



11262 2ej.²
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

**UTILIDAD DEL DOPPLER TRANSCRANEAL EN
LA DETECCION Y SEGUIMIENTO DE LOS
TRASTORNOS DE LA CIRCULACION CEREBRAL
ASOCIADOS A ARACNOIDITIS CRONICA**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS

PRESENTA:

CARLOS GERARDO CANTU BRITO

MEXICO, D.F.

OCTUBRE DE 1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS DE MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS

TITULO DE LA TESIS:

UTILIDAD DEL DOPPLER TRANSCRANEAL EN LA DETECCION Y
SEGUIMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE LA CIRCULACION
CEREBRAL ASOCIADOS A ARACNOIDITIS CRONICA

ALUMNO DE MAESTRIA: CARLOS GERARDO CANTU BRITO

INSTITUCION: Clínica de Enfermedad Vasculat Cerebral
Instituto Nacional de Neurologia y Neurocirugia
Manuel Velasco Suárez

TUTOR: DR JULIO SOTELO MORALES
Subdirector General de Investigación, INNNMVS

COTUTORES: DR CAMILO RIOS
Jefe del Departamento de Neuroquímica, INNNMVS

DR. FERNANDO BARINAGARREMENTERIA
Jefe de la División de Neurologia, INNNMVS

A Luz María,

Luis Carlos y Carlos María

1.0 INTRODUCCION

En los últimos años los avances en el campo de la ultrasonografía Doppler han culminado con la introducción de la tecnología de Doppler transcraneal (DTC) que permite la evaluación de la circulación cerebral en forma no invasiva^{1,2}. El DTC ofrece la oportunidad de conocer los cambios dinámicos de los trastornos de la circulación cerebral en casos de infecciones del sistema nervioso central, como se ha demostrado recientemente en un estudio piloto sobre meningitis aguda bacteriana y viral evaluados con esta metodología³. En nuestro país son relevantes los procesos inflamatorios crónicos del sistema nervioso central y destacan particularmente como problemas de salud pública la meningitis tuberculosa y la neurocisticercosis subaracnoidea, las cuales suelen acompañarse de aracnoiditis crónica severa que condiciona el desarrollo de vasculitis cerebral. Es precisamente el daño vascular uno de los principales factores determinantes de la morbimortalidad^{4,6}. Aunque la angiografía cerebral ha sido el método más eficaz para documentar las alteraciones vasculares en estas neuroinfecciones, su carácter invasivo impide su realización en pacientes críticamente enfermos y limita su aplicación seriada para su seguimiento una vez documentado el daño vascular. Por lo tanto, resulta poco útil en la toma de decisiones terapéuticas y evaluación de la respuesta a los tratamientos instituidos. Es muy probable que la detección más temprana y oportuna de las complicaciones cerebrovasculares asociadas con la aracnoiditis crónica, traería consigo en forma paralela la disminución de la frecuencia de los efectos devastadores que se presentan como consecuencia de estas complicaciones. Tomando en consideración las ventajas y limitaciones de la tecnología de Doppler transcraneal que permite la obtención de información valiosa sobre la dinámica de la circulación intracraneal de manera no invasiva y poco costosa, en el presente estudio se evalúa la utilidad del Doppler transcraneal en la detección y seguimiento de los trastornos vasculares cerebrales secundarios a aracnoiditis crónica.

1.1 Aracnoiditis Crónica

La aracnoiditis crónica se define como un síndrome meningoencefalítico asociado con alteraciones del líquido cefalorraquídeo (LCR), que persiste más de 4 semanas⁷. Esta definición es arbitraria y con frecuencia se considera el diagnóstico en

pacientes con un perfil de LCR sugestivo en pacientes con padecimiento de menos de un mes de evolución. Los estudios de imagen por resonancia magnética (IRM) con gadolinio son de particular utilidad para determinar la magnitud de la aracnoiditis crónica aunque no sustituyen al análisis del LCR⁸. Las manifestaciones clínicas incluyen la combinación en grado variable de cefalea, fiebre, rigidez de nuca, alteraciones mentales o alerta, convulsiones y déficit neurológicos focales. Los hallazgos típicos del LCR son pleocitosis mononuclear, elevación de proteínas, disminución de glucosa y presión normal o elevada. Este perfil general del LCR sugiere el síndrome, mientras que hallazgos específicos del LCR proporcionan claves para el diagnóstico etiológico. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, la mortalidad y secuelas asociadas a aracnoiditis crónica permanecen elevadas (27-35%), como consecuencia de diversas complicaciones intracraneales como edema cerebral, hidrocefalia y compromiso cerebrovascular. La afección de los vasos cerebrales llega a ser de gran intensidad como se ha demostrado en estudios de autopsia^{9 10}, angiográficos^{11 12} y tomografía computada (TC)¹³. Desde el punto de vista etiológico, la aracnoiditis crónica se clasifica en dos grandes grupos: infecciosas y no infecciosas (Tabla 1). A pesar de la evaluación exhaustiva no se logra determinar la etiología hasta en una tercera parte de los casos. En nuestro medio, las principales causas infecciosas son la tuberculosis, neurocisticercosis y criptococosis, mientras que las no infecciosas incluyen principalmente a las meningitis neoplásicas seguido de las angiitis primaria y sistémica del SNC.

1.2 Causas de aracnoiditis crónica más frecuentes en nuestro medio: análisis de las complicaciones cerebrovasculares

En nuestro país, las formas más frecuentes de aracnoiditis crónica se asocian a procesos neuroinfecciosos y se revisan a continuación por ser particularmente relevantes en el contexto del presente trabajo.

1.2.1 Meningitis tuberculosa

La tuberculosis es un problema endémico en muchos países incluyendo México. La incidencia de meningitis tuberculosa en una población es directamente proporcional a la prevalencia de infección tuberculosa en general, que es dependiente del nivel

socioeconómico y condiciones de higiene de la comunidad. Al Instituto Nacional de Neurología se admiten en promedio 15 casos nuevos por año¹⁴.

Tabla 1. Clasificación de la Aracnoiditis Crónica

CAUSAS INFECCIOSAS

1. Bacterianas

- a) Tuberculosis
- b) Espiroquetas (enfermedad de Lyme, sífilis, leptospirosis)
- c) Brucelosis
- d) Raros: actinomices, nocardia, listeria, tularemia

2. Micóticas

- a) Comunes: criptococo, coccidioides, candida, histoplasma
- b) Raros: aspergillus, blastomices, paracoccidioides

3. Parasitarias

- a) Cisticercosis
- b) Granulomatosis amebiana (acanthamoeba)
- c) Angiostrongiloides

CAUSAS NO INFECCIOSAS

1. Neoplásicas

2. Neurosarcoidosis

3. Vasculitis

- a) Angiitis granulomatosa (Primaria) del SNC
- b) Sistémica (LES, granulomatosis linfomatosa, poliarteritis nodosa)

4. Enfermedad de Behcet

5. Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada

6. Otras: Enfermedad de Fabry, Meningitis linfocítica crónica benigna, paquimeningitis

En el caso típico la meningitis caseosa inflamatoria aguda que produce el bacilo tuberculoso induce una masa de exudado gelatinoso que ocupa las cisternas de la base y resulta en una opacidad difusa de las leptomeninges. La lesión es más notable en cisternas pontinas e interpenducular y a menudo se extiende a cisternas quiasmática, ambiens y cerebelopontina así como a las cisuras de Silvio. Las principales consecuencias clínicas de esta aracnoiditis crónica son: (a) afección de nervios craneales, desde el primero hasta el octavo, (b) hidrocefalia y (c) vasculitis cerebral.

