepto, el de epilepsia criptogénica (criptogénico significa: "que tiene origen oculto") Se prefiere el uso del término criptogénico al de criptogenético, que se puede prestar a confusión (1,2,5).

Una epilepsia idiopática debe reunir un conjunto de criterios clínicos y electroencefalográficos estrictos, que se describirán posteriormente. Por otra parte, los criterios de una epilepsia sintomática son menos estrictos ya que ésta puede ser consecuencia de un trastorno conocido o sospechado del sistema nervioso central. En la actualidad se ignora si todos los pacientes que no cumplen criterios de epilepsia idiopática tienen, por lo tanto, una epilepsia sintomática (1,2,5).

Una lesión en el sistema nervioso central no es forzosamente responsable de una epilepsia. Se han descrito casos de epilepsia parcial idiopática completamente típicos, tanto desde el punto de vista electroclínico-semiológico y de pronóstico, en individuos portadores de lesiones cerebrales. Es factible hablar de una epilepsia sintomática cuando disponemos de una prueba que nos indique que el evento patológico que ha precedido a la aparición de la epilepsia ha dejado una secuela orgánica que afecta a la corteza cerebral y que ese sitio coincide con la sintomatología clínica y electroencefalográfica del paciente. Se puede disponer de los siguientes criterios clínicos y

paraclínicos de una epilepsia sintomática introducidos por la Escuela de Marsella, Francia:

1. La existencia, en los antecedentes del paciente, de un evento que haya implicado sufrimiento cerebral y que haya dejado o pueda dejar, secuelas definitivas (pérdida neuronal, gliosis, etc.).
2. La existencia de una semiología neurológica deficitaria, que constituya una prueba de la existencia de una lesión cerebral.

Es necesario que el tipo de epilepsia esté conforme a la lesión.

3. La constatación de anomalías en los exámenes de neuroimagen, tales como la tomografía computada (TAC o la imagen por resonancia magnética IRM), no representan más que una prueba circunstancial con las mismas restricciones que los déficits neurológicos focales.
4. Las anomalías cerebrales constatadas mediante los estudios de evaluación funcional del sistema nervioso, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía por emisión monofotónica (SPECT), no son más que una simple sospecha ya que estos procedimientos no son prueba formal de una lesión epileptogénica.
5. El electroencefalograma (EEG) puede poner en evidencias las anomalías asociadas a los paroxismos epilépticos, aún cuando los

otros exámenes resulten negativos. Dichas anomalías son sintomáticas de una lesión cerebral (foco epiléptico).

Los enfermos que no cumplen estos criterios, ni aquellos de las epilepsias idiopáticas, pueden ser codificados temporalmente bajo el título de epilepsias criptogénicas. Para ciertos pacientes, la evolución de una lesión cerebral permitirá detectarlas posteriormente. En otros casos, la práctica de una IRM permitirá detectar anomalías no visibles en la TAC (1,2).

Una Clasificación de las Epilepsias y los Síndromes epilépticos es cambiante basado no sólo en el hecho de los avances científicos sino aquellos mediados por historia natural de ciertas epilepsias, que pueden implicar un cambio de categoría. Este es el caso de un niño que presenta un síndrome de Lennox-Gastaut-Dravet en la infancia y que luego, durante la edad adulta, presenta una epilepsia parcial sintomática típica. Se debe clasificar a la epilepsia en función de la semiología electroclínica actual (1,2).

Por otra parte, la clasificación obligada en epilepsias generalizadas y epilepsias parciales, pone en evidencia un problema importante: el grupo de epilepsias en las que no es posible determinar si son generalizadas o parciales y que comprende aquellas epilepsias en las que se ignoran datos y aquellas epilepsias que presentan síntomas clínicos y electroencefalográficos de epilepsias generalizadas y de epilepsias parciales. En este último grupo se incluyen

diversos síndromes: epilepsia mioclónica infantil severa, epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento y el síndrome de Landau Kleffner (en el cual un tercio de los pacientes no presentan crisis epilépticas). Otros síndromes epilépticos han sido clasificados sin que reúnan los criterios de un tipo particular de epilepsia. Tal es el caso de las convulsiones neonatales (familiares o no familiares), que han sido consideradas como parte de las epilepsias generalizadas idiopáticas, sin que cumplan completamente los criterios clínicos o electroencefalográfico de las mismas (1-5).

EPILEPSIAS Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS RELACIONADOS A UNA LOCALIZACIÓN (PARCIALES, FOCALES)

Las epilepsias y síndromes epilépticos relacionados a una localización son aquellos en los que la semiología durante la crisis o los resultados de las investigaciones, revelan el origen focal de las mismas. En este grupo se incluyen no solamente pacientes con lesiones circunscritas y estables, sino también pacientes que presentan lesiones menos bien definidas y que pueden presentar crisis cuyo punto de partida es variable (1-5).

1. Epilepsias parciales idiopáticas (dependientes de la edad)

Las epilepsias parciales idiopáticas son las epilepsias del niño, en las que tanto las crisis

como las anomalías electroencefalográficas, son focales. Ellas están ligadas a la edad, ocurren sin lesión anatómica demostrable y llegan a remitir en forma espontánea. Los pacientes no presentan déficit neurológico ni intelectual, ni antecedentes significativos (aparte de los antecedentes familiares de epilepsia benigna).

Las crisis suelen ser breves y ocasionales, aunque al inicio del cuadro pueden ser frecuentes. El tipo de crisis puede variar de un caso a otro, pero habitualmente es el mismo tipo de crisis en un paciente dado. El EEG se caracteriza por actividad de fondo normal y por puntas localizadas y repetitivas de alto voltaje, que pueden ser multifocales. Pueden registrarse brotes breves de complejos punta-onda generalizados. Las anomalías focales aumentan durante el sueño, pero su morfología no cambia (1-5). Dentro de las formas más importantes en esta categoría se encuentran:

La Epilepsia parcial benigna con puntas centrotemporales (epilepsia benigna con paroxismos rolándicos)

Este tipo de epilepsia es un síndrome en el que se presentan crisis parciales breves, motoras y sensitivas, con localización hemifacial y tendencia a la generalización secundaria. Las crisis parciales simples y las crisis tónico-clónicas generalizadas se presentan a menudo durante el sueño. La edad de inicio es entre los 3 y 13 años (con pico máximo entre los 9 y 10 años). Hay predisposición genética y predominancia masculina. El EEG pone en

evidencia la presencia de puntas lentas (u ondas rápidas) centrotemporales de alto voltaje, que pueden ser seguidas de una onda lenta. Estas anomalías son activadas durante el sueño y tienden a propagarse sobre el hemisferio cerebral opuesto (1-5).

Epilepsia infantil con paroxismos occipitales:

Este síndrome se parece en términos generales al precedente. Las crisis comienzan con síntomas visuales (amaurosis, fosfenos, ilusiones o alucinaciones) y son seguidas a menudo de una crisis hemiclónica o de automatismos. En el 25% de los casos, las crisis son seguidas de cefalea vascular de tipo migrañosa. El EEG muestra brotes de complejos punta-onda o elementos angulares de gran amplitud, que sobrevienen de manera rítmica a nivel de las regiones occipitales o temporales posteriores de uno o de los dos hemisferios cerebrales. Estas anomalías se constatan cuando el paciente tiene sus párpados cerrados. Durante las crisis la descarga occipital puede propagarse hacia la región central o temporal. No es posible, hasta el momento, señalar el pronóstico de este síndrome (1-5).

Epilepsia primaria de la lectura:

En este síndrome todas o casi todas las crisis son provocadas por la lectura (especialmente en voz alta) y sobrevienen independientemente del contenido del texto. Se trata de crisis parciales motoras que afectan los músculos de la masticación o de crisis visuales.

Si el estímulo no es interrumpido, pueden sobrevenir crisis tónico-clónicas generalizadas. Este síndrome puede ser hereditario. El inicio se presenta típicamente en el adolescente mayor y la epilepsia evoluciona de manera benigna. El examen clínico y los estudios de neuro-imagen son normales. El EEG pone en evidencia brotes de puntas o complejos punta-onda a nivel de las regiones parietotemporales del hemisferio cerebral dominante. Se pueden registrar, igualmente, brotes de complejos punta-onda generalizados (1-5).

Epilepsias Parciales Sintomáticas:

Epilepsia parcial continua progresiva de la niñez (síndrome de Kojewnikoff); han sido reconocidos dos tipos de epilepsia parcial continua. El primero, denominado también síndrome de Rasmussen, está relacionado a una encefalitis crónica focal que comienza en la infancia y constituye un síndrome epiléptico particular. El otro tipo representa una forma de epilepsia parcial rolándica(1-5).

Síndromes caracterizados por crisis con un modo específico de provocación: En ciertas epilepsias sintomáticas, todas o parte de las crisis pueden ser desencadenadas por maniobras específicas de precipitación. Los ejemplos típicos son la epilepsia-sobresalto y la epilepsia desencadenada por el movimiento.

Además de estos dos grupos, que representan formas raras de epilepsia, la categoría de las epilepsias parciales sintomáticas

incluye síndromes extremadamente variables, que se basan en el tipo de crisis y en otras características clínicas, así como en la localización anatómica de la lesión y en la etiología conocida o sospechada. Las crisis son clasificadas de acuerdo a la Clasificación Internacional de las Crisis Epilépticas de 1981 (3). La localización anatómica debe ser estudiada con cuidado. El EEG de superficie, interictal, puede ser engañoso. Los hallazgos morfológicos de los estudios de neuroimagen no son necesariamente atribuibles a la lesión epileptogénica. La sintomatología de las crisis y a veces otras manifestaciones clínicas, ofrecen una información valiosa. El primer signo o síntoma de la crisis suele ser el indicador más importante del sitio original de la descarga epileptogénica, ya que los fenómenos ictales siguientes pueden reflejar solamente la propagación de la crisis a través del cerebro. La secuencia de la crisis, sin embargo, puede tener valor localizador. Se debe reconocer el concepto de que una crisis puede comenzar en una región clínicamente muda y que el primer signo clínico no aparece hasta que la propagación del foco alcanza una zona cerebral elocuente, alejada del sitio inicial. Las descripciones siguientes de los diferentes síndromes focales están basadas en los datos suministrados por estudios electroencefalográficos con electrodos profundos (1-5).

Epilepsia del Lóbulo Temporal

Se manifiesta por crisis parciales complejas, crisis con generalización secundaria, o por

una asociación de diferentes tipos de crisis. Con frecuencia se constata antecedentes de crisis febriles o familiares con epilepsia. Pueden observarse alteraciones en la memoria. La evaluación mediante estudios funcionales de imagen (PET) usualmente revela una zona de hipometabolismo temporal. El EEG revela puntas temporales uni- o bilaterales. Las epilepsias del lóbulo temporal comienzan frecuentemente en la infancia o en el adulto joven (1-5).

Características

Electroencefalográficas:

- 1) En este tipo de crisis el EEG puede ser completamente normal.
- 2) Se puede apreciar una discreta asimetría en la actividad de fondo (en ocasiones, dicha asimetría es marcada).

Las crisis sobrevienen en brotes, a intervalos regulares o de manera imprevisible.

Características clínicas:

- 1) Las crisis parciales simples se caracterizan por síntomas autonómicos y/o psíquicos, asociados o no con fenómenos sensoriales, olfativos o auditivos (incluyendo ilusiones). Es frecuente la presencia de una sensación epigástrica ascendente.
- 2) Las crisis parciales complejas empiezan usualmente con una detención de la actividad motriz, seguida de automatismos oroalimentarios. Pueden seguir rápidamente otros

automatismos. La duración de la crisis es mayor de 1 minuto. Frecuentemente se observa confusión post-ictal. Las crisis son seguidas de amnesia y la recuperación es progresiva.

- 3) Se puede apreciar puntas, ondas angulares o lentas, uni- o bilaterales, sincrónicas o asincrónicas. Estas alteraciones pueden extenderse más allá de la región temporal.
- 4) Además de los datos aportados por el EEG de superficie, el registro con electrodos profundos puede ofrecer una mejor definición de la distribución intracraneal de las anomalías interictales.

En las epilepsias del lóbulo temporal, diversas modificaciones del EEG pueden acompañar a la sintomatología ictal inicial, tales como: a) interrupción uni- o bilateral de la actividad de fondo y b) actividad rápida de bajo voltaje con puntas rítmicas o de ondas lentas rítmicas, a nivel de la región temporal o más allá de la misma. El inicio de las manifestaciones electroencefalográficas puede o no coincidir con el inicio de las manifestaciones clínicas. Los registros intracraneales suelen suministrar información suplementaria sobre la evolución cronológica y espacial de la descarga (1-5).

Crisis amigdaló-hipocámpicas (límbicas mesiobasales o rinocefálicas):

Son las crisis más frecuentes. Sus síntomas son los descritos en el párrafo anterior a

excepción de las manifestaciones auditivas. El EEG interictal de superficie puede ser normal o mostrar ondas angulares o lentas, uni- o bilaterales, sincrónicas o asincrónicas. El EEG intracraneal interictal puede mostrar puntas u ondas lentas angulares a nivel temporo-mesial anterior. Las crisis se caracterizan por molestias epigástricas ascendente, con náuseas, borborigmos, eructos, rapidez cutánea, rubor facial, apnea, dilatación pupilar, miedo o pánico y alucinaciones olfatosgustativas (1-5).

Crisis temporales laterales: Se caracterizan por crisis parciales simples manifestadas por ilusiones o alucinaciones auditivas, estados de ensoñación, ilusiones visuales o trastornos del lenguaje si el foco epileptógeno está situado en el hemisferio dominante. Estas crisis pueden transformarse secundariamente en parciales complejas, si hay extensión hacia las estructuras temporo-mesiales o extratemporales. El EEG de superficie muestra puntas a nivel temporal medial o posterior, uni- o bilaterales, que predominan en las derivaciones laterales (1-5).

Recientemente Delgado-Escueta ha identificado una forma de epilepsia mixta que involucra tanto estructuras laterales como amigdaló-hipocámpicas.

Epilepsia del Lóbulo Frontal

Se caracterizan por crisis parciales simples, crisis parciales complejas, crisis secundariamente generalizadas o por una asociación de diferentes tipos de crisis. Las

crisis suelen ser abundantes durante el día, pero también se presentan durante el sueño. Estas crisis suelen ser interpretadas como crisis psicógenas. Los estados de mal epiléptico son frecuentes (1-5).

Los siguientes datos son muy sugestivos de epilepsia de lóbulo frontal:

- 1) Crisis breves.
- 2) Crisis parciales complejas de origen frontal, la confusión post-ictal es mínima o ausente.
- 3) Generalización secundaria rápida, más frecuente en las crisis del lóbulo frontal que en las del lóbulo temporal.
- 4) Manifestaciones motrices tónicas o posturales en primer plano.
- 5) Automatismos gestuales complejos, frecuentes al inicio de la crisis.
- 6) Caídas frecuentes cuando la descarga es unilateral.

Características electroencefalográficas:

- 1) Ausencia de anomalías
- 2) Asimetría en la actividad de fondo, con puntas u ondas lentas angulares a nivel frontal.
- 3) Elementos angulares y ondas lentas (uni- o bilaterales o unilaterales multilobares).

Los registros intracraneales permiten algunas veces distinguir el origen uni- o bilateral de las crisis. En las crisis del lóbulo frontal, diferentes modificaciones en el EEG pueden acompañar la sintomatología clínica inicial. Ocasionalmente, las alteraciones en el EEG preceden al inicio de la crisis, teniendo un gran valor

localizador: a) actividad rápida de poca amplitud, frontal o multilobar, frecuentemente bilateral, entremezclada con puntas, puntas rítmicas, puntas-onda rítmicas u ondas lentas rítmicas; b) ondas lentas y ondas angulares aisladas de gran amplitud, bilaterales, seguidas de un aplanamiento de la actividad en forma difusa. Según la metodología utilizada, los registros intracraneos pueden aportar información suplementaria sobre la evolución cronológica y espacial de las descargas epilépticas.

A continuación se describen algunas de las crisis del lóbulo frontal. Es importante recordar, sin embargo, que diversas regiones del lóbulo frontal pueden ser afectadas rápidamente por las crisis y que estos tipos específicos de crisis pueden ser imposibles de discernir.(1-5).

Crisis del área motriz suplementaria: se caracterizan por manifestaciones posturales, tónicas focales, con vocalización, detención del lenguaje y posturas de combate.