El proceso inflamatorio y el exudado producido tienden a predominar alrededor de los vasos meningeos¹⁰. Los cambios vasculares son difusos e involucran a todos tipos de vasos (arterias de pequeño, mediano y gran calibre, venas y capilares). El daño vascular inicia en la capa íntima y progresivamente afecta toda la pared del vaso hasta constituir una panarteritis con estrechamiento de la luz arterial. Puede haber necrosis fibrinoide y necrosis caseosa al igual que flebitis cerebral. Al evolucionar el daño vascular a la oclusión arterial generalmente produce infarto del tejido subyacente. Los vasos más frecuentemente afectados son los localizados en la base del cerebro, en particular la porción terminal de la arteria carótida interna y la porción proximal de las arterias cerebrales anteriores y cerebrales medias incluyendo los vasos perforantes que irrigan los ganglios basales¹⁵. También llegan a estar afectadas las ramas intracraneales. Los infartos cerebrales que se presentan en el curso de la meningitis fímica suelen observarse en porciones profundas del cerebro y adyacentes a la cisura de Silvio. En la mayoría de los casos la localización del infarto cerebral es en la distribución de las arterias penetrantes de las arterias cerebrales medias y cerebrales posteriores¹⁶. Dastur en 100 cerebros con meningitis tuberculosa examinados en autopsia observó cambios vasculares macroscópicos en 46 y evidencia de infarto en 41 casos¹⁰.

Los estudios de neuroimagen, TC e IRM, revelan el engrosamiento y el reforzamiento de las meninges en el 60% de los casos, que corresponden al exudado fibrínogelatinoso que llena las cisternas de la base y que rodea los vasos al pasar por estas zonas^{17,18}. Se documentan infartos cerebrales en el 30% de los pacientes con aracnoiditis crónica¹⁹. Las principales alteraciones angiográficas incluyen el estrechamiento segmentario o difuso (con apariencia arrosariada) de las vasos y la oclusión arterial con la formación de circulación colateral²⁰. Recientemente, en el INNN

se realizó un estudio angiográfico prospectivo en 25 pacientes con meningitis fímica documentándose alteraciones arteriales en el 41% de los casos; sin embargo, 6 de 14 casos con angiografía normal desarrollaron infarto cerebral demostrado por TC o IRM, indicando que el daño vascular ocurrió a nivel de pequeños vasos (no detectables por angiografía) o que la misma se desarrolló posterior a la realización del estudio angiográfico por lo que los estudios seriados son esenciales para su detección²¹.

En relación con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), parece haber un incremento en la frecuencia de meningitis tuberculosa asociada a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Sin embargo, a pesar del estado de inmunodeficiencia, no parece alterar las manifestaciones clínicas, observándose el desarrollo de hidrocefalia y reforzamiento meníngeo hasta en el 50% de los casos²². Por otra parte, entre las consecuencias de la epidemia del SIDA se encuentran: (a) el reconocimiento de afección del SNC por otras micobacterias diferentes a *M. tuberculosis*, incluyendo *M. avium intracellulare* y *M. fortuitum*, y (b) la aparición de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a múltiples fármacos⁴.

1.2.2 Cisticercosis Cerebral

La cisticercosis es la enfermedad parasitaria más frecuente del sistema nervioso central. Su alta frecuencia en México y otros países en desarrollo, así como en naciones industrializadas con gran afluencia de inmigrantes ha dado lugar a que la cisticercosis sea un problema de salud pública²³. La neurocisticercosis es uno de los trastornos neurológicos más pleomórficos desde el punto de vista clínico, dependiendo sus manifestaciones del número y topografía de las lesiones así como de la respuesta inmune del huésped contra el parásito²⁴. Las complicaciones más severas de esta parasitosis son el desarrollo de hidrocefalia y complicaciones cerebrovasculares generalmente asociadas a la presencia de aracnoiditis crónica difusa o focal. Un estudio reciente considera a la neurocisticercosis como un factor de riesgo para infarto cerebral en áreas endémicas²⁵.

La arteritis cisticercosa puede afectar tanto a las arterias pequeñas perforantes como a las arterias principales del polígono de Willis. La complicación cerebrovascular de la cisticercosis más comúnmente reportada es la producción de infartos lacunares secundarios a oclusión de vasos pequeños perforantes²⁶ y con menos frecuencia de infartos grandes por oclusión de arterias principales en particular de la porción terminal

de la carótida interna y de la cerebral media²⁷. Desde el punto de vista patológico, Escobar y Nieto²⁸ proporcionan una explicación detallada para la asociación entre cisticercosis e isquemia cerebral: los cisticercos subaracnoideos usualmente inducen un proceso meníngeo subagudo, crónico o recurrente con engrosamiento de las leptomeninges en la base del cráneo y atrapamiento de los vasos sanguíneos alrededor del polígono de Willis. Estos vasos muestran engrosamiento de la adventicia con fibrosis de la media e hiperplasia endotelial. En algunos casos, esta afección vascular conduce a la oclusión completa del vaso sanguíneo, con el subsecuente infarto cerebral.

En grandes series²⁹⁻³¹ se señala que aproximadamente el 3% de los pacientes con neurocisticercosis desarrollan infarto cerebral. Sin embargo, la proporción de pacientes con infarto cerebral secundario a cisticercosis varía de acuerdo con la prevalencia subyacente de la parasitosis en una población determinada. En México, la cisticercosis representa la segunda causa más frecuente de infarto cerebral por vasculopatía no aterosclerosa³². Por otra parte, es muy probable que la frecuencia de arteritis cisticercosa sea subestimada ya que la misma no se evalúa rutinariamente y el cuadro clínico es usualmente dominado por otras manifestaciones como crisis epilépticas o síndrome de hipertensión intracraneana. Es importante señalar que la neurocisticercosis se clasifica en formas activas (parenquimatosa, subaracnoidea e intraventricular) e inactivas (calcificaciones y la hidrocefalia por fibrosis)²⁹. Las complicaciones cerebrovasculares solamente ocurren cuando la cisticercosis está activa y en su forma subaracnoidea que se acompaña de aracnoiditis crónica²⁸.