Crisis del cíngulo: son de tipo parcial complejo, acompañadas desde el inicio por automatismos gestuales complejos. Son frecuentes los signos vegetativos, lo mismo que los cambios en el humor y afecto.

Crisis de la región anterior fronto-polar caracterizadas por un pensamiento forzado o por una pérdida inicial de conciencia y movimientos adversivos de cabeza y ojos, con posible evolución hacia los movimientos versivos contralaterales y sacudidas clónicas axiales, caídas y signos vegetativos.

Crisis órbito-frontales: son de tipo parcial complejo con automatismos desde el inicio (gestuales o motores), así como ilusiones y alucinaciones olfativas y signos vegetativos.

Crisis de la parte dorsolateral del lóbulo frontal: son tónicas o raramente clónicas, con movimientos versivos de cabeza y ojos y detención de la emisión vocal.

Crisis operculares: caracterizadas por movimientos de masticación, salivación, movimientos de deglución, síntomas laríngeos, arresto vocal, aura epigástrica, miedo y fenómenos vegetativos. Las crisis parciales simples son frecuentes, especialmente caracterizadas por movimientos clónicos de la hemicara, ipsi- o contralateral. Si aparecen manifestaciones sensitivas secundarias, se constata entumecimiento de las manos. Las alucinaciones gustativas son frecuentes en este tipo de crisis.

Corteza motora: las crisis de esta zona se caracterizan por crisis parciales simples, cuya localización y topografía dependen del lado y de la zona afectada. En caso de compromiso de la zona prerolándica inferior, se presenta arresto vocal, vocalización, distasia, movimientos tónico-clónicos de la hemicara contralateral o movimientos de deglución. La generalización de las crisis es poco frecuente. En la zona rolándica se puede observar crisis parciales motoras, con o sin marcha, que comienzan especialmente por las extremidades superiores contralaterales. A nivel de la

zona paracentral, se pueden observar movimientos contralaterales tónicos del pie, así como movimientos contralaterales del miembro inferior. Es frecuente la presencia de parálisis post-ictal (1-5)..

Epilepsias del Lóbulo Parietal

Se caracterizan por crisis parciales simples con generalización secundaria. Ocasionalmente se observan crisis parciales complejas, a partir de crisis parciales simples y acompañar la propagación de la descarga más allá del lóbulo parietal.

Las crisis simples del lóbulo parietal son generalmente sensitivas, con parestesias y sensación de electricidad, que pueden quedar limitadas o progresar en forma de marcha jacksoniana. El paciente puede tener deseo de mover una parte del cuerpo o sentir que ésta se desplaza. Puede también existir pérdida del tono muscular. Las zonas más frecuentemente afectadas son aquellas que tienen una representación cortical más amplia, por ejemplo, la mano, el miembro superior y la cara. Puede también haber sensación de reptación lingual o de rigidez o frío; los fenómenos sensitivos faciales pueden ser bilaterales. Se observa también sensación abdominal de caída libre, de sofocamiento o de náuseas, especialmente cuando la parte inferior y lateral del lóbulo parietal está comprometida. Ocasionalmente se observa dolor, en forma de disestesia superficial de tipo quemante o de dolor vago pero intenso. Los fenómenos visuales del lóbulo parie-

tal pueden tomar la forma de alucinaciones estructuradas: metamorfosis con distorsión, sensación de alargamiento o acortamiento, que corresponden frecuentemente a descargas que comprometen el hemisferio no dominante. Se pueden observar también fenómenos negativos tales como entumecimiento, sensación de ausencia de una parte o mitad del cuerpo (asomatognosia), particularmente cuando el hemisferio no dominante está comprometido. La presencia de vértigo severo o de desorientación espacial orientan a un origen en la parte inferior del lóbulo parietal. Cuando las crisis comprometen el hemisferio dominante se observan perturbaciones en la recepción y conducción del lenguaje. Pueden sobrevenir sensaciones genitales bien lateralizadas cuando la región paracentral está afectada. Se pueden constatar también fenómenos rotatorios o posturales. Las crisis de la región paracentraí tienden a generalizarse secundariamente (1-5).

Epilepsias del Lóbulo Occipital

Se caracterizan habitualmente por crisis parciales simples con generalización secundaria. Cuando existe propagación fuera del lóbulo occipital, se observan crisis parciales complejas. La asociación frecuente entre crisis del lóbulo occipital y migraña es compleja y discutida. Las manifestaciones clínicas durante las crisis incluyen habitualmente, pero no siempre, fenómenos visuales. Las crisis visuales elementarías se

caracterizan por manifestaciones fugaces que pueden ser de tipo negativo (escotomas, hem i anopsia, amaurosis) o positivo (centellas, fosfenos). Estas manifestaciones aparecen en el campo visual contralateral a la descarga cortical, pero también pueden afectar a todo el campo visual. Pueden presentarse ilusiones de percepción, con deformación de los objetos (cambio de tamaño, alteración de la distancia, inclinación de los objetos en relación a un plano o cambio en la forma de los objetos). Las crisis alucinatorias de tipo visual se caracterizan por escenas coloridas de complejidad variable. En ciertos casos la escena se deforma o disminuye de tamaño, en otras ocasiones el sujeto puede percibir su propia imagen. Tales crisis alucinatorias tienen una descarga a nivel de la unión parieto-témporo-occipital. Los primeros signos de una crisis pueden incluir una versión tónica o clónica contralateral de la cabeza o solamente de los ojos (desviación oculoclónica u oculógira), así como sacudidas palpebrales o cierre forzado de los párpados. Puede presentarse una sensación de oscilación de los ojos o de todo el cuerpo. La descarga puede afectar al lóbulo temporal e incluir manifestaciones del tipo de las crisis que involucran la región témporo-pósterolateral o hipocampo-amigdalina. Cuando el foco epiléptico primario está situado a nivel de la región supracalcarina, la decarga epiléptica puede extenderse hacia la convexidad suprasilviana o hacia la corteza mesial e imitar los síntomas de las crisis del lóbulo parietal o frontal. La propagación hacia el lóbulo occipital con-

tralateral puede ser rápida y a veces, evoluciona hacia una generalización secundaria(1-5)

3. Epilepsias parciales criptogénicas

Las epilepsias criptogénicas se presumen secundarias, pero su etiología es desconocida. Esta categoría no difiere de la precedente, más que por la ausencia de constatación de una etiología.

EPILEPSIAS Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS GENERALIZADOS

Se caracterizan por crisis generalizadas, es decir, crisis en las que las primeras manifestaciones evocan la participación inicial de ambos hemisferios cerebrales. La traducción electroencefalográfica de esta crisis es bilateral en su conjunto.

1. Epilepsias generalizadas idiopáticas (dependientes de la edad)

Son crisis generalizadas, con expresión EEG caracterizada por una descarga bilateral, sincrónica y simétrica. El estado interictal de los pacientes es normal y no se detectan alteraciones neurológicas o neuroradiológicas. El EEG interictal usualmente pone de manifiesto una actividad de fondo normal y descargas generalizadas del tipo de puntas, polipuntas, puntas-onda y polipuntas-ondas de 3 o más Hz. Los síndromes descritos bajo este apartado difieren

principalmente en la edad de inicio del cuadro (1-5).

Convulsiones neonatales benignas familiares:

Es una forma rara de epilepsia. Tienen una herencia autosómica dominante se ha descubierto dos genes (en el cromosoma 8 y el el 20) Se presentan durante el 2do o 3er día de vida, con crisis clónicas o apnéicas. No existe un criterio EEG específico. El interrogatorio y las investigaciones no revelan una causa de la epilepsia. El 14% de estos pacientes tendrán posteriormente una epilepsia (1,6).

Convulsiones neonatales benignas: Son crisis clónicas o apnéicas que se presentan al 5to día de vida, sin etiología conocida y sin alteraciones-metabólicas asociadas. El EEG interictal pone en evidencia ondas theta alternantes puntiagudas. No existe epilepsia ulterior y no hay alteraciones en el desarrollo psicomotor (1,3,4).

Epilepsia mioclónica benigna del niño

Se caracteriza por episodios breves de mioclonias generalizadas que sobrevienen durante los dos primeros años de vida, en niños previamente normales y que presentan historia familiar de epilepsia. El EEG muestra puntas-ondas generalizadas que sobrevienen en episodios breves durante el adormecimiento. Este tipo de crisis se controla fácilmente con tratamiento adecuado. No se acompañan de otro tipo de crisis, pero pue-

den observarse crisis tónico-clónicas en la adolescencia. Puede co-existir un discreto retardo en el desarrollo psicomotor y problemas menores en la personalidad (1-5).

Epilepsia con ausencia en la niñez (picnolesia)

La epilepsia de ausencia sobreviene en la edad escolar (6-7 años), con una fuerte predisposición genética, entre niños por demás normales. Es más frecuente en mujeres. Las ausencias son muy frecuentes, el EEG revela puntas-ondas bilaterales, sincrónicas, simétricas, habitualmente de 3Hz, con actividad de fondo normal. Durante la adolescencia es frecuente observar crisis tónico-clónicas generalizadas. Las ausencias suelen desaparecer o, más raramente persistir en forma de un solo tipo de crisis, recientemente se han ligado al cromosoma 8q24 (datos no publicados).

Epilepsia con ausencia juveniles

Las ausencias son del mismo tipo que las de la picnolesia, aunque aquellas que se acompañan de re-tropulsión son menos frecuentes. Este tipo de epilepsia debuta alrededor de la pubertad. La frecuencia de las ausencias suele ser menor que en la picnolesia (esporádicas y no diarias). La asociación con crisis tónico-clónicas es frecuente. Las crisis suelen presentarse al despertar y se pueden observar crisis mioclónicas. Los dos sexos son igualmente afectados. Las alteraciones del EEG en forma de punta-onda suelen tener una

frecuencia superior a 3 Hz. La respuesta al tratamiento es buena.

Epilepsia mioclónica juvenil (pequeño mal impulsivo)

Aparece alrededor de la pubertad y se caracteriza por episodios de sacudidas mioclónicas bilaterales, aisladas o repetitivas, arrítmicas, irregulares, que predominan a nivel de miembros superiores. Las sacudidas mioclónicas pueden acompañarse de caídas al piso. No existe pérdida de conciencia. Esta forma de epilepsia suele ser hereditaria y ambos sexos están afectados por igual. Se asocian frecuentemente crisis tónico-clónicas generalizadas, mientras que las ausencias son raras. Las crisis sobrevienen, en general, al despertar y pueden ser favorecidas por la falta de sueño. El EEG interictal o ictal muestra brotes de puntas-ondas rápidas, generalizadas, a menudo irregulares, así como polipuntas-ondas. No existe una relación directa entre las puntas del EEG y las sacudidas mioclónicas. Los pacientes son a menudo fotosensibles. La respuesta al tratamiento adecuado es buena. Se ha descubierto el gen en el cromosoma 6p (9-13).

Epilepsia con crisis de Gran Mal al despertar

Aparece en la 2da década de la vida. Las crisis sobrevienen exclusivamente o preferentemente poco tiempo después de despertar (más del 90% de los casos) y existe un segundo pico de frecuencia durante el período de relajación nocturno. Pueden asociarse, a

las crisis tónico-clónicas, ausencias o mioclonias, como ocurre en la epilepsia mioclónica juvenil. Las crisis pueden ser favorecidas por falta de sueño o por otros factores externos. Frecuentemente se constata una predisposición genética. El EEG muestra un patrón de epilepsia generalizada idiopática. La fotosensibilidad es frecuente (1-5).

Epilepsias con crisis reflejas: La mayor parte de las epilepsias fotosensibles forman parte del cuadro de epilepsias generalizadas idiopáticas(1-5).

2. Epilepsias generalizadas criptogénicas o sintomáticas

Síndrome de West

Caracterizado por espasmos infantiles, detención del desarrollo psicomotor e hipsarritmia, en el que uno de estos componentes puede faltar. Los espasmos pueden ser en flexión, extensión o limitados a la cabeza, pero lo más frecuente es que sean mixtos. Debuta entre los 4-7 meses de edad, pero siempre antes del año. Los niños son más afectados que las niñas. El pronóstico generalmente es malo. Se pueden distinguir dos grupos de pacientes con síndrome de West, uno sintomático caracterizado por la existencia previa de signos de afección cerebral o por una etiología conocida y otro criptogénico, caracterizado por ausencia de signos afección cerebral previa y por ausencia de etiología conocida. El pronóstico parece estar ligado a la precocidad del inicio del tratamiento con esteroides (1-5,8).

Síndrome de Lennox - Gastaut-Dravet

Se presenta en niños de 1 a 8 años, aunque predomina su debut en la edad pre-escolar. Las crisis más frecuentes son las tónicas axiales, las atónicas y las ausencias, pero pueden asociarse otro tipo de crisis (mioclonias, crisis tónico-clónicas generalizadas o crisis parciales). Los estados de mal son frecuentes (estado estuporoso con mioclonias, crisis tónicas y atónicas). El EEG muestra una actividad de fondo anormal de puntas-ondas lentas, de menos de 3 Hz, asociadas con anomalías multifocales. Durante el sueño, se ven aparecer descargas de ritmos rápidos (10 Hz). Suele haber retardo mental. Las crisis son rebeldes al tratamiento y el desarrollo psicomotor es deficitario. En el 60% de los casos, este síndrome sobreviene en niños que tienen una encefalopatía preexistente; en el resto de los casos, se desconoce la etiología (1-5,8).

La Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas

Se presenta entre los 7 meses y los 6 años de edad (especialmente entre los 2 y 5 años), luego de un desarrollo psicomotor normal. Los hombres son más frecuentemente afectados que las mujeres, en relación 2:1 (excepto cuando el cuadro debuta antes del 1er año de edad). Hay predisposición hereditaria. Existen crisis mioclónicas, astáticas, mioclónicas-astáticas, crisis tónico-clónicas y ausencias con componentes clónicos y tónicos. Los estados del mal son frecuentes. En los casos

desfavorables, las crisis tónicas se presentan tardíamente. El EEG inicialmente es normal, aunque se observan brotes de 4-7 Hz; además hay puntas-ondas rápidas irregulares o polipuntas-ondas. La evolución y el pronóstico son variables (1-5,8)

La Epilepsia con ausencia mioclónicas

Caracterizada por crisis de ausencias acompañadas de fuertes sacudidas mioclónicas bilaterales, rítmicas, asociadas a una contracción tónica. El EEG ictal muestra una descarga rítmica, bilateral, simétrica y sincrónica, de 3 Hz, parecida a la epilepsia de ausencias en la infancia. Se pueden presentar numerosas crisis cada día. El paciente puede estar consciente durante las sacudidas. Raramente se observa otro tipo de crisis. La edad de inicio es alrededor de los 7 años y existe predominio en hombres. El pronóstico es menos favorable que el de la picnolepsia, debido a resistencia al tratamiento, a la coexistencia de retardo mental y a la posible evolución hacia otro tipo de epilepsia, como el síndrome de Lennox-Gastaut (1-5,8)

3. Epilepsias generalizadas sintomáticas

Las epilepsias generalizadas sintomáticas usualmente se presentan durante la infancia y se caracterizan por crisis generalizadas que difieren clínica y eléctricamente de las crisis observadas en las epilepsias generalizadas primarias. Lo más frecuente es observar diversos tipos de crisis: sacudidas mioclónicas, crisis tónicas, atónicas y ausencias atípicas. El EEG muestra

alteraciones bilaterales pero menos rítmica que en las epilepsias primarias y puede ser incluso asimétrica. Las anomalías interictales difieren a las encontradas en las epilepsias generalizadas idiopáticas y pueden ser del tipo de la hipsarritmia, brotes de supresión, puntas-ondas lentas o actividad rápida difusa. Se pueden sobreagregar anomalías focales. Usualmente se constata una encefalopatía específica o no, de carácter difuso.

Encefalopatía mioclónica precoz: Debuta antes de los 3 meses de edad y se caracteriza por mioclonías fragmentarias y posteriormente por crisis parciales erráticas, mioclonías masivas o espasmos tónicos. El EEG muestra brotes de supresión que pueden evolucionar hacia la hipsarritmia. La evolución es grave, el desarrollo psicomotor se interrumpe y el niño puede morir en el 1er año de vida. Los casos familiares son frecuentes, lo que sugiere la existencia de uno o varios errores innatos del metabolismo, pero la transmisión genética no es homogénea (1-5,8)

Encefalopatía epiléptica infantil con brotes de supresión
Este síndrome, descrito por Ohtahara, se caracteriza por un debut muy precoz en los primeros meses de vida, así como por espasmos tónicos y un patrón EEG de brotes de supresión durante la vigilia y el sueño. Pueden sobrevenir crisis parciales pero las mioclonías son raras. La etiología y fisiopatología son desconocidas. El pronóstico es malo, con retardo psicomotor severo y resistencia al tratamiento. La

epilepsia evoluciona frecuentemente hacia un síndrome de West alrededor de los 4 a 6 meses de edad (1-5,8).

Síndromes específicos:
Numerosas enfermedades pueden complicarse durante su evolución, por la presencia de crisis epilépticas. Se incluyen en el capítulo de enfermedades en las que las crisis representan el síntoma inicial o dominante. Se pueden tratar de síndromes malformativos tales como el síndrome de Aicardi, la lisencefalia-paquigiria, las facomatosis, etc., o de errores innatos del metabolismo probados o sospechados. Las epilepsias mioclónicas progresivas representan un porcentaje importante de estos casos, especialmente: lipofucinosis ceroida, enfermedad de Unverricht-Lundborg (cromosoma 20), el síndrome mediterráneo de Ramsay Hunt, la enfermedad de Lafora cromosoma 6q), las sialidosis y el nuevo grupo de encefalomiopatías mitocondriales, como aquella con fibras musculares rojas rotas (MERRF) (1-5,8)

EPILEPSIAS Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS EN LOS QUE NO ES POSIBLE DETERMINAR SI SON GENERALIZADOS O FOCALES

1. Epilepsias y síndromes epilépticos que presentan a la vez crisis generalizadas y crisis focales.

Crisis neonatales

Este tipo de crisis difieren de las del infante de mayor edad y de las del adulto. Lo más frecuente

es que se describan como formas frustradas ya que sus manifestaciones clínicas son mal conocidas. Estas comprenden: desviación horizontal de los ojos con o sin sacudidas oculares o palpebrales, movimientos de succión u otros movimientos buco-linguales, movimientos de natación o de pedaleo o algunas veces, crisis apnéicas no obstante estas crisis han sido evaluadas con Video-EEG y muchas de ellas pueden no ser crisis epilépticas. De acuerdo con Mark Scher de la Universidad de Pittsburgh se han descrito las siguientes crisis epilépticas: Crisis clónicas, crisis tónicas, crisis focales. Como se notara las crisis tónico-clónicas no se observan en el neonato. Otras crisis neonatales se traducen por una extensión tónica de los miembros, que recuerdan a los movimientos de decerebración o de decorticación (especialmente en prematuros). Se pueden constatar de igual manera, crisis multifocales, caracterizadas por movimientos clónicos de un miembro, que pueden migrar hacia otras partes del cuerpo o hacia otro miembro, o de crisis clónicas focales muy bien localizadas. En estos últimos casos, el niño generalmente está consciente. Rara vez las crisis son mioclónicas y el EEG tiene frecuentemente un aspecto de brotes de supresión. Las crisis tónicas son de mal pronóstico ya que se asocian frecuentemente con hemorragias intraventriculares. Las crisis mioclónicas son, igualmente, de mal pronóstico y pueden ser el inicio de una encefalopatía mioclónica precoz (1-5,8)

La Epilepsia mioclónica severa del niño.

Estos pacientes tienen antecedentes familiares de epilepsia o de convulsiones febriles, tienen desarrollo psicomotor normal antes del inicio del cuadro y comienzan su padecimiento antes del 1er año de vida. Las crisis son clónicas generalizadas o febriles unilaterales; las sacudidas mioclónicas y las crisis parciales aparecen secundariamente. El EEG muestra puntas-ondas o polipuntas-ondas generalizadas, una fotosensibilidad precoz y anomalías focales. El desarrollo psicomotor está retardado a partir del 2do año de vida y luego aparecen signos neurológicos (ataxia, signos piramidales y mioclonias interictales). Este tipo de epilepsia es muy resistente a todas las formas de tratamiento (1-5,8)

Epilepsia con puntas-ondas continuas durante el sueño lento
Se caracteriza por la asociación de varios tipos de crisis parciales o generalizadas que se presentan durante el sueño y por crisis de ausencias típicas, que se presentan durante el estado de vigilia. No existen crisis tónicas. El EEG revela puntas-ondas continuas, difusas, durante el sueño lento; este patrón se observa después del inicio de las crisis. La duración de la epilepsia es de meses o años, su evolución es benigna, pero su pronóstico es reservado en vista de la aparición de alteraciones neuro-psicológicas (1-5).

Síndrome de Landau-Kleffner

Este síndrome asocia una afasia adquirida y descargas de puntas multifocales y de puntas-onda

en el EEG. Las crisis epilépticas y los problemas psicomotores se observan en dos tercios de los pacientes. Existe una agnosia auditiva verbal y una reducción rápida en el lenguaje espontáneo. Las crisis son tónico-clónicas generalizadas o parciales motoras, las cuales son poco frecuentes y suelen desaparecer antes de los 15 años de edad, así como las anomalías en el EEG (1-5,15)

2. Epilepsias y síndromes epilépticos cuyas características no permiten clasificarlos como generalizados o focales

Bajo este apartado se incluyen todos los casos en los que se constata la existencia de crisis tónico-clónicas generalizadas, sin que los datos clínicos y EEG permitan clasificarlos como una epilepsia generalizada o una epilepsia focal. Este es el caso frecuente de las crisis Gran Mal del sueño.

SÍNDROMES ESPECIALES

1. Crisis en relación a una situación en especial

Convulsiones febriles

Son dependientes de la edad y se caracterizan casi siempre por crisis generalizadas que se presentan durante una enfermedad febril aguda. La mayor parte de las crisis son breves y no complicadas; sin embargo, algunas de ellas pueden complicarse y dejar secuelas neurológicas transitorias o permanentes, como en el caso del síndrome HHE (hemiconvulsión,

hemiplejía, epilepsia). Las crisis febriles recidivan en un tercio de los pacientes. Ciertos estudios recientes a gran escala, han permitido poner fin a las controversias sobre el riesgo ulterior de epilepsia, señalando que el riesgo global no pasa probablemente del 4%. Un tratamiento profiláctico prolongado, orientado a prevenir la recidiva de convulsiones febriles está indicado solamente en la minoría de los casos, (siendo el de elección el ácido valproico) Las convulsiones febriles representan una afección relativamente benigna de la infancia.

Actualmente la gran mayoría de los pacientes requieren como tratamiento diazepam oral o rectal durante los episodios febriles así como el control de la fiebre (1-5)

Otras:

Crisis únicamente provocadas por un evento metabólico o tóxico o debido a factores como el abuso de alcohol, ciertos medicamentos, la eclampsia, hiperglicemia, o una lesión aguda como neurocisticercosis etc, las cuales son denominadas crisis sintomáticas agudas por A. Hauser y no requieren tratamiento antiepiléptico en forma crónica (1-5,14,16)

2. Crisis aisladas o estados de mal aislados: las crisis aisladas (una sola) no se considera como epilepsia

BIBLIOGRAFÍA

1. Wyllie E (Ed). *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. 2nd ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996*
2. Roger J, Bureau M., Dravet C, et al. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London: John Libbey, 1985.*
3. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30:389-399.*
4. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. *Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981; 22:489-501.*
5. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. *Proposal for classification of epilepsy and epileptic syndromes. Epilepsia 1985; 26:268-278.*
6. Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Liu A, Weissbecker K, Medina MT, Gee M, Treiman LJ, Sparkes R. *Progress in Mapping Human Epilepsy Genes, Epilepsia 35 (Suppl,1)S29-S40,1994*
7. Delgado-Escueta AV, Serratosa JM and Medina MT. *Juvenile Myoclonic Epilepsy. The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. 2nd ed. Elaine Wyllie, MD, capítulo 33, p. 484-501. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996*
8. Delgado-Escueta AV, Serratosa JM and Medina MT. *Myoclonic Seizures and Progressive Myoclonus Epilepsy Syndromes. The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. 2nd ed. Elaine Wyllie, M.D, 32, p. 467-483 Baltimore, Williams and Wilkins, 1996*
9. Delgado-Escueta AV, Liu A, Serratosa JM, Weisbecker K, Medina MT, Gee M, Treiman LJ, Sparkes RS. *Juvenile Myoclonic Epilepsy: Is There Heterogeneity ?. International Workshop on Idiopathic Generalized Epilepsies, Alsace, France, April 1993 p1-12, Part 2.*
10. Delgado-Escueta AV, Medina MT, Weisbecker K, Gee M, Serratosa JM, Maldonado H, Abad-Herrera P, Spellman J, Sparkes RS. *Juvenile myoclonic epilepsy: Segregation analysis of clinical and EEG phenotypes, submitted for publication 1995*
11. Liu AW, Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Alonso Elisa, Medina MT, et al. *Juvenile Myoclonic Epilepsy in chromosome 6p21.2 to p 11: linkage to convulsions and Electroencephalography trait American Journal of Human Genetics 1995; 57:368-381.*
12. Serratosa JM, Delgado-Escueta AV, Medina MT, et al. *Clinical and Genetic analysis of a large pedigree with Juvenile myoclonic epilepsy. Ann Neurol 1996; 39:187-195*
13. Medina MT. *Progresos en los genes de las epilepsias (Progress in epilepsy genes). Revista Medica Hondureña 1995;63(2):66-70*
14. Medina MT. *Epilepsy due to neurocysticercosis (letter). Neurology 1992;42:2055.*
15. Genton P, Matón B, Masaaki O, Samoggia G, Guerrini R, Medina MT, Dravet C, Roger J. *Continuous focal spikes during REM sleep in a case of acquired aphasia (Landau-Kleffner syndrome) Sleep 1992;15(5):454-460.*
16. Medina MT, Genton P, Montoya MC, Córdova S, Dravet C, Sotelo J. *The effect of anticysticercal treatment on the prognosis of epilepsy in neurocysticercosis: a pilot trial. Epilepsia 1993 34(6):1024-1027*

Artículo de Opinión |

How the Physician should make the diagnosis of Multiple Sclerosis.

COMO DEBERÁ EL MEDICO HACER EL DIAGNOSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Dr. Edgardo Giron
Flores

Profesor de Neurología Clínica
Facultad de Medicina UNAH.

RESUMEN

La esclerosis múltiple no es frecuente en los países del trópico, su diagnóstico no es sencillo, requiriendo de datos clínicos, tests laboratoriales específicos, potenciales evocados, imagen de resonancia magnética, etc. Su pronóstico es impredecible. Recientemente han aparecido nuevos tratamientos, dentro de los cuales los nuevos neuro inmuno-moduladores tienen un efecto positivo sobre el curso de la enfermedad, (por ejemplo: interferon Ib).

Palabras claves: Esclerosis múltiple, diagnóstico, tratamiento.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is not frequent in tropical countries, its diagnosis is not easy and requires clinical data, specific laboratory tests, evoked potentials, magnetic resonance imaging, etc. Its prognosis is unpredictable. Recently new treatments have appeared, among them are the new neuroimmune-modulators which have positive effects in the disease follow-up (i.e., interferon Ib).

Key words: Multiple sclerosis, diagnosis, treatment

El Diagnóstico de Esclerosis Múltiple (E.M.) no es sencillo, y no hay ningún test que pruebe, en forma inequívoca que un paciente tiene E.M., por lo que se le dice que tiene otro problema, o aun el diagnóstico no es dado. Esto significa que en muchos pacientes el diagnóstico es hecho después de un período largo de incertidumbre, y esta última durará, dependiendo de la clase de problemas que la enfermedad causa en los primeros meses en el paciente y de la astucia del médico. Cuando el diagnóstico de la E.M. es finalmente propuesto para explicar las

quejas del individuo, no es más que una mera opinión. Si el médico que hace el diagnóstico es un neurólogo u otro médico familiarizado con la E.M. esa opinión será usualmente correcta (1-9)

SÍNTOMAS COMUNES EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Visión borrosa o visión doble
Pérdida de la visión en un **ojo**
Lentitud del lenguaje
Fatigabilidad fácil
Cambios psicológicos
Debilidad o parálisis de los miembros
Incoordinación pobre
Temblor de los miembros
Tartamudeo
Balance alterado (equilibrio)
Arrastre de los pies
Adormecimiento y sensación de punzadas de aguja
Alteraciones en el control de los esfínteres rectal y vesical.

PATRÓN DE LOS SÍNTOMAS

Varía grandemente de una persona a otra
Varía en el curso de tiempo en cada individuo afectado
Primer síntoma en adultos

jóvenes
 Síntomas tempranos son temporales
 Los síntomas tempranos incluyen problemas visuales
 Se desarrollan problemas en más de una parte del Sistema Nervioso.
 Los síntomas agudos son seguidos de períodos asintomáticos por meses o años.

RASGOS BÁSICOS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La enfermedad afecta el SNC
 Las abnormalidades son distribuidas en múltiples áreas.
 Se desarrollan placas de tejido nervioso anormal. Los síntomas se desarrollan en forma impredecible en

diferentes épocas en la vida adulta.
 Ningún test aislado establece el diagnóstico.
 No se conoce la causa.
 No hay cura.
 No se conoce prevención.
 La enfermedad no tiene efecto significativo sobre la expectativa de vida.

PATRONES DE LA ENFERMEDAD

CURSO	CARÁCTER	FRECUENCIA
Benigno	Inicio agudo pocas exacerbaciones, no inhabilidad permanente.	20%
Exacerbante y remitente	Inicio agudo, períodos de remisión parcial o total inactiva por meses o años.	20 a 30%
Recurrente progresiva	Inicio abrupto, remisión inicial. Posteriormente curso progresivo.	40%
Crónica progresiva	Inicio lento de los síntomas incapacidad progresiva.	10 a 20%

SISTEMAS FRECUENTEMENTE AFECTADOS

Visión coordinación lenguaje fuerzas sensibilidad control vesical, función sexual.

ETIOLOGÍA

Infección
 Enfermedad autoinmune
 Virus que desata desórdenes autoinmunes.
 Virus que distorciona la inmunidad y permite infección.

CAUSAS QUE PRODUCEN DETERIORO TEMPORAL

Calor, hiperventilación, deshidratación, deprivación de sueño, infecciones de cualquier tipo, medicación, anemia, enfermedades renales, enfermedades hepáticas.

CAUSAS QUE MEJORAN ESTADO EL GENERAL

Mantener una buena nutrición
 Continuar con actividades apropiadas

Evitar el estrés físico y emocional
 Independencia máxima
 Vigilar por complicaciones

PRONOSTICO

9 de 10 pacientes tienen largos intervalos sin síntomas o con pocos síntomas.
 Uno de 3 tiene pocos o ningún síntoma después de años del inicio.
 3 de 4 son activos e independientes muchos años después del diagnóstico.

La expectativa de vida no es acortada.
Las exacerbaciones raramente ocurren después de los 45 años.

PROBABILIDADES DE PADECER DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Mayor entre las edades de 15 a 45 años.
Mayor en mujeres que en hombres.
Mayor en personas que se desarrollan en zonas templadas
Mayor en grupos étnicos específicos escandinavos y descendientes.
Mayor en personas que viven en países desarrollados con buena sanidad.
Mayor en familiares y niños de pacientes afectados.

SIGNOS COMUNES DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Alteración de los movimientos oculares
Respuesta pupilar anormal
Palidez del disco óptico
Alteración de los campos visuales
Reflejos hiperactivos
Espasticidad de los miembros
Debilidad localizada
Alteración del patrón del lenguaje
Disturbios sensoriales circunscritos

HALLAZGOS COMUNES EN EL OJO

Nistagmus, atrofia del nervio óptico, pupila de Marcus Gunn oftalmoplejía internuclear,

compromiso de la agudeza visual, escotomas centrocecales compromiso de la visión a color.