En el INNN recientemente se evaluaron 65 casos de neurocisticercosis asociados a afección cerebrovascular³³. Se encontraron los siguientes síndromes neurovasculares: infarto cerebral sintomático, infarto cerebral silencioso (detectado por TC o IRM), demencia vascular y ataques isquémicos transitorios. Al correlacionar estos síndromes con la distribución de la aracnoiditis crónica subyacente (focal o difusa) se identificó un amplio espectro de compromiso cerebrovascular que incluyó: (a) pacientes con evidencia de aracnoiditis basal difusa e intensa con compromiso de vasos pequeños y grandes produciendo infartos cerebrales profundos o superficiales, que suelen desarrollar hidrocefalia y demencia vascular, (b) pacientes con aracnoiditis leve confinada a una área focal con afección de pequeños vasos penetrantes dando lugar a infartos lacunares profundos, y (c) pacientes que desarrollan también aracnoiditis focal

pero de mayor intensidad que afecta a arterias basales principales o a ramas cerebrales, generalmente asociados a infartos grandes. En todos los grupos fue común encontrar quistes subaracnoideos, usualmente adyacentes al sitio de la isquemia, asociados con LCR inflamatorio. Se concluye que la arteritis cerebral cisticercótica es una entidad pleomórfica que incluye varios síndromes cerebrovasculares, que dependen de la severidad de la aracnoiditis crónica subyacente.

1.2.3 Meningitis micótica

Las principales micosis que se asocian con aracnoiditis crónica son la criptococosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis y candidiasis. Estos patógenos cada vez se identifican con más frecuencia como causa de meningitis crónica al aumentar la población propensa a desarrollar infecciones oportunistas como consecuencia del incremento en el uso de agentes inmunosupresores, citotóxicos y antimicrobianos, al incremento en los programas de transplante de órganos y a la aparición de la epidemia del SIDA³⁴. Desde el punto de vista clínico suelen simular a la meningitis tuberculosa y llegan a presentar complicaciones cerebrovasculares, siendo común el inicio de tratamiento antifúngico hasta que el hongo es aislado^{35,36}. De todas estas micosis la más frecuente en nuestro medio es la criptococosis ya sea adquirida en la comunidad o asociada al SIDA.

1.3 Doppler transcraneal

El Doppler transcraneal (DTC) es una nueva aplicación de la ultrasonografía que permite la evaluación no invasiva de la circulación cerebral, al determinar diversos parámetros fisiológicos del flujo sanguíneo en las principales arterias intracraneales. El DTC utiliza un sistema de Doppler pulsado que emite ondas ultrasónicas de muy baja frecuencia (1-2 MHz) que permite la penetración de las estructuras óseas del cráneo y, por lo tanto, el registro de las velocidades del flujo sanguíneo de las arterias intracraneales a través de regiones seleccionadas del cráneo conocidas como "ventanas ultrasónicas": transtemporal, transorbitaria y transoccipital, permitiendo evaluar las arterias oftálmicas, carótidas internas a nivel del sifón carotideo, cerebrales medias, cerebrales anteriores, cerebrales posteriores, porción intracraneal de vertebrales y arteria basilar. Se calculan la velocidad sistólica, diastólica y media (en cm/segundo) así como índices de pulsatilidad relacionados con la resistencia periférica

cerebrovascular³⁷. Estos índices son de particular importancia en pacientes críticamente enfermos ya que se ha encontrado una relación estrecha entre la disminución de la presión de perfusión cerebral asociada a hipertensión intracraneal o hipertermia cerebral y un incremento en el índice de pulsatilidad.

Se cuenta con estudios en individuos normales que han permitido establecer los valores de referencia en las diferentes arterias (Tabla 2)³⁸. Existen varios criterios bien establecidos mediante los cuales se identifican con precisión las diversas arterias del polígono de Willis, siendo los principales: (a) la ventana ultrasónica utilizada, (b) la profundidad a la cual se obtienen las señales Doppler, (c) la dirección del flujo sanguíneo en relación al transductor, se acerca o se aleja del mismo, (d) los valores de las velocidades obtenidas, y (e) respuesta de los registros a determinadas maniobras de compresión de las arterias carótida común o vertebral³⁹.

Entre las diversas ventajas de esta nueva tecnología se encuentra el uso de un equipo pequeño, portátil, por lo que pueden realizarse estudios en la cabecera del enfermo cuando se encuentra en estado crítico, debido a su carácter no invasivo es posible el seguimiento de la patología vascular del enfermo repitiendo el estudio las veces que se considere conveniente, permite detectar cambios en la patología subyacente después de cambios posturales o uso de fármacos, mediante pruebas para inducir hipercapnia o hipocapnia es posible determinar el estado de la reactividad cerebrovascular. El DTC también es útil para el monitoreo de la circulación cerebral durante cirugía neurológica y cardiovascular y otras intervenciones.

Tabla 2. Valores Normales de Velocidades de Flujo de Arterias Intracraneales

	SISTOLICA	MEDIA	DIASTOLICA	IP
Arteria Cerebral Media	104 ± 14	67 ± 7	47 ± 10	0.8 ± 0.2
Arteria Cerebral Anterior	77 ± 17	47 ± 14	34 ± 9	0.8 ± 0.2
Arteria Carótida Interna	80 ± 22	55 ± 15	35 ± 9	0.9 ± 0.2
Arteria Cerebral Posterior	60 ± 13	44 ± 11	28 ± 7	0.8 ± 0.2
Arteria Basilar	56 ± 13	39 ± 9	28 ± 7	0.8 ± 0.2

Valores en cm/seg ± DE. IP = Índice de pulsatilidad

Por otra parte, es importante conocer sus limitaciones: la principal es que por razones técnicas no es posible obtener registros por la ventana transtemporal en un 10

a 15% de los casos³⁷ y debido a variaciones anatómicas en ocasiones no es factible evaluar en forma satisfactoria la arteria basilar⁴⁰. Recientemente, el advenimiento de medios de eco-contraste intravenosos han logrado superar estas limitaciones aunque no se encuentran aún disponibles comercialmente⁴¹. En la Tabla 3 se describen las aplicaciones clínicas establecidas y potenciales de la tecnología de DTC⁴²⁻⁴⁴.

Tabla 3. Aplicaciones Clínicas del Doppler Transcraneal

Aplicaciones Establecidas
1. Detección, seguimiento y respuesta a tratamiento del vasoespasmio cerebral en la hemorragia subaracnoidea
2. Detección de enfermedad arterial oclusiva intracraneal (oclusión y estenosis). Detección de recanalización espontánea o terapéutica de vasos ocluidos
3. Evaluación de efectos hemodinámicos sobre circulación intracraneal por enfermedad arterial oclusiva extracraneal. Determinación de reserva vascular mediante pruebas de reactividad cerebrovascular
4. Identificación de arañas afluentes de malformaciones arteriovenosas
5. Evaluación de la repercusión de la hipertensión intracraneana sobre la circulación cerebral
6. Determinación de paro circulatorio intracraneal en sospecha de muerte cerebral
Aplicaciones Potenciales
1. Montreo de la circulación cerebral durante intervenciones quirúrgicas: <ul style="list-style-type: none"> - Durante endarterectomía carotídea - Durante cirugía cardiovascular
2. Detección de microembolismo cerebral <ul style="list-style-type: none"> - En cirugía cardiovascular, endarterectomía carotídea - En pacientes con ataques isquémicos transitorios recurrentes - En pacientes con valvulopatía o prótesis valvulares - En embolismo paradójico (v. gr. foramen oval permeable)
3. Pruebas funcionales de la circulación cerebral <ul style="list-style-type: none"> - Estudio de autorregulación cerebral - Valoración de vasoreactividad cerebral - Estimulación externa de la corteza cerebral
4. Evaluación del paciente con migraña;
5. Detección y seguimiento de disecciones arteriales
6. Detección de vasculopatía intracraneal en anemia células falciformes
7. Valoración de circulación cerebral en trastornos del sueño
8. Detección y seguimiento de vasculitis del SNC