TESTS DIAGNÓSTICOS

Estudio del LCR Potenciales Evocados visuales Tomografía axial computarizada Imagen de Resonancia Magnética

TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

ACTH 40 UI diariamente I.V. o I.M. por 3 semanas
Metilprednisolona 500 mg, Bid diluida en 250 cc de suero fisiológico cada 12 horas de 4 a 7 días seguido de prednisona 80 mg, por una semana seguida de dosis decrecientes (tapering off) en el curso de 2 semanas.
Interferon Beta-Ib, Interferon Beta la, Copolymero-1, Oxígeno hiperbárico, dieta (1-9)

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Cook S. Handbook of múltiple Sclerosis. *New York Marcel Dekker* 1990.
- 2 Hallpike JF, Adams CWM, Tourtelotte WW. Múltiple Esclerosis: Pathology diagnosis and management. *Baltimore Willians andWilkins* 1993.
- 3 Borstein MB, Miller A, SlageS, etal. Apilottrial of Cop-lin exacerbating remitting

múltiple Sclerosis. *N Engl J Med* 1987; 317:408-414.

- 4 Myers LW, Treatment of múltiple Esclerosis with ACTH and corticoids. *in Rudick, RA. and Good.*
- 5 King DR. Treatment of Múltiple Esclerosis: Trial design, Result and future perspectives, Heidelberg. *Germany Springer-Verlag* 1992: 13-136.
- 6 Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, et al. Mayor diferencias in the dynamics of primary and secondary progresive múltiple Sclerosis. *Annals of Neurology* 1991; 29: 53-62
- 7 Francis DA. An assesment of disability rating scales in múltiple Sclerosis. *Archives of Neurology* 1991; 48:299-301.
- 8 Anarson BWG. Interferon Beta in Múltiple Sclerosis. *Neurology* 1993; 43:641-643.
- 9 SadonickAD, etal. Cause of death in patient attending múltiple sclerosis clinics. *Neurology* 1991; 41: 1193-1196.

AMEBIASIS CEREBRAL EN NIÑOS

RESUMEN

Antecedentes: La amebiasis cerebral aeróbica es una enfermedad parasitaria que ocasionalmente afecta a los niños. Hay dos formas de presentación, muy parecidas, una de evolución aguda llamada Meningoencefalitis Amebiana Primaria (MAP) y la segunda subaguda o crónica denominada Encefalitis Granulomatosa Amebiana (EGA). Los estudios radiológicos y de laboratorio pueden, ocasionalmente, confirmarlos. El diagnóstico se establece encontrando trofozoítos de *Naegleria* en la MAP y detectando trofozoítos y quistes de *Acanthamoeba* en la EGA. **Métodos:** Se realizó las autopsias de dos pacientes que fallecieron por encefalitis de etiología desconocida, eran dos niños, un lactante masculino de 10 meses de edad y una escolar femenina de 6 años. Se describen también los datos clínicos, de laboratorio, neuroimagen y neuropatológicos.

Dr. Ricardo Madrid L.*

*Profesor de la Facultad de Ciencias Médicas
Neuropatólogo del Hospital Escuela-Honduras

Resultados: Ambos estudios fueron clasificados como encefalitis de evolución subaguda. que por anatomía patológica corresponden a E.G.A. En los cortes de cerebro de ambos pacientes se observó trofozoítos y quistes de *Acanthamoeba hartmannella*. de distribución perivascular y células de reacción inflamatoria.

Conclusiones: El presente reporte confirma la presencia en Honduras de encefalitis granulomatosas por amebas del tipo *Acanthamoeba hartmannella*. Aunque estas enfermedades son raras deben de ser incluidas siempre en el diagnóstico diferencial de encefalitis o de meningoencefalitis en nuestro país.

Palabras clave: Meningoencefalitis amebiana primaria (PAM), Encefalitis Granulomatosa Amebiana (EGA), *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba Sp.*

ABSTRACT

Background. Brain aerobic amebic infection is a parasitic disease that occasionally affects children. There are two types of

disease presentation, one of acute evolution called Primary Amebic Meningoencephalitis (PAM) and the second one, subacute and chronic is the granulomatous amebic encephalitis (GAE) The radiologic and laboratory results may occasionally confirm them. The diagnosis is established finding trophozoites of *Naegleria* in PAM and detecting trophozoites and cysts of *Acanthamoeba* in GAE.

Methods: Autopsies were performed on two of the patients that deceased from encephalitis of unknown etiology. Both patients were children, the first a male of 10 months old and the second a female 6 years old. Brain and other tissues were fixed in formaldehyde and histopathological tests were performed. The **clinical**, laboratory neuroimaging and neuropathological results are also described.

Results: Two clinical cases of children with encephalitis of a subacute evolution which according to anatomical pathology were classified as GAE are presented. Brain sections from both patients show trophozoites and cysts of *Acanthamoeba* with inflammation reaction, usually perivascular.

Conclusions:

This report confirmed the presence in Honduras of granulomatous amebic encephalitis type *Acanthamoeba Hartmannella*. Although these diseases are rare, they should be included always in the differential diagnosis of encephalitis or of meningoencephalitis in Honduras.

KEYWORDS: Primary Amebic Meningoencephalitis (PAM). Granulomatous Amebic Encephalitis (GAE). *Naegleria Fowleri*. *Acanthamoeba Sp*

RESUMEN DE CASOS CLÍNICOS

CASO No. 1

Nombre: G.R.G.C. edad 10 meses, sexo masculino.
Procedencia: Aldea Río Abajo. Danlí. El Paraíso. Raza: Mestiza
Religión: Católica Ingreso: 9 de Abril 1995. 2:30 p.m.
S.P. Fiebre y vómitos. H.E.A.: Historia de 7 días de fiebre no cuantificada vespertina diaria, con escalofríos y diaforesis; de igual evolución vómitos de contenido alimentario # 2 al día, de un día de evolución.
Evacuaciones diarreicas # 4 al día, amarillas. Además irritabilidad, llanto fácil, mirada de asombro y cuello rígido.
Niega convulsiones y/o pérdida del conocimiento.

Fue llevado al médico, quien le indicó tratamiento antimalárico y Sintaverin, dosis no consignada y remitido al Hospital-Escuela.
FOG: Micción, apetito y sueño disminuido. Sed: normal.
Defecación: aumentada.

EXAMEN FÍSICO: Edad aparente concuerda con la real, consciente, irritable, mirada asustada, luce agudamente enfermo.
p: 9 kgs. T: ? PC 140 x min.
FR.: 28 T: 37

Cabeza: Normocéfalo, fontanela normal. Ojos, oídos, Nariz, Cuello: Normales.
Cardiopulmonar: Roncus bilaterales. Corazón: normal.
Abdomen: Hepatoesplenomegalia
Neurológico: Buen estado de conciencia, Glasgow 14/14, espasticidad muscular Midriasis bilateral, nistagmus presente.

Evolución Intrahospitalaria:
9/4/95: Convulsión tónico clónica generalizada, se mantiene espástico, febril y posteriormente focalizaciones en MSD y MID.

12-18/4/95 Aparece miradas estrábicas, temblores ocasionales.

19-28/4/95 Tratamiento para meningitis, evaluado por neurocirugía por probable absceso cerebral vrs. hidrocefalia tabicada

3-10/5/95 Nueva convulsión (seis) nuevamente con signos de edema cerebral, deterioro del estado de conciencia Glasgow 9/14.

11/5/95 En coma. Fallece 22 horas.

Exámenes: Hemograma: Hb 8.9 g. Ht: 28 vol.; GB: 25.000 N: 49; L: 49
p.17600- Glicemia: 92 mg/dl. Q.S. Na: 125 mg/dl K; 5.3mg/dL; Ca:7mg/dL;TSGO: 103. TSGP: 18, BUN: 20, ácido úrico: 9.15mg/dL L.C.R.: Turbio. Glucosa: 41, Células: 23, Proteínas: 129, N: 2% L: 98 Gram y cultivo del L.C.R.: Negativo. USG: Abdominal normal.

TAC: 21/4/95: Absceso cerebral
IRM: 11/5/95: Lesiones focales de tallo y parénquima supratentorial. Puede ser inflamatoria granulomatosa o post-encefalitis. Biopsia cerebral-Glio sis reactiva secundaria a proceso infeccioso inespecífico.

RESULTADOS ANATOMOPATOLOGICOS CASO No. 1

La autopsia demostró cambios de tipo bronco neumónico en ambos pulmones y focos isquémicos renales.

El cerebro fijado en formol pesó 1500 gramos; se detectó lesiones necrotizantes subcorticales, en algunos ganglios basales, en sustancia blanca, a nivel del tallo encefálico y del cerebelo. Dichas lesiones estaban en distintos períodos de evolución; a veces eran de cerebritis, otras eran necrotizantes, ver foto No. 1 y pocas eran hemorrágicas.

En la revisión microscópica de los tejidos en general no se detectó virus ni parásitos. En casi todas las muestras de cerebro se apreció trofozoitos y quistes de amebas de tipo *Acanthamoeba-Harmannella*. (ver fotos). Estos parásitos se observan en su mayoría con distribución perivascular pero algunos de ellos estaban necrosando la sustancia blanca o la corteza.

Además, se observó células mononucleares linfocito-plasmocitarias y abundantes macrófagos. No se apreció PMN ni había eritrofagocitosis. Había gliosis reactiva en las áreas adyacentes a los focos necrotizantes, demielinización secundaria, estrellas microgliales y neuronas cromatolíticas. Había, además, focos inflamatorios leptomeníngeos dispersos.

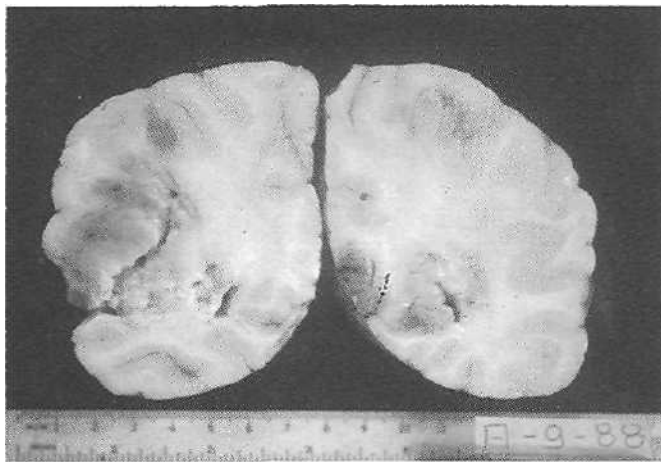


Foto 1

CASO No. 2

Nombre: N.W.C.A. Edad 6 años, sexo femenino.
Residencia: Tegucigalpa, Ingresó 8-10-87. S.P.: Se cayó y se golpeó la nariz.
H.E.A.: Paciente en su primer ingreso recibe trauma nasal derecho al caerse y luego al ser golpeado con epistaxis. No tiene antecedentes importantes excepto, que es alérgico a la penicilina y su habitat es socioeconómico bajo.

Al Examen físico FR: 24x' FC: 100x', Peso: 19.5 Kg. T: 37 °C
Talla: 1.05 cm. Nariz: Asimetría por masa paranasal derecha, con cambios inflamatorios. El 31 de Enero de 1988 reingresó con cuadro clínico y laboratorial de meningitis bacteriana. Se da tratamiento con ampicilina y

cloranfenicol y se agrega Difenil Hidantoina por cuadro convulsivo. Se practica una arteriografía que no detecta desplazamiento o malformaciones.

El 2/11/88 presenta movimientos estereotipados en extremidad superior derecha con oculogiros. Estado soporoso que evoluciona a coma. Se agrega tratamiento con Rifampicina.

El 3/11/88. Se practica TAC, la cual es informada como cerebritis vrs. absceso cerebral. El paciente fallece en la misma fecha.

Los exámenes de laboratorio no fueron concluyentes. Múltiples L.C.R. fueron negativos en demostrar hongos o parásitos, P.P.D. y prueba de Montenegro fueron negativos.

RESULTADOS ANATOMOPATÓLOGOS CASO No. 2

La autopsia mostró la lesión inflamatoria de la fosa nasal derecha. Los órganos en general no mostraban patología evidente. A nivel del cerebro se detecta edema difuso, adherencias meníngeas escasas y al hacer cortes transversales se observó múltiples lesiones

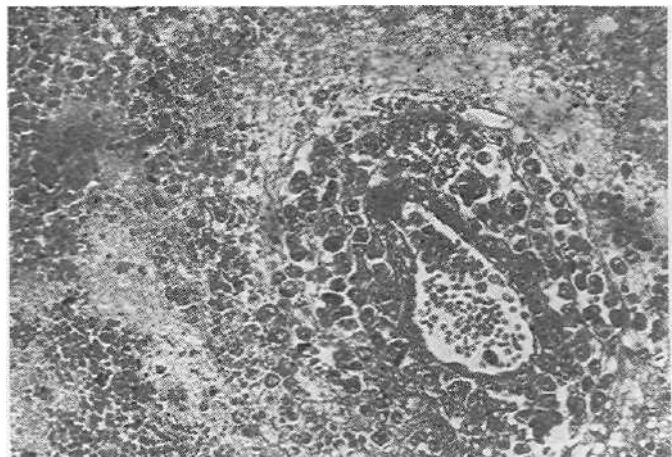


Foto 2

necrotizantes en todos los lóbulos cerebrales, tallo y cerebelo. Estas lesiones tenían áreas hemorrágicas y eran más intensas en el hemisferio cerebeloso derecho y lóbulos occipitales (ver foto No. 4).

En la revisión microscópica se apreció escasos focos de reacción inflamatoria a base de mononucleares en el espacio subaracnoideo. En las áreas necróticas se demostró la presencia de trofozoitos y escasos quistes de distribución predominantemente perivascular. Algunos trofozoitos en el parénquima estaban confundidos con histiocitos o macrófagos y unos pocos mostraban eritrofagocitosis.

Además, había gliosis reactiva, inflamación mononuclear, linfocitos plasmocitarios y ciertas células de gran tamaño se pudo identificar como gemistocitos.

Estas lesiones corresponden, en su mayoría, a lesiones encefalíticas granulomatosas por amebas de tipo *Acanthamoeba-Hartmannella*. (Ver Foto No. 2)

DISCUSIÓN

La meningoencefalitis Amebiana Primaria (MAP) es una enfermedad de evolución aguda que produce la muerte ocasionando una encefalitis fulminante. En esta entidad las amebas del género *Naegleria Fowleri* penetran a través de la vía olfatoria y producen siguiendo los bulbos y cintilías necrosis de los lóbulos temporales y frontales adyacentes.

Los pacientes con MAP tienen el antecedente de haber estado nadando en piscinas, lagos o

estanques y en menos de una semana inician la sintomatología devastadora con cefalea, signos de irritación meníngea, alteraciones de conciencia, estupor y coma. El diagnóstico en vida del paciente se puede hacer aislando las amebas del L.C.R. las cuales no debe confundirse con amebas anaeróbicas tipo *Entamoeba histolytica*. Existen casos descritos en niños, uno de ellos de una niña de 23 meses de edad publicado por Tamayo, González y Martínez. (4)

Muy parecida a la anterior por su afectación encefalítica necrotizante es la Encefalitis Granulomatosa Amebiana, (EGA) la cual produce lesiones necrotizantes múltiples a nivel del encéfalo y médula espinal. Además se puede afectar otros órganos como pulmones, hígado, corazón, etc., pero las amebas tienen mayor neurotropismo y es imposible separar sólo por el aspecto macroscópico de las lesiones la MAP de la EGA.

En la EGA la evolución es subaguda o crónica y es debida a amebas de tipo *Acanthamoeba* o *Hartmannella*. Está establecido que ocurre en pacientes debilitados con enfermedades crónicas como alcoholismo, diabetes mellitus, linfomas, etc. pero en nuestro país lo vemos en pacientes con cierto grado de desnutrición, con cuadros de inmunosupresión de terapia con esteroides (5). Los casos revisados de evolución crónica pueden confundirse con masas cerebrales ocupativas de espacio como abscesos, tumores, etc.

En la EGA las amebas penetran no sólo por la nariz sino que a

través de la piel (6) y existen casos demostrados en animales de laboratorio en los cuales se ha logrado infectar inoculando *Acanthamoeba* por vía subcutánea, intravenosa o intraperitoneal además de la instilación nasal (7)

La M.A.P. ha sido estudiada cuidadosamente como una enfermedad experimental en ratones por Martínez y Clifford y en este modelo se han reproducido todas las vías de penetración de las amebas (8). En el segundo caso discutido se observó que la entrada del parásito fue por vía nasal así como en uno de los casos de adultos descritos anteriormente (5) en donde el paciente tenía lesiones nasales y dermatológicas. En el primer caso suponemos que la ameba penetró por vía respiratoria o por vía nasal directamente hacia el SNC.

En relación con el diagnóstico además de las tinciones del L.C.R. se puede realizar inmunofluorescencia en el suero de los pacientes y en algunos laboratorios se preparan pruebas para diferenciar amebas patógenas de las no patógenas por inmunoelectroforesis o difusión en gel/antígeno/ anticuerpo (9). Además, está la técnica de inmunoperoxidasa que es muy usada desde 1975 por Culbertson (10) aunque es más costosa, permite detectar antígenos en las amebas usando peroxidasa antiperoxidasa como colorante.

Con las técnicas modernas radiológicas la TAC y la IRM son dos auxiliares importantes para sospechar el diagnóstico. De hecho, en nuestro primer caso se pensó en una Cerebritis

vrs una Meningoencefalitis infecciosa. En el segundo caso se diagnosticó un absceso cerebral, pero no se pudo realizar una IRM. La biopsia cerebral es diagnóstica cuando se obtiene de uno de los focos necrotizantes y no de las zonas de cerebritis en donde se aprecia únicamente edema y gliosis reactiva.

En casos de encefalitis por amebas aeróbicas es común detectar necrosis y hemorragia del tejido nervioso. En ambas entidades MAP o EGA se observará edema profuso, abundantes histiocitos o macrófagos, gliosis reactiva con componente gemistocítico, puede haber estrellas microgliales y las neuronas presentarán cromatólisis. Existen focos inflamatorios íeptomeningeos dispersos.

La sustancia blanca presenta focos necrotizantes con macrófagos fagocitando restos de mielina y los capilares que están congestionados. La mayoría de los vasos presenta, sobre todo, en los espacios de Virchow-Robin trofozoitos que alternan con macrófagos y células linfocíticas o plasmáticas. Los trofozoitos de *Acanthamoeba* son más grandes (20 a 40 micras) que los de *Naegleria* y son multinucleados.

La EGA es la única de las dos entidades que presenta además de trofozoitos, quistes, los cuales son usualmente reconocidos por la doble pared que presentan y es el hallazgo que permite separar ambas enfermedades.

Algunos autores enfatizan la reacción granulomatosa asociada con trofozoitos amebianos en la EGA e inclusive hablan de la presencia de células gigantes (11). En los casos antes descritos y en los actuales estas últimas han sido únicamente gemistocitos.

En los casos que son de autopsia el diagnóstico clínico no se ha sospechado usualmente y el patólogo no tiene las condiciones para el cultivo de las amebas. Las lesiones necrotizantes múltiples, algunas hemorrágicas, la presencia de trofozoitos y los quistes nos harán el diagnóstico, el cual puede ser confirmado con microscopía electrónica. La presencia de las mitocondrias nos permite confirmar que son amebas aeróbicas y separarlas de la *Entamoeba histolytica*. En el diagnóstico diferencial hay que considerar las patologías que producen encefalitis necrotizante como los virus del Herpes o las lesiones por

Toxoplasmosis. Esta última tiene la particularidad de producir granulomas y actualmente en nuestro país es la parasitosis cerebral más común en pacientes con Neurosida (12) Otras lesiones parecidas son las de algunas micosis cerebrales ya sea por Histoplasmosis o Criptococosis en pacientes con SIDA en donde se puede apreciar focos de cerebritis o de necrosis magnificadas por la acción directa del virus. En el mismo paciente sidótico puede presentarse la tuberculosis oportunista pero las lesiones son más circunscritas y tienen características particulares como la necrosis caseosa que peremiten diferenciarlas tanto pre como post mortem.

Finalmente hay que recordar que el tratamiento recomendado es a base de Anfotericina B, la cual puede ser administrada por vía intravenosa o intratecal en dosis de 1mg/1kg de peso por día (13). Aunque estas enfermedades son raras el propósito de esta publicación es hacerlas del conocimiento de los médicos en particular a fin de que se recuerden en el momento de hacer diagnóstico en pacientes con cuadros de encefalitis o de meningoencefalitis en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fowler M, Cárter RE Acute Pyogenic Meningitis probably due to *Acanthamoeba* sp.: a preliminary report". *Brit Med J.* 1965; (2): 740-742.
2. Butt CG. Primary Amebic Meningoencephalitis". *N England J. Med.* 1966; 274: 1473-1476.
3. Bhagwande SB, Cárter RF, Naik KG, Lewit D. A case of Hartmannellid Amebic Meningoencephalitis in Zambia. *Am. J. Clin. Path.* 1975; 63: 483-493.
4. Tamayo JG, González JE, Martínez AJ. Meningoencefalitis Amebiana Primaria y Encefalitis Granulomatosa Amebiana". *Rev. Med. Venezolana.* 1980; 27: 84-93.
5. Madrid LR. Meningoencefalitis Amébrica Primaria. *Rev. Méd, Hondureña* 1983;50(4):200-209.
6. Apley J. Primary Amoebic Meningoencephalitis in Britain. *Brit. Med. J.* 1970:596-599..
7. Culbertson CB. The Pathogenicity of Soil Amebas." *Ann Rev. Microb.* 1971; 25:231-254.
8. Martínez AJ, Clifford EN. Animal Model of Human Disease". *American J. of Pathology.* 1973;73(2):.545-548.
9. Seidel J. Meningoencefalitis Amebiana Primaria" *Clínicas Pediátricas de Norteamérica.* 1985; 32(4): 915-925.
10. Culbertson CG. Soil Ameba Infection". *Clin. Path.* 1975;63: 475.
11. Robert VB, Rorke LB. Primary Amebic Encephalitis probably from *Acanthamoeba*". *Ann. Int. Med.* 1973;79:174-179
12. Bú FJ, Sánchez JM, Madrid RL, Cuellar R. Neurosis en Niños. Presentación de 5 casos". *Rev. Med. Hond.* 1994:12(3)
13. Duma RJ, et al. Primary Amebic Meningoencephalitis caused by *Naegleria*. Two new cases, response to amphotericin B. and a review". *Ann Intern. Med.* 1971;74:923-93L.

ENCEFALITIS
CRÓNICA
FOCAL DE
RASMUSSEN:
REPORTE DE
CASO

Dr. Juan Ramón Osorio(1,2),Dr Marco Tulio Medina, (1,2,3) Dra. Reyna Durón (1,2), Dra. Janeth Bu (1,2,3),Dr Javier Sánchez (1,2,3), Dr. Ricardo Madrid L. (1,2,3)

- (1) Sociedad Hondureña de Epilepsia
(2) Asociación Hondureña de Neurología
(3) Universidad Nacional Autónoma de Honduras

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de Rasmussen es una encefalitis crónica focal descrita en 1958 por Theodore Rasmussen y representa una *epilepsia partialis continua* crónica progresiva de la infancia con deterioro mental y hemiparesia.

Métodos: Se describe el caso de un niño de 10 años de edad con un Síndrome de Rasmussen a quien se le practicó estudios neurofisiológicos (Video-EEG y potenciales evocados), estudios de resonancia magnética, estudios del líquido cefalorraquídeo y biopsia cerebral estereotáctica guiada por Tomografía axial computarizada.

Resultados: Los estudios confirmaron una actividad delta polimorfa persistente asimétrica, anormalidad en los potenciales evocados auditivos de tallo

cerebral, las imágenes de resonancia magnética seriadas mostraron inicialmente zonas hiperintensas en T2 e hipointensas en T1 en el hemisferio cerebral derecho,y posteriormente atrofia, involucramiento del cuerpo caloso y del hemisferio contralateral. La biopsia cerebral confirmó la presencia de una encefalopatía inflamatoria inespecífica.

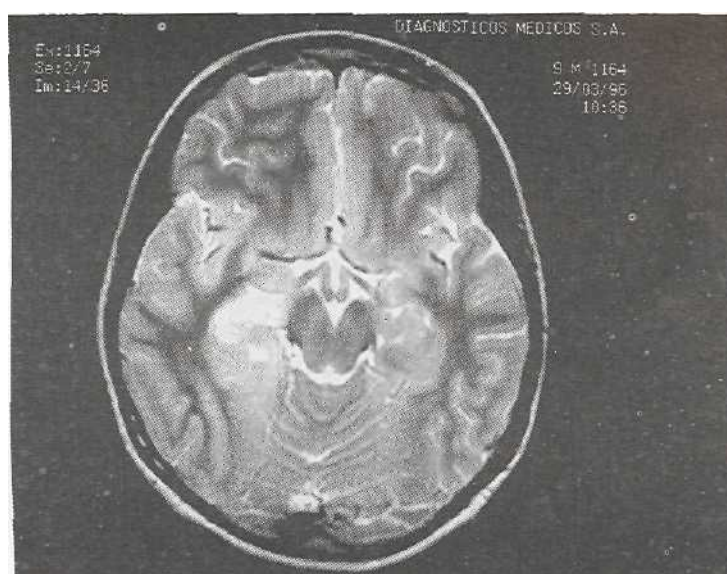
Conclusión: Los autores reportan el primer caso de Síndrome de Rasmussen en la

literatura hondureña el cual representa una forma progresiva de la enfermedad a pesar del uso de diferentes antiepilépticos, valaciclovir (con estos últimos respondió parcialmente) y corticoides.

Palabras clave: Síndrome de Rasmussen, epilepsia intratable, diagnóstico, tratamiento

ABSTRACT

Background: Rasmussen's syndrome is a focal chronic encephalitis described by T.



Rasmussen in 1958 and represents a progressive and chronic form of *epilepsia partialis continua* of infancy with mental deterioration and hemiparesis.

Methods: The case of a boy of 10 years old with diagnosis of Rasmussen's Syndrome is described. Neurophysiological tests (Video-EEG and evoked potentials), several magnetic resonance images, CSF studies, a stereotactic brain biopsy guided by CT Scan were performed.

Results: The test confirmed the diagnosis. The Video-EEG showed asymmetrical persistent polymorphic delta activity, and the brain stem evoked potentials were abnormal. The magnetic resonance images initially showed hyperintense signal and hypointense signal over the right cerebral hemisphere, later showing brain atrophy, and involvement of the corpus callosum and the left contralateral cerebral hemisphere. The brain biopsy confirmed the presence of non specific inflammatory encephalopathy.

Conclusión: The first case of Rasmussen's syndrome in Honduran literature is reported, which represents a severe form of this syndrome. The patient has been treated unsuccessfully with different antiepileptic drug treatments, valacyclovir (initially with partial improvement) and corticoids

Key words: Rasmussen's syndrome, untreatable epilepsy intractable, diagnosis, treatment

Las infecciones del sistema nervioso central son causa del 1 al 5% de los casos de epilepsia,

y su incidencia es mayor en niños (1).

La síndrome de Rasmussen una encefalitis crónica focal descrita en 1958 por Theodore Rasmussen et al en 3 niños con epilepsia progresiva cuya biopsia de corteza cerebral demostró infiltración meníngea de células inflamatorias y un proceso encefalítico. El mismo Rasmussen siguió un total de 48 pacientes con esta patología (1,2).

La Clasificación Internacional de Epilepsias y Síndromes Epilépticos incluye al síndrome de Rasmussen bajo la categoría de epilepsia parcial continua crónica progresiva de la infancia (4).

El síndrome de Rasmussen es debido a cambios inflamatorios crónicos focales en el tejido cerebral que resultan en crisis parciales repetitivas, severas y refractarias. Se ha propuesto una patogénesis viral así como autoinmune donde existen anticuerpos GluR3 (5,6)

Presentamos los hallazgos clínicos, neurofisiológicos, de resonancia magnética y neuropatológicos del primer caso de Encefalitis de Rasmussen publicado en la literatura hondureña

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 10 años de edad, diestro, masculino, con antecedentes familiares de encefalopatía mitocondrial por línea paterna. Sin antecedentes familiares de epilepsia. El niño tuvo un parto distócico atendido con uso de fórceps, sin complicaciones.

Su desarrollo psicomotor fue normal hasta que a los 9 años presentó crisis epilépticas parciales simples motoras con marcha jacksoniana con generalización tónica clónica secundaria que evolucionó a un status epiléptico. Por esta razón fue hospitalizado y manejado con fenitoína intravenosa, presentando mejoría pero con alucinaciones visuales y nuevo status que le llevó a estado de coma

Una semana después presentó una crisis parcial simple sin generalización secundaria y posteriormente crisis parciales complejas con automatismos orales e mentarlos en varias ocasiones.

Se le practicaron dos imágenes de resonancia magnética (IRM) que mostraron lesiones hiperintensas en T2 e hipointensas en T1 que afectaban el hemisferio cerebral izquierdo, predominantemente a nivel cortical.

Se manejó por 3 meses con diferentes antiepilepticos (Carbamazepina, fenitoína, etc) por ser refractario al tratamiento. Presentó nuevo status, por lo cual fue llevado a un hospital extranjero, donde se le diagnosticó encefalitis de Rasmussen y se inició gabapentina a dosis altas como monoterapia, posteriormente se le sustituyó ésta por lamotrigina y ácido valproico, con un inadecuado control de las crisis. El paciente en forma progresiva presentó hemiparesia izquierda y deterioro cognitivo.

Fue evaluado nuevamente y se le planteó la realización de una biopsia cerebral estereotáctica guiado por Tomografía axial

computarizada de cráneo, la realización de estudios y un neurofisiológicos, Video-Electroencefalograma video/EEG.

El paciente clínicamente presentaba una hemiparesia espástica izquierda facio-braquio-crural, con bradipsiquia, Babinski izquierdo

Una nueva IRM mostró una discreta atrofia con dilatación del cuerno occipital del ventrículo lateral izquierdo, así como la presencia de afectación del cuerpo calloso.

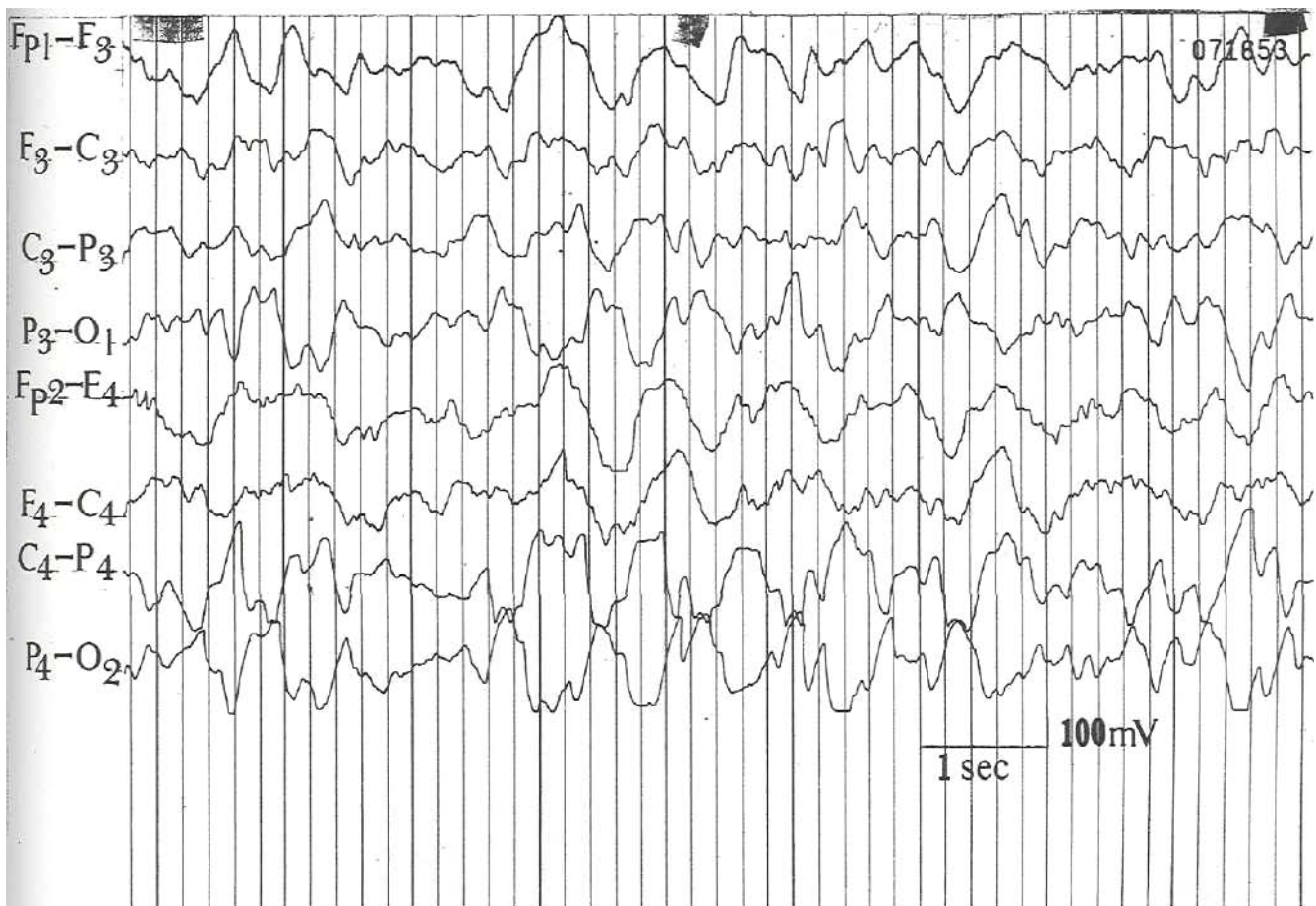
Posteriormente en una cuarta IRM se observó involucramiento del hemisferio contralateral

Se le practicó una punción lumbar con examen citoquímico de líquido ceforraquídeo normal.