2.0 JUSTIFICACION

En nuestro país destacan como problemas de salud pública la meningitis tuberculosa y la neurocisticercosis, las cuales suelen acompañarse de aracnoiditis crónica severa que condiciona el desarrollo de vasculitis cerebral, siendo precisamente el daño vascular uno de los principales factores determinantes de la morbimortalidad. Aunque la angiografía cerebral ha sido el método más eficaz para documentar las alteraciones vasculares en estas neuroinfecciones, su carácter invasivo impide su realización en pacientes críticamente enfermos y limita su aplicación seriada para su seguimiento una vez documentada la vasculitis. Por lo tanto, resulta de poca utilidad en la toma de decisiones terapéuticas y en la evaluación de la respuesta a los tratamientos instituidos. Por consiguiente, resulta conveniente contar con un método de diagnóstico de apoyo eficaz, no invasivo, poco costoso y fácil de realizar que permita la detección y el seguimiento de vasculitis cerebral y así poder influir en las decisiones terapéuticas, tratando de esta manera reducir la mortalidad así como las secuelas que presentan los pacientes con aracnoiditis crónica.

3.0 HIPOTESIS

La tecnología de Doppler transcraneal es un método eficaz para la detección y seguimiento de los trastornos de la circulación cerebral que ocurren en el curso de aracnoiditis crónica.

4.0 OBJETIVOS

4.1 Objetivos Primarios

1. Determinar la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo así como la precisión y concordancia de la tecnología de Doppler transcraneal, con respecto a la angiografía cerebral, en la detección de los trastornos de la circulación cerebral asociados a aracnoiditis crónica.
2. Conocer el perfil temporal de los trastornos circulatorios asociados a aracnoiditis crónica mediante estudios de seguimiento con Doppler transcraneal.

4.3 Objetivos Secundarios

1. Determinar la frecuencia de complicaciones cerebrovasculares en pacientes con aracnoiditis crónica de acuerdo a evaluación por diferentes métodos de diagnóstico: DTC, angiografía cerebral e IRM.
2. Definir las limitaciones de la tecnología de Doppler transcraneal en la evaluación del paciente con complicaciones neurovasculares desarrolladas en el curso de aracnoiditis crónica.
3. Determinar si el perfil de las alteraciones neurovasculares detectadas por DTC se correlaciona con la magnitud de la aracnoiditis de acuerdo a la evaluación por LCR y estudio de imagen por resonancia magnética con gadolinio.
4. Determinar el significado clínico de las alteraciones circulatorias intracraneales detectadas por Doppler transcraneal en relación con el desarrollo de isquemia cerebral y pronóstico de los pacientes con meningitis crónica.

5.0 PACIENTES Y METODOS

5.1 Diseño del Estudio

Se trata de un estudio descriptivo, comparativo, prospectivo y longitudinal que evalúa la utilidad de una prueba diagnóstica capaz de detectar alteraciones circulatorias intracraneales en pacientes con aracnoiditis crónica, a través del análisis de los resultados del examen de Doppler transcraneal.

5.2 Tamaño de la muestra

Se estudiaron los primeros 55 pacientes que reunieron los criterios de inclusión en quienes se realizaron estudios de DTC y angiografía cerebral para su comparación; si se hubieran realizado por completo ambos estudios se contaría con 495 segmentos arteriales para su comparación, distribuidos de la siguiente manera:

Arteria cerebral media = 110	Arteria cerebral anterior = 110	Arteria Basilar = 55
Arteria carótida interna = 110	Arteria cerebral posterior = 110	

Aunque la prevalencia de vasculitis cerebral por paciente es del 30 a 45%, el análisis de los resultados se realizó por segmentos arteriales. Con este tamaño de muestra se esperaba obtener una sensibilidad y especificidad del 80 al 95%, considerando que la prevalencia de vasculitis cerebral en los diferentes segmentos arteriales varía del 10 a 25 % dependiendo de la arteria analizada (mayor frecuencia en cerebral media y menor en arteria basilar). Se asume un alfa del 0.05, poder del 80%, de dos colas y considerando hasta 20 a 30% de pérdidas durante el estudio.

Fórmula para el cálculo de estimación de una proporción:

$$Z_{\alpha} = 1.96$$

$$P = .15$$

$$Q = 85$$

$$T = 7.5\%$$

$$N = \frac{Z_{\alpha}^2 (PQ)}{T^2} = \frac{(1.96)^2 (.15)(.85)}{(0.075)^2} = 98$$

5.3 Selección de pacientes

Fueron elegibles aquellos pacientes admitidos al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS que presenten datos clínicos y paraclínicos de aracnoiditis crónica de acuerdo a los criterios de inclusión.

5.3.1 Criterios de inclusión

1. Síndrome meningoencefalítico
2. Perfil de LCR de características inflamatorias y/o evidencia en estudios de neuroimagen (TC, IRM) de aracnoiditis
3. Evolución mayor a 4 semanas desde el inicio de la sintomatología
4. Sin contraindicación para realización de angiografía cerebral: paciente gravemente enfermo, que requiere el uso de anticoagulantes, etc.

Debido a su importancia epidemiológica en nuestro país, los casos de aracnoiditis crónica se agruparon de acuerdo a su etiología (tuberculosis, neurocisticercosis y otras formas de aracnoiditis). Los criterios diagnósticos para estas entidades se describen en definiciones operacionales.

5.3.2 Criterios de exclusión

1. Diagnóstico no concluyente para aracnoiditis crónica
2. Antecedente de enfermedad vascular cerebral no relacionada con el padecimiento actual
3. Cuando por motivos técnicos no fue posible realizar el estudio de Doppler transcraneal o porque la gravedad del paciente impidió la realización de la angiografía cerebral
4. Presencia de alteraciones hemodinámicas sistémicas que alteraran la interpretación del resultado de Doppler transcraneal
5. Pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida

5.3.3 Criterios de eliminación

1. Diagnóstico final de otra enfermedad neurológica activa diferente a aracnoiditis crónica.

Nota: La exclusión o eliminación del protocolo no influyó para que el paciente continúe su evaluación diagnóstica, tratamiento y seguimiento de acuerdo con los estándares óptimos de atención del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

5.4 Evaluación clínica

En todos los casos se recabaron los siguientes datos:

- a) Edad y sexo
- b) Antecedentes personales de importancia con énfasis en la presencia de factores de riesgo vascular (ver criterios de exclusión)
- c) Tiempo de evolución de los síntomas antes del ingreso
- d) Síndrome neurovascular: infarto cerebral sintomático, ataque isquémico transitorio, infarto cerebral silencioso y hemorragia intracerebral
- e) Síndromes y/o manifestaciones neurológicas: síndrome meníngeo, síndrome de hipertensión intracraneana, crisis convulsivas, síndrome cerebeloso, focalización hemisférica, trastornos de conciencia (somnolencia, estupor o coma, estado confusional), afección de funciones mentales, afección de nervios oculomotores, atrofia óptica y movimientos anormales.