El Video-Electroencefalograma en estado de vigilia con monitoreo por circuito cerrado de televisión mostró una actividad delta polimorfa persistente asimétrica de franco predominio hemisférico derecho.(Fig. 1)

Figura No. 1

Video-Electroencefalograma



Los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral fueron anormales por prolongamiento de las latencias de las ondas II a la V (pontomesencefálico). Se practicó una biopsia cerebral estereotáctica dirigida por TAC sin complicaciones. En los hallazgos histopatológicos se observó astrocitos gigantes y aumento de microglia, compatible con una encefalopatía progresiva inflamatoria inespecífica.

El paciente evolucionó bien después de la biopsia, siendo manejado con valaciclovir por 14 días en dos ciclos, mejorando inicialmente para luego volver a sufrir deterioro neurológico. El paciente nuevamente volvió a recaer y se iniciaron corticoesteroides y se agregó oxcarbazepina al esquema antiepiléptico, presentando pobre respuesta.

DISCUSIÓN

La encefalitis de Rasmussen es una condición rara. Genton y colaboradores han encontrado solamente 7 casos en los pasados 9 años, 6 niñas y 1 varón; pero el grupo de Montreal estimó que este desorden representa hasta el 1 % de todos los pacientes con epilepsia. La edad de inicio de la encefalitis crónica focal va de los 18 meses a los 14 años con una media de 6.8 años, aunque casos aislados pueden ocurrir en jóvenes adultos. Un episodio infeccioso no específico precede frecuentemente a la crisis epiléptica en 1 a 6 meses (7).

La Clasificación Internacional lista 2 tipos de epilepsia partialis continua (4):

TIPO I: Es una epilepsia severa progresiva conocida como Encefalitis de Rasmussen o Síndrome de Rasmussen.

TIPO II: Involucra corteza motora y su curso y pronóstico son determinados por la etiología.

El primer tipo es la encefalopatía de Rasmussen que puede ser generalizada o focalizada. Las crisis simples motoras se hacen prominentes y son el tipo de crisis más resistente, pueden ser breves o evolucionar a crisis parciales complejas o a episodios generalizados tónico clónicos. Generalmente se hacen tan frecuentes que toman la forma de un status focal motor. La epilepsia partialis continua está presente sólo en 56% de los casos y usualmente comienza de los 18 a 30 meses del inicio del cuadro. (8).

El deterioro neurológico involucra ausencias atípicas, deterioro intelectual (85%) y hemiparesia progresiva de postictal a una hemiplejía severa permanente. Otros déficit que pueden ocurrir son hemianopsia (49%), disartria (23%) y disfasia (18%) (8).

Nuestro paciente ha tenido todas estas características clínicas.

El síndrome presenta 3 estadios clínicos (7):

I: Crisis focales algunas veces con epilepsia parcial continua, el diagnóstico es frecuentemente elusivo.

II. Epilepsia parcial continua y varias formas de déficit neurológico. Esta fase verdaderamente progresiva puede durar de 2 a 10 años,

durante la cual el tratamiento es particularmente difícil.

III: Cese del deterioro neurológico y disminución en la severidad de la epilepsia.

Actualmente nuestro paciente se encuentra en el estadio II.

En años recientes ha surgido la controversia sobre la fisiopatología de esta encefalitis. Se ha confirmado ampliamente su naturaleza inflamatoria y se ha encontrado que la infección viral juega un papel importante. Un estudio del grupo Rice utilizando hibridación in situ encontró que neuronas afectadas contenían virus de inclusión citomegálica (9). Otro grupo que estudió piezas quirúrgicas de 10 pacientes, reportó evidencia de infección crónica por citomegalovirus en 6 y por virus herpes simple I en 2 de ellos (10).

Recientemente se ha logrado la producción de una epilepsia progresiva del tipo causado por encefalitis de Rasmussen en conejos inmunizados contra el receptor de glutamato GluR3, con evidente actividad agonista de tales anticuerpos. Estos autoanticuerpos anti-GluR3 también puede encontrarse en humanos con enfermedad de Rasmussen y promueven la liberación de neurotoxinas (11).

Puede hipotetizarse que una infección viral es el gatillo para el inicio de la encefalitis y que la evolución progresiva autosostenida resulta de un fenómeno inmune con autoanticuerpos que activan un receptor aminoácido excitatorio (7). Esta concepción es de gran impacto en el enfoque terapéutico.

El estudio del líquido cefalorraquídeo puede mostrar pleocitosis y, a veces, bandas oligoclonales (12) Los estudios de neuroimagen seriados, a menudo, revelan atrofia hemisférica progresiva (5) o lesiones focales corticales y subcorticales uni o bilaterales (12) como ha sido el caso de nuestro paciente.

El electroencefalograma refleja la agresividad de esta patología, mostrando ondas lentas arrítmicas prominentes y persistentes con pérdida del ritmo de fondo, tales como el alfa así como el ritmo mu. Pueden encontrarse abundantes puntas periódicas que se propagan ampliamente a todo el hemisferio involucrado. Los registros durante vigilia y sueño pueden revelar puntas u otras anomalías en el hemisferio sano, que son menos prominentes y ocurren independientemente, a esto se le ha denominado encefalitis regionalmente acentuada (13). Este tipo de anomalías EEG se observaron también en nuestro paciente.

La biopsia es de gran valor diagnóstico y aun terapéutico. Muestra la destrucción cortical y de sustancia blanca, gliosis y reacción inflamatoria, hallazgos también observados en nuestro reporte (12), la resección parcial que se hace reduce la tendencia posterior a crisis, debido a que se remueve la mayor parte del área epileptogénica activa (3).

El tratamiento tradicional del síndrome en su forma más severa consistía en la hemisferectomía (3), pero esta posibilidad no puede considerarse antes de que ocurra un déficit motor significativo (13)

Recientes estudios muestran los grandes beneficios de las drogas antivirales. Recientemente se trataron 4 pacientes con ganciclovir, una potente droga anti-citomegalovirus. Una niña de 7 años que presentaba hasta 60 crisis por día a pesar de una triple terapia anticonvulsiva, dejó de presentar las mismas 5 días después de iniciado el tratamiento antiviral, sin recurrencia al seguimiento por 1.5 años. Los signos neurológicos focales, función cognitiva y EEG se normalizaron. Otros dos pacientes tuvieron reducción del número de crisis y uno no respondió (14)

Cuando se sospecha la enfermedad, el tratamiento con ganciclovir debe ser considerado lo más temprano posible.

Nuestro paciente inicialmente respondió al tratamiento con valaciclovir recuperando incluso la fuerza muscular para volver a recaer. Lo cual indica probablemente que nuestro paciente se hubiera beneficiado con un tratamiento más precoz

Usualmente se da esteroides antes del estado de hemiparesia. Algunos autores han reportado eficacia cuando se administran durante largo tiempo (15) mientras otros reportan buenos resultados con altas dosis por varios meses y durante el primer año de la enfermedad (16).

También se ha utilizado las inmunoglobulinas, pero sin resultados permanentes (15). El descubrimiento de autoanticuerpos circulantes contra receptores de glutamato ha motivado estudios con plasmaféresis, esto ha traído resultados ineditos

alentadores, pero con la preocupación sobre los altos costos de su corta eficacia (7).

El uso de nuevos antiepilépticos introducidos en la presente década (17), como la gabapentina, vigabatrina y lamotrigina ofrece a estos pacientes el control de crisis refractarias a las drogas tradicionales, en nuestro paciente tanto la gabapentina como la lamotrigina han tenido un pobre efecto.

BIBLIOGRAFÍA

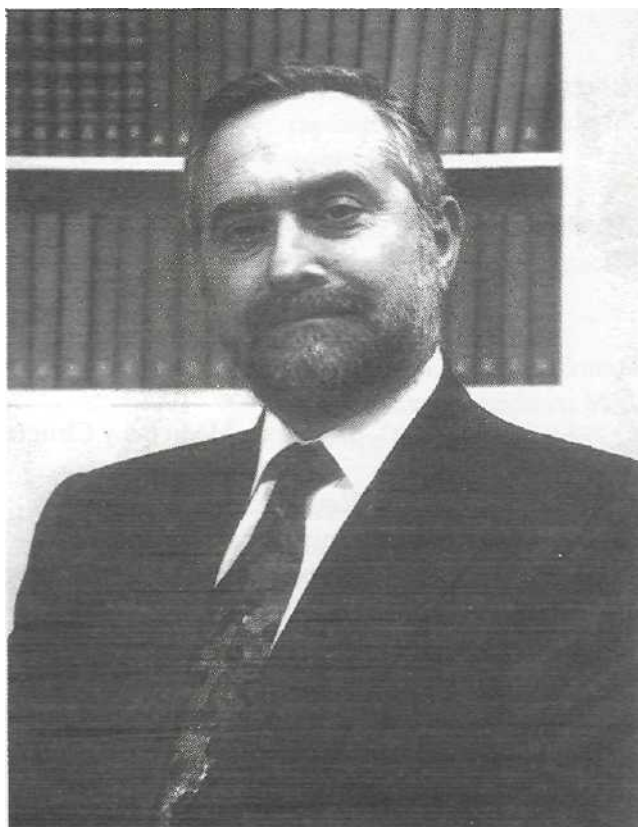
- 1 Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology*. 1958; 8:435.
2. Annegers J. The epidemiology of epilepsy. In: *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices. Edited by Elaine Wyllie, Philadelphia, Lea & Febiger*. 1993:162.
- 3 Andermann F. Functional hemispherectomy: clinical indications and outcome. In: *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices. Edited by Elaine Wyllie, Philadelphia, Lea & Febiger*, 1993:1112-1113.
4. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399

5. Duchowny M. Identification of surgical candidates and timing of operation: an overview. In: *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices. Edited by Elaine Wyllie, Philadelphia, Lea & Febiger. 1993; 1002.*
6. Twyman R, Gahring L, Spiess J, Rogers S. Glutamate receptor antibodies activate a subset of receptors and reveal an agonist binding site. *Neuron* 1995; 14: 755-762
7. Wyllie E (Ed). *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. 2nd ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996*
8. Andermann F. Chronic Encephalitis and Epilepsy. Rasmussen's Syndrome. *London, England: Butterworth-Heinemann; 1991.*
9. Power C, Poland S, Blume W, et al. Cytomegalovirus and Rasmussen's encephalitis. *Lancet* 1990; 336: 1282-1284.
10. Jay V, Becker L, Otsubo H, et al. Chronic encephalitis and epilepsy (Rasmussen's encephalitis): detection of cytomegalovirus and herpes simplex virus 1 by the polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Neurology.* 1995; 45: 108-117.
11. Rogers S, Andrews P, Gahring L, et al. Antibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science.* 1994; 265:648-652.
12. Adams R, Víctor M. (Principles of Neurology. 5 ed. McGraw-Hill, Inc. New York. 1997 p 763-764.
13. Blume W. Focal motor seizures an epilepsia parcial continua. In: *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices. Edited by Elaine Wyllie, Philadelphia, Lea & Febiger. 1993; p 1112-1113.*
14. McLachlan RS, Levin S, Blume WT. Treatment of Rasmussen's syndrome with ganciclovir. 1996; 47 (4): 925-928.
15. Hart Y, Cortez M, Andermann F, et al. Medical treatment of Rasmussen's syndrome (chronic encephalitis and epilepsy: effect of high-dose steroids or immunoglobulins in 19 patients. *Neurology.* 1994; 44: 1030-1036.
16. Chinchilla D, Dulac O, Ponsot G, et al. Reappraisal of Rasmussen's Syndrome with special emphasis on treatment with high doses of steroids. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57: 1325-1333.
17. Porter R, Rogawski M. Potential antiepileptic drugs. In: *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices. Edited by Elaine Wyllie, Philadelphia, Lea & Febiger. 1993; 974-985.*

Sección Gremial

DR. SALVADOR MONCADA

Miembro Honorario de la Asociación
Hondureña de Neurología, de la Sociedad
Hondureña de Epilepsia y de la Federación Centroamericana
de Neurología



El Dr. Salvador Moneada ha sido electo Miembro Honorario de la Asociación Hondureña de Neurología, de la Sociedad Hondureña de Epilepsia y de la Federación Centroamericana de Neurología

Dicho reconocimiento se llevó a cabo durante el Congreso Internacional de NEUROCIENCIAS que lleva su nombre, realizado en el Hotel Honduras Maya el 18 de agosto de 1997.

El Dr. Salvador Moneada nació en Tegucigalpa, Honduras, el 3

de Diciembre de 1944, es, según la revista británica el Scientist, uno de los 1000 investigadores más citados, de todos los tiempos, por los científicos del mundo, habiendo logrado más de 60 premios, incluido el Premio Príncipe de Asturias 1990 y siendo candidato al Premio Nobel de Medicina, por sus investigaciones, entre las cuales están el descubrimiento del óxido nítrico, de la tromboxano sintetasa, la prostaciclina.

El Dr. Moneada ha publicado más de 500 artículos de

investigación científica, más de 10 libros científicos, siendo Doctor en Farmacología y Doctor en Ciencias de la Universidad de Londres y teniendo más de 10 doctorados Honoris Causa en Europa, Estados Unidos y América Latina. Es el fundador y Director del Proyecto Cruciforme del University College London, Londres, Inglaterra. La estatura científica del Dr. Moneada es un fiel ejemplo del legado de nuestros proceres, el Sabio José Cecilio del Valle y Ramón Rosal

CURRICULUM VITAE

NOMBRE	Salvador Moneada
LUGAR Y FECHA DE NACIMIENTO	Tegucigalpa, Honduras, 3 de Diciembre, 1944.
DIRECCIÓN	The Cruciform Project, University College London, 140 Tottenham Court Road, London W1P9LN.
EDUCACIÓN:	
1957-1961	Instituto Nacional, San Salvador, El Salvador. Educación Secundaria.
1962-1970	Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador.
1970	Doctor en Medicina y Cirugía.
1971-1973	Royal College de Cirujanos, Universidad de Londres, Departamento de Farmacología.
1973	PhD (Farmacología)
1983	Doctor en Ciencias, Universidad de Londres.
EXPERIENCIA:	
1969	Práctica de Medicina General en el Servicio Social de El Salvador.
1969-1970	Instructor de Medicina Preventiva, Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador.
1970-1971	Instructor de Fisiología y Farmacología, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.
1971-1973	Instituto Real de Cirujanos, Departamento de Farmacología - The Wellcome Research Laboratories, Inglaterra.

1974-1975	Profesor Asociado de Farmacología y Fisiología Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.
1975-1977	Jefe de Sección. Investigación en Prostaglandina, Laboratorios de Investigación Wellcome, Inglaterra.
1977-1985	Director del Departamento de Investigación en Prostaglandina. Laboratorios de Investigación Wellcome, Inglaterra.
1984-1986	Director de la División de Investigación en Terapéutica, Laboratorios de Investigación Wellcome, Inglaterra.
1986-1995	Director de Investigación (U.K.) Laboratorios de Investigación Wellcome, Inglaterra.
1995	Director del Proyecto Cruciforme para Estrategias de Investigación en Medicina, University College London, Londres

Áreas de Investigación

Entre las áreas de investigación de interés, están las siguientes: Efectos farmacológicos de sustancias vasoactivas, especialmente óxido nítrico y productos del metabolismo del ácido araquidónico. Biología de la formación y acción del óxido nítrico. Inflamación. Comportamiento e interacción de las plaquetas con las paredes de los vasos sanguíneos. Trombosis y arteriosclerosis.