Se registraron todas las manifestaciones neurológicas y sistémicas que se desarrollaron en el curso del padecimiento.

5.5 Evaluación por Doppler transcraneal

A todos los pacientes se les realizó en la primera semana de ingreso estudio de Doppler transcraneal mediante un equipo Transpect de 2 MHz (Medasonics) de acuerdo con la técnica habitual³⁷. Todos los estudios se realizaron por el mismo operador y en forma ciega en relación con el estudio de angiografía cerebral.

En cada paciente se evaluaron las principales arterias del polígono de Willis: cerebrales medias (ACM), cerebrales anteriores (ACA), cerebrales posteriores (ACP), carótidas internas intracraneales (ACI) y arteria basilar.

5.5.1 Criterios de anormalidad

En cada arteria se determinaron las velocidades de flujo sanguíneo: pico sistólico, velocidad media y velocidad al final de la diástole. Los cálculos de las velocidades se realizaron en forma manual y no a través de la información proporcionada por el equipo de Doppler. De acuerdo al análisis de los resultados de las velocidades se determinó si el flujo sanguíneo fue normal o presentaba criterios sonográficos de estenosis u oclusión arterial intracraneal que han sido previamente validados en estudios comparativos con angiografía cerebral⁴⁵. Se consideró que los trastornos de la circulación cerebral detectados por DTC (oclusión y/o estenosis) son secundarios a aracnoiditis porque se presentaron en el contexto de un proceso inflamatorio crónico del sistema nervioso central.

Patrón de estenosis arterial:

Se caracteriza por incremento local del pico sistólico y velocidad media de las velocidades de FSC, con valores superiores a 2 DE de velocidades normales (o mayor de un tercio en relación al pico sistólico de arteria contralateral) en la arteria afectada. Criterios asociados incluyen la presencia de turbulencia y covibraciones de la pared arterial adyacentes al sitio estenótico.

Patrón de oclusión arterial:

Se caracteriza por la presencia de segmento arterial "asónico" (i.e. señal Doppler mínima o no detectable en sitio esperado) o con valores inferiores a 2 DE de las velocidades normales, cuando las arterias adyacentes se detectan con claridad.

Los criterios para determinar los patrones de estenosis y oclusión intracraneal difieren dependiendo de la arteria afectada y se describen en la sección de definiciones operacionales (Sección 8.2). Se llevó a cabo estudio de DTC de seguimiento, una vez por semana durante la estancia hospitalaria de los pacientes, y posteriormente cada 6 a 8 semanas hasta que se normalizaron las alteraciones cerebrovasculares encontradas en los estudios iniciales. De tal forma, en caso de patrón oclusivo se consideró su resolución cuando ocurrió recanalización, y en caso de estenosis cuando la reducción gradual de las velocidades elevadas alcanzó cifras normales. Los pacientes con estudios normales durante su internamiento y con evolución clínica favorable no requirieron estudios de seguimiento a largo plazo.

5.5.2 Evaluación de la reproducibilidad

Con el objeto de determinar tanto la reproducibilidad intraobservador como interobservador de la tecnología, se realizó estudio de DTC en 10 pacientes consecutivos que se sometieron a estudio de angiografía cerebral.

- a) Dos operadores llevaron a cabo en cada paciente dos estudios de DTC (con determinación de pico sistólico, velocidad media y al final de la diástole) de las arterias cerebrales medias con intervalo no mayor de 24 horas, sin consultar el resultado del estudio inicial ni los resultados obtenidos entre operadores ni los hallazgos angiográficos.
- b) Los operadores fueron: uno con 5 años de experiencia en ultrasonografía Doppler (encargado del proyecto de investigación) y el otro con adiestramiento reciente de 4 meses (residente de cuarto año de la clínica de vascular del INNN).
- c) Para determinar la reproducibilidad intraobservador se valoró el grado de concordancia entre el primer y segundo estudio de cada operador, mientras que para la reproducibilidad interobservador se valoró el grado de variabilidad de las mediciones entre operadores. El análisis de la consistencia de las mediciones se realizó mediante pruebas de coeficiente de variación, coeficiente de correlación de Pearson y de correlación intragrupo^{48,47}.

5.6 Exámenes de laboratorio y gabinete

5.6.1 Exámenes generales

Se realizó biometría hemática (hemoglobina, hematocrito, cuenta leucocitaria con diferencial y plaquetas) a su ingreso. En casos seleccionados (agitación psicomotriz, ventilación asistida) se llevó a cabo gasometría arterial con énfasis en nivel de PaCO₂. Las variaciones importantes de PaCO₂ (hipocapnia e hipercapnia) y de hemoglobina (anemia o poliglobulia) pueden alterar la medición de las velocidades de flujo sanguíneo cerebral.

5.6.2 Punción lumbar

Con mediciones de presiones inicial y final y la toma de muestras de líquido cefalorraquídeo realizándose los siguientes estudios:

- Citoquímico (glucosa, proteínas, células totales con diferencial)
- Tinción de Gram, tinta china, de Ziehl-Neelsen, auramina rodamina y cultivos en medios de sangre de carnero al 5%, chocolate, McConkey, tioglicato y medio de Lowenstein-Jensen
- ELISA y reacción de microfijación de complemento para cisticercosis

Las punciones lumbares se realizaron por el método habitual en posición de decúbito lateral con una periodicidad de al menos una muestra por semana durante el internamiento y de acuerdo a evolución en el seguimiento ambulatorio.

5.6.3 Tomografía computada de cráneo:

Dentro de las primeras 48 horas de su ingreso y se repitió en caso de sospecha clínica de complicación cerebrovascular y de acuerdo a evolución en el seguimiento ambulatorio. Se valoraron los siguientes aspectos de la tomografía computada:

- Presencia de aracnoiditis focal o difusa (Basal-silviana o Multifocal), de acuerdo al reforzamiento con medio de contraste.
 - Si fué focal se indicó el sitio: Basal, Silviana, Interhemisférica
 - La intensidad se clasificó de la siguiente manera:
 - Grado I: Tenue y parcial
 - Grado II: > 1 mm de espesor

Grado III: Grueso y generalizados a todas las cisternas de la base y con extensión a cisuras laterales.

Infarto cerebral

- Número: único o múltiple
- Territorio arterial: carótida interna, cerebral anterior, cerebral media (superficial, perforantes), cerebral posterior (superficial, perforantes), basilar (tronco, perforantes) y cerebelosas.
- Hidrocefalia

5.6.4 Imagen de resonancia magnética de cráneo:

Dentro de las primeras dos semanas de ingreso realizada con administración de gadolinio y se repitió de acuerdo a evolución a mediano y largo plazo, en especial en pacientes con evidencia de aracnoiditis crónica. Se analizaron las mismas variables que en la tomografía computada.

5.6.5 Angiografía cerebral por sustracción digital:

Realizada mediante la técnica de Seldinger, incluyendo ejes carotídeos y vertebrales, cuando las condiciones clínicas del enfermo lo permitieron durante el curso de su internamiento.

Se valoraron los siguientes aspectos:

- Arterias afectadas: carótida interna intracraneal, cerebral media (tronco o ramas), cerebral anterior (tronco o ramas), cerebral posterior (tronco o ramas), basilar, cerebelosas y vertebrales.
- Datos de vasculitis: evidencia estenosis o de irregularidad segmentaria o generalizada (arrosamiento), de oclusión arterial, desarrollo de ectasias vasculares y circulación colateral.
- Para determinar la existencia de estenosis en ACM, ACA y ACP, se utilizó la siguiente fórmula considerando proyecciones anteroposteriores:

$$\% \text{ Reducción del diámetro arterial} = 100 (1 - A/B)$$

Donde A corresponde al lumen visible en el segmento más estrecho del vaso afectado, mientras que B corresponde al diámetro de la arteria en el segmento normal inmediatamente adyacente al área estenótica.

Para determinar la existencia de estenosis en ACI intracraneal y arteria basilar, se utilizó la siguiente fórmula usando proyecciones anteroposteriores (A y B) y laterales (A' y B'):

$$\% \text{ Reducción del diámetro arterial} = (100 [1-A/B] + \{100 1-A'/B'\}) / 2$$

Los estudios de angiografía cerebral fueron interpretados en forma independiente y confidencial por neurólogo de la Clínica de EVC del INNN.

5.7 Evaluación del estado clínico final

Se realizó de acuerdo a la siguiente clasificación:

- a) Recuperación completa, paciente asintomático.
- b) Secuelas leves, sin interferencia con actividades cotidianas, con vida independiente
- c) Secuelas moderadas que requieren de asistencia para algunas labores, aunque con independencia para actividades como alimentación, aseo y movilización.
- d) Secuelas severas, incapacitantes, que requieren de asistencia constante; incluye estado vegetativo persistente.
- e) Defunción

Para fines de análisis las categorías de recuperación completa y secuelas leves se consideraron como Evolución Favorable, mientras que las restantes como Evolución Desfavorable.

6.0 ANALISIS DE RESULTADOS Y ESTADISTICA

Se llenó una base de datos con la información clínica, de laboratorio, líquido cefalorraquídeo y estudios de neuroimagen y Doppler transcraneal (Anexo, Sección 9). De la misma forma, se registraron todos los estudios de seguimiento de Doppler transcraneal que se realizaron.

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo así como la precisión del DTC tomando como "patrón oro" los resultados de la angiografía cerebral^{48,49}. En la sección 8.3 se describen las definiciones y cálculos de estos valores (Definiciones operacionales).

Se llevaron a cabo pruebas estadísticas para estimar la asociación entre ambos métodos de diagnóstico (Coeficiente de concordancia de Kappa)⁵⁰. Para su

descripción y cálculo ver sección 8.3 (Definiciones operacionales). Para la interpretación de los valores de Kappa se utilizó la clasificación de Landis y Koch⁵¹:

Valor de Kappa	Fuerza de Concordancia
< 0	Pobre
0 a 0.20	Leve
0.21 a 0.40	Mediana
0.41 a 0.60	Moderada
0.61 a 0.80	Sustancial
0.81 a 1.00	Casi perfecta

El análisis de los resultados de DTC de seguimiento a largo plazo fue descriptivo.

Los datos clínicos, LCR, IRM y estado clínico final de los pacientes se correlacionaron con los hallazgos sonográficos con el fin de determinar que características clínicas y paraclínicas se asocian con el desarrollo y severidad de complicaciones cerebrovasculares así como su relevancia clínica. Se aplicaron tablas de contingencia para buscar asociaciones entre las variables utilizando como pruebas de significancia estadística la Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher. Para variables continuas se utilizó la prueba de "t" de student.

7.0 CONSIDERACIONES ETICAS

El protocolo estuvo sujeto a los postulados propuestos en la Declaración de Helsinki adoptada por la 18a. Asamblea Médica Mundial en 1964. Debido a que la tecnología de Doppler transcraneal es no invasiva, el estudio no estuvo sujeto a consideraciones éticas. Aunque la angiografía cerebral es un método invasivo, hasta la actualidad es el único estudio que permite determinar si existe vasculitis cerebral. De cualquier forma se solicitó el consentimiento verbal por el enfermo o guardian legal. Se proporcionó información explícita y detallada de las características y riesgos potenciales de cada uno de los estudios que se llevaron a cabo. En ningún caso se practicó estudio alguno que representara riesgo adicional al paciente en particular.

8.0 DEFINICIONES OPERACIONALES

8.1 Criterios para diagnóstico etiológico de principales causas de aracnoiditis crónica en nuestro medio

8.1.1 Meningitis tuberculosa

Paciente con síndrome febril y/o síndrome meníngeo y/o síndrome de hipertensión intracraneana asociado a LCR inflamatorio (evidencia de pleocitosis de predominio linfocítico con aumento de proteínas, y glucosa disminuida) asociado a alguno de los siguientes datos:

- Tuberculosis comprobada en un sitio diferente al SNC
 - BAAR positivo en LCR o cultivo de para bacilo tuberculoso en LCR
 - ELISA o PCR para TB positiva en LCR
 - Comprobación histológica del bacilo TB en tejido cerebral o meninges
- LCR inflamatorio que tiende a resolverse con tratamiento antifímico y se acompaña de mejoría clínica del paciente

8.1.2 Neurocisticercosis Subaracnoidea

Paciente con epilepsia de inicio tardío y/o síndrome de hipertensión intracraneana y/o síndrome meníngeo y/o focalización neurológica, con LCR inflamatorio asociado a los siguientes datos:

- Reacciones de ELISA y/o microfijación de complemento positivas para cisticercosis cerebral
- Evidencia de neurocisticercosis subaracnoidea en estudios de TC o IRM

8.2 Criterios sonográficos de estenosis y oclusión de arterias intracraneales

8.2.1 Estenosis de arteria cerebral media

1. Velocidad de flujo con pico sistólico superior a 140 cm/s y media mayor de 80 cm/s, en forma focal y a una profundidad entre 40 y 60 mm.
2. Incremento de velocidades de flujo con pico sistólico en arteria cerebral anterior (ipsilateral) en rango de 100 - 140 cm/s.
3. Presencia de turbulencia y covibraciones de la pared arterial adyacentes al sitio estenótico

8.2.2 Estenosis de arteria cerebral anterior

1. Velocidad de flujo con pico sistólico superior a 140 cm/s y media mayor de 80 cm/s, a una profundidad de 65 a 80 mm.

2. Velocidades de flujo en rango normal en cerebral anterior contralateral y cerebral media y carótida interna intracraneal ipsilaterales.
3. Sin evidencia de flujo sanguíneo colateral por arteria comunicante anterior.

8.2.3 Oclusión de arteria cerebral media

1. Ausencia de velocidades de flujo en arteria cerebral media ocluida cuando las arterias adyacentes son detectables en forma adecuada.
2. Evidencia de incremento en velocidades de flujo en arteria cerebral anterior (ACA) ipsilateral. La relación de ACA ipsilateral / contralateral > 1.2 .
3. Presencia de incremento en velocidades de flujo en arteria carótida interna ipsilateral (pico sistólico > 110 cm/s, media > 75 cm/s).