Experiencia en enseñanza

1971	Instructor de Fisiología y Farmacología.
1974	Profesor Asociado de Fisiología y Farmacología en la Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Conferencista invitado a diferentes universidades en Europa, El Reino Unido, Estados Unidos de América, Latinoamérica y Japón. Desde 1972, Consultor en muchas ocasiones de la Organización Panamericana de la Salud (Oficina Regional Latinoamericana de la Organización Mundial de la Salud OMS). en el área de Educación Médica.

Trabajo Editorial.

- 1975-1980 Section Editor (General Pharmacology) for the journal Prostaglandins.
- 1980 Consulting Editor, Prostaglandins.
- 1980-1985 Member of the Editorial Board of the British Journal of Pharmacology.
- 1980 Member of the Editorial Board of Atherosclerosis (Journal of the American Heart Association)
- 1986 Member of the Editorial Board of the European Journal of Clinical Investigation
- 1989 Member of the Editorial Board of Thrombosis Research
- 1989 Member of the Editorial Board of Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.

Libros:

- Scientific Editor of The British Medical] Bulletin, No. 39, part 3, Prostacyclin, Thromboxane and Leukotrienes.
- "Prostacyclin in Pregnancy" edited by P.J. Lewis, S. Moneada and J. O'Grady, published by Raven Press, New York, 1983.
- Nitric oxide from L-arginine: a bioregulatory system, edited by S. Moneada and E.A. Higgs, published by Elsevier, Amsterdam, 1990.
- Clinical Relevance of Nitric Oxide in the Cardiovascular System, edited by S. Moneada, E.A. Higgs and J.R. Berrazueta, published by EDICOMPLET, S.A. Madrid, 1991.
- The Biology of Nitric Oxide. Part 1: Physiological and Clinical Aspects. edited by S. Moneada, A.A. Marletta J.B. Hibbs Jr. and E.A. Higgs, published by Portland Press Proceedings, London, 1992.
- The Biology of Nitric Oxide. **Part 2:** Biochemistry, Enzymology and Immunology, edited by S. Moneada, M.A. Marletta, J.B. Hibbs Jr. and E.A. Higgs, 1992.
- Nitric Oxide: Brain and Immune System, edited by S. Moneada, G. Nistico and E.A. Higgs, Portland Press, London, 1993.

The Biology of Nitric Oxide. Part 3: Physiological and Clinical Aspects, edited by S. Moneada, M. Feelisch, R. Busse and E.A. Higgs, Portland Press Proceedings, London, 1994.

The Biology of Nitric Oxide. Part 4: Proceedings, 1994.

The Biology of Nitric Oxide. Part 5. edited by S. Moneada, J. Stamler, S. Gross and E.A. Higgs, Portland Press Proceedings, 1996.

Sociedades:

- | | |
|------|---|
| 1974 | Member of the British Pharmacological Society. |
| 1982 | Honorary Member of the Colombian Society of Internal Medicine. |
| 1983 | Honorary Member of the Peruvian Pharmacological Society. |
| 1984 | Correspondent member of the Cuban Society of Cardiology. |
| 1988 | Fellow of The Royal Society. |
| 1988 | Fellow of the Third World Academy of Sciences. |
| 1992 | Member of Academia Europaea |
| 1993 | Corresponding Member of the Gesellschaft der Artzte in Wien |
| 1994 | Fellow of the European Society of Cardiology. |
| 1994 | Elected Honorary Member of the Mexican Society of Arterial Hypertension |
| 1994 | Foreign Member of the National Academy of Siences of the United States of America. |
| 1994 | Fellow of the Royal College of Physicians, London. |
| 1994 | Foreign Member of the Faculty of Medicine of the Polish Academy of Arts and Sciences at Krakow. |

1995	Honorary Member of the National Academy of Medicine, México.
1995	Honorary Member of the Ecuadorian Academy of Science.
1995	Presidente, Medical Sciences Section of the British Association for the Advancement of Science.
1996	Corresponding Foreign Member of the National Academy of Medicine, Buenos Aires, Argentina.
1997	Honorary Member of the Association of Physicians of Great Britain and Ireland.
Premios	
January 1980	Peer Debeye Prize, Univesity of Limburg
April 1980	Rokitansky Lecture, Vienna, Austrian Association for Morphological and Functional Research in Atherosclerosis.
April 1980	Pfizer Lecture in Clinical Pharmacology (New York Medical College)
December 1980	VIII Gaddum Memorial Lecture (British Pharmacological Society).
March 1981	Bernard Mornington Lecture, European Society for Clinical Investigation Basle, Switzerland.
May 1981	Waldenstrom Lecture, Malmo, Sweden.
May 1981	The Karl de Grachi Lecture, Melbourne, Australia.
April 1983	Teófilo Hernando Memorial Lecture Autonomous University of Madrid.
November 1985	National Science Prize of the Republic of Honduras.
January 1986	The First Lorenzo Velasquez Memorial Lecture. Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain.
July 1987	Rocha e Silva Memorial Lecture, Rio de Janeiro, Brasil.

July 1989	First Robert. E Furchgott Lecturer, awarded by The Scientific Committee of "Mechanisms of Vasodilatation", Strasbourg, France.
August 1989	The Ajinomoto Prize for Amino Acid Research.(jointly with Dr. R.M.J. Palmer).
December 1989	Ham-Wasserman Lecture, American Society of Hematology.
October 1990	Prince of Asturias Prize for Science and Technology jointly awarded with Prof. Santiago Grisolia, Oviedo, Spain.
November1990	Order of Merit "José Cecilio del Valle" Republic of Honduras.
February 1991	Ulf von Euler Memorial Lecture, Karolinska Institute, Stockholm Sweden.
April 1991 June	Boerhaave Lecture, Auropean Society for Clinical Investigation, Pisa, Italy.
1991	XVI Lorenzini Gold Medal for Scientific Merits and Lorenzini Annual Lecture for 1991.
October 1991	Great Medal of the Deparement du Rhone, Lyon, France.
October 1991	The Sixth Annual Harry Barowsky Clinical Research Lecture, New York Medical. Netherlands.
November 1991	The PaulDudley White Lecture, American Heart Association, Anaheim, California, U.S.A.
December 1991	"Átomo d'Oro" -Prize of the Román Academy of Medical and Biological Sciences, Rome, Italy.
February 1992	The Esko Nikkila Memorial Lecture, Finnish Society of Internal Medicine.
March 1992	The Twenty-Second Annual Schueler Distinguished Lecture in Pharmacology, Tulane University School of Medicine.
May 1992	American Society of Hypeertension Special Lecture 1992.
September 1992	The Sir David Cuthbertson Lecture, European Society of Parenteral andEnteral Nutrition, Vienna.

September 1992	The Amsterdam Prize for Medicine awarded by the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences.
February 1993	The Harveian Lecture, The Harveian Society of London.
February 1993	Sanofi Winthrop Visiting Professor of Clinical Pharmacology, University of Edinburgh.
February 1993	John Mallet Purser Lecture, Trinity College, Dublin.
April 1993	Trabucchi Foundation Annual Lecture, Fondazione Emilio Trabucchi, Milán, Italy.
July 1993	The Arthur Bloom Memorial Lecture, International Society for Trombosis & Haemostasis, New York, 8th July, 1993
Septembre 1993	The Ewing Halsell Lecture, The University of Texas Health Science Center at San Antonio.
September 1993	The 1993 Stephen Paget Memorial Lecture, Research Defence Society Symposium, University of Southampton meeting of the Physiological Society.
October 1993	The I.S. Ravdin Lecture in the Basic Sciences, awarded by The American College of Surgeons
October 1993 October 1993	The Owren Lecture, University of Oslo. The Annual Clinical Science Lecture of the Karolinska Institute, Huddinge Hospital, Sweden.
November 1993	King's College Lecturer in Pharmaceutical Sciences, King's College London.
December 1993	Sir Jules Thorn Lecture, The Royal College of Anaesthetists and The Royal College of Physicians, at The Royal College of Surgeons, London.
January 1994	First Roussel Uclaf Prize for work in the field of Cell Communication and Signalling (jointly with Dr. R. Furchgott and Dr. L. Ignarro).
February 1994	Boehringer Ingelheim Lecture, University of Mainz, Germany

March 1994	The Clinical Endocrinology Trust Medal and Lecture, 13th Joint Meeting of the British Endocrine Societies
April 1994	The "Luis Sánchez-Medal Lecture Award", XXV Congress of the International Society of Hematology, México.
April 1994	The Seventy-Fifth Mellon Lecture, University of Pittsburgh, USA.
May 1994	The Earl King Lecture, Royal Postgraduate Medical School, London.
July 1994	The Royal Medal, awarded by Her Majesty The Queen upon the recommendation of the Council of The Royal Society.
July 1994	Harrington Lecture, University at Buffalo School of Medicine and Biomedical Sciences, U.S.A.
September 1994	The ISFC Lecture, awarded by the International Society of Cardiology.
September 1994	Council for High Blood Pressure Research, Arthur C. Corcoran Memorial Lecture, American Heart Association, Chicago.
November, 1994	XIII Fernández-Cruz Memorial Lecture, Madrid.
November, 1994	The Peterhouse Lecture, Cambridge University.
December, 1994	Federico II Prize, University of Naples, Italy.
March, 1995	The Chilton Lecture, University of Texas Southwestern Medical Centre, Dallas, Texas.
April, 1995	The Walter MacKenzie Visiting Professor Lecture, University of Alberta, Edmonton, Canadá.
August, 1995	Gold Medal for Scientific Merit awarded by the Ministry of Health of Ecuador.
Septembre, 1995	1995 CIB A Award for Hypertension Research, together with Dr. L. Ignarro.
November, 1995	Honorary Fellow of the Royal Academy of Medicine of the Basque Country, Spain.
November, 1995	Honorary Fellow of the Academy of Medical

March 1994	The Clinical Endocrinology Trust Medal and Lecture, 13th Joint Meeting of the British Endocrine Societies
April 1994	The "Luis Sánchez-Medal Lecture Award", XXV Congress of the International Society of Hematology, México.
April 1994	The Seventy-Fifth Mellon Lecture, University of Pittsburgh, USA.
May 1994	The Earl King Lecture, Royal Postgraduate Medical School, London.
July 1994	The Royal Medal, awarded by Her Majesty The Queen upon the recommendation of the Council of The Royal Society.
July 1994	Harrington Lecture, University at Buffalo School of Medicine and Biomedical Sciences, U.S.A.
September 1994	The ISFC Lecture, awarded by the International Society of Cardiology.
September 1994	Council for High Blood Pressure Research, Arthur C. Corcoran Memorial Lecture, American Heart Association, Chicago.
November, 1994	XIII Fernández-Cruz Memorial Lecture, Madrid.
November, 1994	The Peterhouse Lecture, Cambridge University.
December, 1994	Federico II Prize, University of Naples, Italy.
March, 1995	The Chilton Lecture, University of Texas Southwestern Medical Centre, Dallas, Texas.
April, 1995	The Walter MacKenzie Visiting Professor Lecture, University of Alberta, Edmonton, Canadá.
August, 1995	Gold Medal for Scientific Merit awarded by the Ministry of Health of Ecuador.
Septembre, 1995	1995 CIB A Award for Hypertension Research, together with Dr. L. Ignarro.
November, 1995	Honorary Fellow of the Royal Academy of Medicine of the Basque Country, Spain.
November, 1995	Honorary Fellow of the Academy of Medical

May, 1996	The Lucían Award, McGill University, Montreal.
September, 1996	Osamu Hayaishi Lecture, Kyoto University, Japan.
October, 1996	The Fourth Annual Blythe Lecture, University of North Carolina School of Medicine.
October, 1996	The Gregory Pincus Memorial Lecture, The Worcester Foundation for Biomedical Research, Massachusetts.
November, 1996	Election to The Royal Academy of Medicine of Catalonia, Spain.
November, 1996	The Graeme Bell Henderson Memorial Lecture, The Picower Institute, New York.
March, 1997	Oliver Sharpey Lecture, Royal College of Physicians, London.
March, 1997	University of Iowa College of Medicine Lecture.
May, 1997	Lección conmemorativa "Jiménez Díaz", Madrid, Spain.
May 1997	Louis and Artur Lucian Award (jointly with Prof. R. Furchgott), McGill University, Montreal, Canadá.
June 1997	2nd Robert Muir Lecture, University of Dundee, Scotland.

Títulos Honorarios:

Enero, 1986	Doctor "Honoris Causa" de la Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España.
Octubre, 1987	Doctor "Honoris Causa" de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.
Junio, 1988	Doctor "Honoris Causa" de la Universidad de Cantabria, España.
Marzo, 1989	Académico de Honor, Real Academia de Medicina de Valencia, España.

Mayo, 1993	Académico de Honor de la Real Academia Nacional de Medicina, Madrid, España.
Julio, 1994	Título Honorario de Doctor en Ciencias, Universidad de Sussex, Brighton.
Mayo, 1995	Título Honorario de Doctor en Ciencias, Escuela de Medicina Monte Sinaí, New York.
Julio, 1995	Título Honorario de Doctor en Ciencias, Universidad de Nottingham.
Febrero, 1997	Doctor "Honoris Causa" de la Universidad Pierre & Mane Curie, París.

Profesor Visitante

Octubre, 1992	Profesor Visitante del Departamento de Medicina, Escuela de Medicina y Odontología, Instituto de Reyes, Londres.
Febrero, 1993	Profesor Visitante en Farmacología Clínica, Sanofi Winthrop, Universidad de Edinburgo.
Abril 1995	Profesor Visitante en la Conferencia Walter MacKenzie, Universidad de Alberta, Edmon-ton, Canadá.

Inventos:

Patente NO. 1583 961
PROSTACICLINAY DERIVADOS DE LA MISMA.

Patente No. 1583 962
DERIVADOS DE LA PROSTACICLINA.

Patente No. i 601 034 COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS.

Patente No. 1 595 056
COMBINACIÓN FARMACÉUTICA

Patente No. 2033745 B
ACIDO GRASO INSATURADO PARA USO EN LA ENFERMEDAD
TROMBOEMBOLICA.

PA1437
L-NMMA PARA PREVENIR EL DAÑO DE LOS TEJIDOS.

PA1439.
SINTETASANO INDUCIBLE



Asociación Hondureña de Neurología
Capítulo de la
World Federation of Neurology
(W F N)



WFN

FUNDADORES

ASOCIACIÓN HONDUREÑA DE NEUROLOGÍA

Dra. Janeth Bu

Dr. Nelson Chinchilla

Dr. Francisco León Gómez

Dr. Edgardo Girón Dr.

Rolando Machado

Dr. Ricardo Madrid

Dr. Marco Tullo Medina

La Asociación Hondureña de Neurología fue fundada por la Dra. Janet B, Dr. Nelson Chinchilla, Dr. Edgardo Girón, Dr. Francisco León Gómez, Dr. Rolando Machado, Dr. Ricardo Madrid y Dr. Marco Tufio Medina, obteniendo la Personalidad Jurídica el 30 de Septiembre de 1996, por resolución del Presidente de la República de Honduras No. 200-96, publicado en el Diario Oficial La Gaceta del 16 de Noviembre de 1996.

La Asociación Hondureña de Neurología fue aceptada como Capítulo de la Federación Mundial de Neurología el 29 de Octubre de 1995, y en diciembre de 1996, se le aceptó como miembro de la Federación Centroamericana de Neurología. La Asociación Hondureña de Neurología es una organización científica, apolítica y sin fines de lucro, dedicada a la investigación y difusión del conocimiento en esta área.

La primera imprenta llegó a Honduras en 1829, siendo instalada en Tegucigalpa, en el cuartel San Francisco, lo primero que se imprimió fue una proclama del General Morazán, con fecha 4 de diciembre de 1829.

LA GACETA

Después se imprimió el primer periódico oficial del Gobierno con fecha 25 de mayo de 1830, conocido hoy, como Diario Oficial "La Gaceta".

Diario Oficial de la República de Honduras

DECANO DE LA PRENSA HONDUREÑA

Director Licenciado: SIGFRIDO PINEDA GREEN

AÑO CXX TEGUCIGALPA, M. D. C., HONDURAS SÁBADO 16 DE NOVIEMBRE DE 1996 NUM. 28,112

PERSONALIDAD JURÍDICA CERTIFICACIÓN

El infrascrito, Oficial Mayor de la Secretaría de Estado en los Despachos de Gobernación y Justicia CERTIFICA la Resolución que literalmente dice:

RESOLUCIÓN No. 200-96. EL PRESIDENTE CONSTITUCIONAL DE LA REPÚBLICA.