8.2.4 Estenosis de arteria carótida interna distal (intracraneal)

1. Velocidad de flujo con pico sistólico mayor de 90 cm/s y media superior a 60 cm/s (por ventana transorbitaria o transtemporal) o mayor de un tercio la de arteria contralateral.
2. Evidencia de turbulencia en sitioestenótico, caracterizado por "soplo" Doppler o energía de baja frecuencia.
3. Incremento en velocidad de flujo con pico sistólico de cerebral anterior contralateral (> 115 cm/s).

8.2.5 Oclusión de arteria carótida interna distal (intracraneal)

1. Ausencia de señales de flujo Doppler en sitio correspondiente a la arteria carótida interna intracraneal, por ventana transorbitaria.
2. Evidencia de flujo en arterias adyacentes ipsilaterales por ventana transtemporal.
3. Incremento de flujo en sistema carotideo contralateral.

8.2.6 Estenosis de arteria cerebral posterior

1. Incremento en las velocidades de flujo en pico sistólico y media superiores a 85 y 65 cm/s, respectivamente.
2. Sin evidencia de flujo sanguíneo colateral por arteria comunicante posterior.

8.2.7 Estenosis de arteria basilar

1. Velocidades de flujo en pico sistólico y media superiores a 80 y 60 cm/s, respectivamente.
2. Evidencia de turbulencia en arteria basilar o patrón de alta resistencia en arterias vertebrales intracraneales.

8.2.8 Oclusión de arteria basilar

- 1 Disminución de velocidades de flujo con pico sistólico y media inferiores a 35 y 20 cm/s, respectivamente
- 2 Velocidad al final de la diástole en cero
- 3 Patrón de alta resistencia en vertebrales intracraneales

Nota: Debido a las variaciones anatómicas frecuentes en las arterias cerebral anterior y cerebral posterior, no se intentará la detección de oclusión de estas arterias.

8.3 Definiciones y procedimientos para evaluar la eficacia y concordancia de una prueba diagnóstica

A continuación se muestra la Tabla de 2 x 2 utilizada para comparar la prueba diagnóstica en estudio, es decir el Doppler transcraneal, con la angiografía cerebral que constituye el estándar ideal o "patrón Oro" (48,49).

**Estándar Ideal
Angiografía Cerebral**

	Positiva	Negativa	
DTC positivo	Verdaderos Positivos <i>a</i>	Falsos Positivos <i>b</i>	a + b
DTC negativo	Falsos Negativos <i>c</i>	Verdaderos Negativos <i>d</i>	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d

A continuación se describen las definiciones de los términos y los procedimientos para su cálculo utilizados en el análisis estadístico (48,49): La sensibilidad y especificidad se consideran propiedades estables mientras que los valores predictivos positivo y negativo constituyen propiedades que dependen de la frecuencia y, por tanto, de la prevalencia de la afección vascular cerebral.

Definiciones y cálculos utilizados para evaluar una prueba diagnóstica

Término	Definición	Cálculo
Verdadero positivo	Casos clasificados como positivos para afección cerebrovascular tanto por angiografía como por DTC	---
Falso positivo	Casos mal-clasificados como positivos para afección cerebrovascular por DTC	---
Verdadero negativo	Casos clasificados como negativos para afección cerebrovascular tanto por angiografía como por DTC	---
Falso negativo	Casos mal-clasificados como negativos para afección cerebrovascular por DTC	---
Prevalencia	Proporción de afección vascular por angiografía dentro de grupo de arterias sometidas a la prueba	$(a + c) / (a + b + c + d)$
Sensibilidad	Porcentaje de casos con afección vascular por DTC entre casos confirmados por angiografía	$a / (a + c)$
Especificidad	Porcentaje de casos sin afección vascular por DTC entre todos los casos sin afección vascular confirmados por angiografía	$d / (b + d)$
Valor predictivo positivo	Porcentaje de casos con afección vascular cerebral entre todos los casos con DTC anormal; es decir, proporción que recibe el diagnóstico correcto cuando el DTC es positivo	$a / (a + b)$
Valor predictivo negativo	Porcentaje de casos sin afección cerebrovascular entre todos los casos con DTC normal; es decir, proporción que recibe el diagnóstico correcto cuando el DTC es negativo	$d / (c + d)$
Precisión	Tasa global de concordancia entre el DTC y la angiografía cerebral	$(a + d) / (a + b + c + d)$

9.0 RESULTADOS

9.1. Estudio de Reproducibilidad

Se realizó la evaluación de la reproducibilidad del estudio de Doppler transcraneal en 10 pacientes sometidos a angiografía cerebral. Se estudiaron las arterias cerebrales medias de cada paciente por lo que se contó con 20 registros arteriales para el análisis.

Tabla 4. Resultado de las velocidades de flujo sanguíneo (cm/s) de arterias cerebrales medias del Operador 1

Caso	SISTOLE		MEDIA		DIASTOLE	
	Pba 1	Pba 2	Pba 1	Pba 2	Pba 1	Pba 2
1	80	69	54	46	41	35
	81	76	54	47	40	32
2	58	67	37	42	27	30
	71	79	47	52	35	39
3	110	98	71	61	52	42
	95	101	57	64	38	45
4	56	65	37	45	27	35
	78	68	51	49	38	40
5	92	85	48	43	26	22
	85	65	44	34	23	18
6	280	255	193	168	150	125
	270	290	183	210	140	170
7	109	86	64	51	41	33
	110	95	66	56	44	37
8	120	102	77	59	52	38
	103	120	62	65	42	37
9	120	105	79	63	58	42
	300	275	221	198	182	160
10	170	141	102	87	68	60
	246	201	147	124	100	85

De las 20 arterias, 14 fueron normales angiográficamente y las otras 6 mostraron patología arterial incluyendo 3 arterias con estenosis significativa (mayor del 60%), 2 arterias afluentes principales de malformación arteriovenosa y la restante tenía vasoespasma secundario a hemorragia subaracnoidea. En las Tablas 4 y 5 se muestran los resultados de las velocidades de FSC (pico sistólico, media y final de la diástole) de las arterias cerebrales medias obtenidos por los operadores 1 y 2, en las pruebas inicial (1) y final (2).

En la Tabla 6 se describen los resultados de los coeficientes de variación, coeficiente de correlación (Pearson) y la correlación intraclass de la concordancia intraobservador de los dos operadores, mientras que en la Tabla 7 se describen los resultados de la consistencia interobservador.