Tegucigalpa, Municipio del Distrito Central, treinta de septiembre de mil novecientos noventa y seis.

VISTA: Para resolver la solicitud presentada al Poder Ejecutivo, por medio de la Secretaría de Estado en los Despachos de Gobernación y Justicia, con fecha doce de junio de mil novecientos noventa y seis, por el Abogado JUSTINIANO VASQUEZ, en su carácter de apoderado legal de la ASOCIACIÓN HONDURENA DE NEUROLOGÍA, contraída a pedir el otorgamiento de Ja

personalidad jurídica y aprobación de sus estatutos.

RESULTA: Que el peticionario acompañó a su solicitud los documentos correspondientes.

RESULTA: Que a la solicitud se le dio el trámite de ley, habiéndose mandado oír a la SECRETARÍA DE ESTADO EN LOS DESPACHOS DE SALUD y al Departamento Legal de esta Secretaría de Estado, quienes emitieron dictamen favorable.

CONSIDERANDO: Que es atribución del Presidente de la República a través de la Secretaría de Estado en los Despachos de Gobernación y Justicia, conceder personalidad jurídica a las asociaciones civiles de conformidad con la ley.

CONSIDERANDO: Que la ASOCIACIÓN HONDURENA DE NEUROLOGÍA, se crea como asociación civil de beneficio mutuo, cuyas disposiciones estatutarias no

contrarían las leyes del país, el orden público, la moral y las buenas costumbres por lo que es procedente acceder a lo solicitado.

POR TANTO: EL PRESIDENTE CONSTITUCIONAL DE LA REPÚBLICA,

en uso de sus facultades y en aplicación de los Artículos 245, numeral 40 de la Constitución de la República y 120 de la Ley General de Administración Pública.

RESUELVE:

Conceder Personalidad Jurídica a la ASOCIACIÓN HONDURENA DE NEUROLOGÍA, del domicilio de Tegucigalpa, Municipio del Distrito Central, y aprobar sus estatutos en la forma siguiente:

"ESTATUTOS DE LA ASOCIACIÓN HONDURENA DE NEUROLOGÍA"

CAPITULO I

Artículo 1.- Créase la ASOCIACIÓN HONDUREÑA DE NEUROLOGÍA, como una institución de carácter científico, apolítica y sin fines de lucro.

Artículo 2.- Propósitos: Los propósitos de la Asociación son: a) El estudio tendiente a la difusión, ampliación y adquisición de los conocimientos científicos, acerca de la Neurología en sus aspectos: Biológico, Clínico y Social, b) La promoción de un mejor cuidado y tratamiento para personal que padece enfermedades neurológicas. c) La promoción de contactos personales entre los investigadores en todos los campos de interés relacionados con la Neurología, d) La promoción de contactos entre esta Asociación y otras entidades similares, nacionales y extranjeras, a fin de facilitar el intercambio de información médica, científica, profesional y opiniones, e) Solicitar, recibir y tabular el apoyo financiero y de cualquier otro tipo de individuos, consorcios, corporaciones, asociaciones e instituciones nacionales y extranjeras, a fin de que contribuyan a la realización de los propósitos de esta Asociación, f) Consecuente con sus propósitos, apoyar, donar o prestar asistencia a personas naturales o jurídicas, nacionales o extranjeras, a fin de realizar cumplidamente sus propósitos. g) Cualquier otro que en lo sucesivo se acuerde debidamente y que sea de carácter lícito, según las leyes nacionales.

CAPITULO II

Artículo 3.- DEL DOMICILIO: LA ASOCIACIÓN HONDUREÑA DE NEUROLOGÍA, tendrá su domicilio en la ciudad de Tegucigalpa, Municipio del Distrito Central y podrá tener filiales en cualquier otra ciudad del país.

CAPITULO III

Artículo 4.- Esta Asociación estará incorporada al Colegio Médico de Honduras y está autorizada para afiliarse a otras instituciones nacionales y extranjeras que persigan propósitos similares.

CAPITULO IV

Artículo 5.- OFICINAS: La Asociación contará con dos oficinas, una en San Pedro Sula, departamento de Cortés y otra en Tegucigalpa, Municipio del Distrito Central.

Artículo 6.- SELLOS: Los sellos serán de forma circular y llevarán el nombre de la Asociación, el de la oficina y el del cargo de la persona que lo usa. Dicho sello se acompañará a la firma de todo documento oficial.

Artículo 7.- DURACIÓN: Se funda esta Asociación por tiempo indefinido.

Artículo 8.- DISOLUCIÓN: La Asociación se disolverá por las causas siguientes: a) Imposibilidad de cumplir sus fines, b) Por consentimiento de

las tres partes de sus socios. En caso de disolución, todos los bienes que hubiere adquirido la Asociación, entrarán en liquidación y todos sus activos serán entregados a una institución de propósitos similares o a una institución pública gratuitamente.

CAPITULO V DE

LOS MIEMBROS

Artículo 9.- La Asociación estará constituida por miembros activos, miembros afiliados y miembros honorarios.

Artículo 10.- MIEMBROS ACTIVOS: Los Miembros Activos serán Médicos Especialistas en Neurología o Sub-Especialistas en Neurología Pediátrica, reconocidos como tales por el Colegio Médico de Honduras. Los Miembros Activos constituirán Asamblea General, tendrán voz y voto y podrán ocupar cargos en la Junta Directiva, tendrán derecho a la suscripción de la revista de la Federación Mundial de Neurología.

Artículo 11.- MIEMBROS AFILIADOS: Los Miembros Afiliados, serán electos o admitidos dentro de los médicos especialistas en ramas afines a la Neurología (Neuropatología, Neurofisiología, etc.), tendrán derecho a voz pero no a voto. Los Miembros Afiliados tendrán derecho a voz y voto y podrán ser electos para ocupar cargos en la Junta Directiva, cuando la Asamblea General así lo estime conveniente.

Artículo 12.- MIEMBROS HONORARIOS: La Membresía

Honoraria será otorgada por la Asamblea General a las personas que por sus contribuciones científicas o por actuaciones filantrópicas excepcionales en el cargo de la Neurología u otras ramas afines a ésta, sean acreedoras de tal distinción. Estos miembros tendrán derecho a voz pero no a voto.

Artículo 13.- Las solicitudes para obtener la Membresía en la Asociación serán hechas a través de la Secretaría de la Junta Directiva, quien las pasará a la Asamblea General para su consideración. La incorporación como miembros será decidida por la Asamblea con simple mayoría de votos a su favor.

Artículo 14.- Los Miembros Activos pagarán una cuota mensual de cien lempiras cada uno, los Afiliados una cuota mensual de cincuenta lempiras cada uno y los Honorarios estarán exentos de tales pagos. Las cuotas deberán ser enteradas a la Tesorería de la Asociación.

Artículo 15.- PERDIDA DE LA MEMBRESÍA: La membresía se pierde, entre otros casos, por no pagar durante un año la cuota que corresponde al miembro respectivo, salvo casos de ausencia justificada. La pérdida de la membresía será comunicada por la Secretaría y la Tesorería conjuntamente.

Artículo 16.- RENUNCIA: Cualquier miembro que desee separarse de la Asociación, deberá presentar su renuncia ante el Secretario de la Asociación.

CAPITULO VI DEL GOBIERNO

Artículo 17.- La Asamblea General es el órgano máximo de Gobierno en la Asociación.

Artículo 18.- Las Asambleas podrán ser Ordinarias y Extraordinarias: Serán Ordinarias las que se celebren anualmente con el fin de oír, discutir y aprobar o desaprobado el informe que presente la Junta Directiva de la Asociación y para la elección de la Junta Directiva. Serán Asambleas Extraordinarias las que tengan por objeto cualquier asunto importante no atribuido a la Asamblea General Ordinaria.

Artículo 19.- Las Asambleas Generales se celebrarán a solicitud de por lo menos dos terceras partes de los miembros de la Asociación, quienes deberán instar a la Junta Directiva para que haga la convocatoria correspondiente con ocho días por lo menos de antelación a la fecha señalada para la Asamblea. Si la Junta Directiva no convocare podrán hacer tal convocatoria dos terceras partes de los miembros interesados y la Asamblea se instalará en el lugar, fecha y hora señalados y sus resoluciones serán válidas.

Artículo 20.- El quorum para celebrar asamblea ordinaria o extraordinaria será la mitad más uno de los miembros de la Asociación.

DE LA DIRECTIVA:

Artículo 21.- La Directiva de la Asociación estará integrada por un Presidente, un Vice-Presidente, un Secretario, un Tesorero, un Fiscal y tres Vocales electos por la Asamblea General Ordinaria. Los miembros de la Junta Directiva durarán en sus cargos un período de dos (2) años. Sin embargo, en caso de que no se pudiese celebrar la Asamblea

General Ordinaria, la Junta Directiva seguirá en sus funciones, hasta que sean electos y tomen posesión de sus cargos los respectivos sustitutos.

ATRIBUCIONES DEL PRESIDENTE:

Artículo 22.- El Presidente de la Junta Directiva, presidirá las Asambleas que se celebren durante el período correspondiente.

Artículo 23.- El Presidente de la Junta Directiva presidirá todas las sesiones y nombrará las comisiones necesarias para el buen funcionamiento de la Asociación y tendrá voto de calidad en caso de empate.

VICE-PRESIDENTE:

Artículo 24.- El Vice-presidente hará las veces de Presidente, siempre que aquél no asista a las sesiones o asambleas.

SECRETARIO:

Artículo 25.- El Secretario será el órgano de comunicación de la Asociación, llevará la correspondencia oficial y el libro de actas en el que debidamente numeradas asentarán las actas de las sesiones y asambleas generales y ordinarias y extraordinarias. Mantendrá debidamente actualizada la lista de los asociados y formulará, de acuerdo con el Presidente, las agendas para cada sesión o Asamblea.

EL TESORERO:

Artículo 26.- El Tesorero será el responsable de llevar las finanzas de la Asociación, se

encargará de cobrar las cuotas mensuales de cada miembro, llevará un libro contable en el que hará constar los ingresos y egresos habidos mensualmente y para mayor seguridad de sus actuaciones abrirá una cuenta de ahorro a nombre de la Asociación en un banco local y hará todas las erogaciones que procedan con la firma del Presidente de la Asociación.

DEL FISCAL:

Artículo 27.- El Fiscal es el representante legal de la Asociación, se encargará de vigilar el buen desempeño de las actividades encomendadas a la Junta Directiva, llevará la representación judicial y administrativa de la Asociación y con el consentimiento de la Junta Directiva, podrá celebrar todos los contratos en que pudier tomar parte la Asociación

DE LOS VOCALES:

Artículo 28.- Los Vocales en orden de procedencia, sustituirán al Presidente o al Vice-Presidente de la Asociación, cuando por cualquier causa no pudieren asistir a las sesiones o a las asambleas. De igual manera sustituirán a los demás miembros de la Junta Directiva.

DEL TESORERO:

Artículo 29.- Constituyen funciones del Tesorero de la Asociación, recaudar las cuotas de los afiliados, así como

cualquier otro ingreso que por cualquier causa ingrese a la Asociación.

DE LOS COMITÉS:

Artículo 30.- La Junta Directiva de la Asociación, podrá designar los comités que tenga a bien para el mejor desempeño de sus funciones y los integrantes de dichos comités estarán obligados a desempeñar gratuitamente las labores que se les encomienden.

Artículo 31.- Desde el momento en que un miembro de la Asociación acepte formar parte de un comité para asuntos especiales, estará obligado a cumplir con su cometido y rendir los informes que le sean pedidos por la Junta Directiva, dentro de los plazos que para cada asunto se le señalen, para tales efectos la Junta Directiva en cada caso, dictará las directrices correspondientes, de tal forma que los miembros de los comités pueda cumplir las tareas que se les encomienden.

AÑO FISCAL:

Artículo 32.- El año fiscal de la Asociación será el año calendario.

Artículo 33.- Cualquier asunto que no esté contemplado en los Artículos anteriores, será tratado por la Asamblea General Ordinaria o Extraordinaria.

Artículo 34.- El Libro de Actas de la Asociación se

considera como propiedad exclusiva de la misma, como un documento histórico y será preservado en debida forma en el archivo de la Asociación.

Artículo 35.- La presente Resolución deberá inscribirse en el Libro de Registro de Sentencias del Registro de la Propiedad, conforme lo establece el Artículo 2329 del Código Civil.

Artículo 36.- Los presentes estatutos entrarán en vigencia al ser aprobados por el Poder Ejecutivo y publicados en el Diario Oficial LA GACETA, con las limitaciones establecidas en la Constitución de la República y las leyes; sus reformas o modificaciones se someterán al mismo procedimiento de su aprobación. NOTIFIQUESE. (f) CARLOS ROBERTO REINA, PRESIDENTE. EL SECRETARIO DE ESTADO EN LOS DESPACHOS DE GOBERNACIÓN Y JUSTICIA, (f) EFRAIN MONCADA SILVA".

Extendida en la ciudad de Tegucigalpa, Municipio del Distrito Central, a los treinta y un días del mes de octubre de mil novecientos noventa y seis.

Abog. MARCIO ALEJANDRO
COELLO V.
Oficial Mayor



asociación
costarricense de
ciencias

neurologicas

SAN JOSE, COSTARICA AP. POST. 548-1000 TEL: 232-3433

AFILIADA AL COLEGIO DE MÉDICOS Y CIRUJANOS

31 de enero de 1997

Doctor
Marco Tulio Medina
Presidente
Federación Centroamericana de Neurología

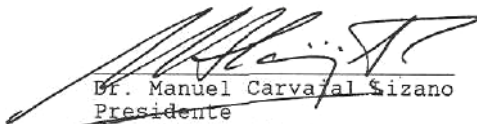
Estimado Dr. Medina:

Deseo por este medio saludarte cordialmente y en forma oficial trasladar la presidencia de la Federación Centroamericano de Neurología, a tu despacho en San Pedro de Sula, Honduras, según el acuerdo de la reunión de representantes realizada durante el VIII Congreso Centroamericano de Neurología, en San José de Costa Rica.

Junto con esta carta recibes el Libro de Actas, según lo acordado y además, algunos posters alusivos a los Congresos a realizarse en Buenos Aires, Argentina, en el mes de setiembre de este año.

Te expreso como siempre, nuestro afán de colaboración con la Federación Centroamericana y te deseo mucho éxito en la preparación del 'IX Congreso Centroamericano de Neurología, a realizarse en San Pedro de Sula, en el año 1998.

Sin otro particular y agradeciendo de antemano tu atención, me despido con un abrazo fraterno,



Dr. Manuel Carvajal Lizano
Presidente
FAX. (506) 283-9712
TEL. (506) 234-8105

WORLD FEDERATION OF NEUROLOGY



A non-governmental organisation in association with the World Health Organization

26 October 1995

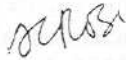
Dr Marco T Medina
Hospital Viera
Terca piso
Tegucigalpa
Honduras

Dear Dr Medina

We are delighted to welcome Honduras as a new member of the World Federation of Neurology, and I would confirm that we received the initial dues of \$30.00 for the first six members of the Honduran Society of Neurology. We look forward to receiving a copy of the constitution of your society in due course.

With best wishes

Yours sincerely



F CLIFFORD ROSE

President:
Lord Walton of Decham
13 Northam Gardens
Oxford OX2 6PS UK
Tel: 0865-512 492 Fw:
0865-512 495

Secretary-Treasurer General
Dr. F. Clifford Rose London
Neurological Centre 110
Hailey Street London W1N
1AF UK Tel: 071-935
3546 Fax: 071-935 4172-
office Fax: 0672 871 126-
home

*Chairman of Research Committee
and First Vice President*
Prof. K. Poeck
Konigstrasse 73
D-53115 Bonn
Federal Republic of Germany
Tel: 49-228 224586
Fax: 49-228 265269

Editor of
*Journal of Neurological
Sciences*
Dr. James F. Toole
Dept. of Neurology
Wake Forest University
Medical Center Medical Center
Boulevard Winston-Salem NC
27157-1068 USA
Tel: (910) 716 2338
Fax: (910) 716 5477