Tabla 5. Resultado de las velocidades de flujo sanguíneo (cm/s) de arterias cerebrales medias del Operador 2

Caso	SISTOLE		MEDIA		DIASTOLE	
	Pba 1	Pba 2	Pba 1	Pba 2	Pba 1	Pba 2
1	60	72	40	49	30	38
	75	88	45	59	35	44
2	66	70	42	39	31	24
	78	86	53	51	40	34
3	102	108	64	69	45	50
	101	112	64	70	45	49
4	65	60	43	40	32	31
	71	79	50	58	40	47
5	86	100	44	57	23	35
	70	60	37	33	20	20
6	260	235	177	153	135	112
	295	260	206	183	162	145
7	85	80	48	50	30	35
	105	112	60	67	38	44
8	115	118	72	75	50	54
	110	120	70	78	50	57
9	112	119	67	79	45	59
	260	295	181	218	145	180
10	122	160	73	96	49	64
	202	227	119	137	78	92

El coeficiente de variación intraobservador fue de 9.4 a 12.4 en el operador con mayor experiencia y de 7.6 a 12.6 en el operador con adiestramiento reciente. De la misma forma, el coeficiente de variación interobservador fue de 7.0 a 13.6. Por otra parte, los coeficientes de correlación y la correlación intraclass, tanto intraobservador como interobservador, siempre fueron iguales o superiores a 0.95 (Tablas 6 y 7). Los resultados obtenidos son similares a los publicados en la literatura, indicando que la tecnología de Doppler transcraneal es confiable y reproducible para detección y seguimiento de enfermedad arterial oclusiva intracraneal^{52, 53}.

Tabla 6. Reproducibilidad Intraobservador

Velocidad de Flujo Sanguíneo (cm/s)	Coeficiente de Variación (%)		Coeficiente de Correlación		Correlación Intraclass	
	Operador 1	Operador 2	Operador 1	Operador 2	Operador 1	Operador 2
Pico sistólico	9.4	7.6	97*	97*	98*	98*
Media	10.7	9.4	97*	96*	98*	97*
Final de la diástole	12.4	12.6	96*	95*	97*	97*

* P= 0001

Tabla 7. Reproducibilidad Interobservador

Velocidad de Flujo Sanguíneo (cm/s)	Coeficiente de Variación (%)		Coeficiente de Correlación		Correlación Intraclass	
	Operador 1	Operador 2	Operador 1	Operador 2	Operador 1	Operador 2
Pico sistólico	11.8	7.0	97*	98*	97*	98*
Media	10.8	9.9	96*	97*	97*	98*
Final de la diástole	12.3	13.6	96*	96*	97*	96*

* P= 0001

9.2. Reclutamiento de pacientes

Se completó la fase de reclutamiento de los pacientes en los primeros 24 meses de estudio; se incluyeron 64 pacientes. Se excluyeron 10 pacientes (4 con tuberculosis, 5 con neurocisticercosis y uno con criptococosis) por los siguientes motivos: en 4 por defunción antes de realizar la angiografía, 3 por rechazo voluntario del estudio, uno porque la angiografía fue tardía (varias semanas después de inclusión), otro por problemas técnicos por ausencia de ventanas transtemporales impidiendo realizar el estudio de DTC, y en el último porque no se documentó componente subaracnoideo en paciente con neurocisticercosis.

Se contó con 54 pacientes para el análisis final de los resultados. Se encontraron disponibles para análisis comparativo 411 segmentos arteriales, distribuidos de la siguiente manera:

Arteria carótida interna = 89	Arteria cerebral media = 107
Arteria cerebral anterior = 90	Arteria cerebral posterior = 82
Arteria Basilar = 43	Total = 411

Los principales motivos de estudios angiográficos incompletos (sólo 16 segmentos) incluyeron la presencia de variaciones anatómicas normales (v.gr., aplasia de cerebral anterior), estudios de mala calidad para su evaluación y estudios incompletos (en un paciente solo fue posible realizar uno de los ejes carotídeos). Por otra parte, en el caso del DTC no se analizaron 59 segmentos arteriales por problemas técnicos (ausencia de "ventanas" ultrasónicas) o por falta de cooperación del paciente (v.gr., agitación psicomotriz).

De los 54 pacientes con Doppler transcraneal y angiografía inicial, en 29 el estudio de DTC fue normal y no ameritaron continuar a la fase de seguimiento. Por otra parte, de los 25 casos con estudio de DTC anormal, 15 pacientes continuaron a la fase de seguimiento a largo plazo; en los otros 10 el seguimiento no se realizó por defunción o inasistencia.

9.3. Evaluación de la población en estudio

La edad promedio de los 54 pacientes fue de 37.1 ± 12.5 años con predominio del sexo masculino (61%) en los diferentes grupos etáreos (Figuras 1). En la Tabla 8 se muestra la frecuencia de los factores de riesgo vascular y el tiempo de evolución de la meningitis crónica.

Fig 1. Distribución por grupos de edad

No. Pacientes

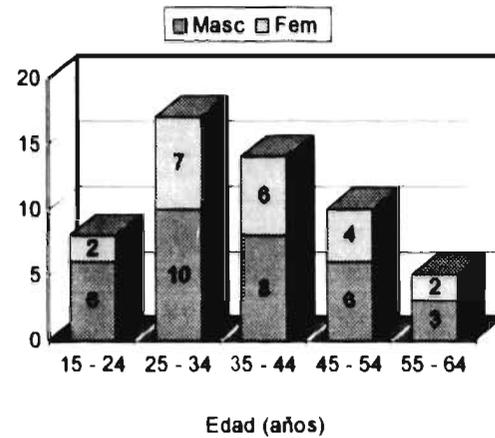


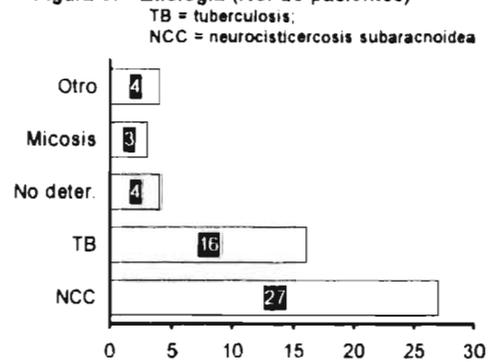
Tabla 8. Factores de riesgo vascular y tiempo de evolución del padecimiento antes de su ingreso

Factores Riesgo Vascular, No (%)	
Tabaquismo	10 (22)
Alcoholismo	6 (13)
Diabetes mellitus	2 (4)
Hipertensión	1 (2)
Tiempo de evolución No (%)	
< 2 semana	10 (22)
2 - 4 semanas	6 (13)
4 - 6 semanas	12 (27)
> 6 semanas	17 (38)

La edad joven de los pacientes se refleja en la baja frecuencia de factores de riesgo vascular. En relación con el tiempo de evolución de las manifestaciones clínicas antes de su ingreso, a pesar de que la evolución fue menor de 4 semanas en el 35% de los pacientes, el carácter crónico del padecimiento quedó de manifiesto en el seguimiento. Asimismo, a pesar de tratarse de procesos crónicos, 7/54 pacientes (11.9%) tuvieron un debut agudo cuando la manifestación clínica inicial fue el desarrollo de una complicación cerebrovascular.

En relación con la etiología se aprecia que hasta el 50% de los 54 casos son secundarios a neurocisticercosis subaracnoidea, seguido de tuberculosis en 29.6% (Figura 3).

Figura 3. Etiología (No. de pacientes)



Las micosis fueron 2 criptococosis y una coccidioidomicosis mientras que se documentaron 2 casos de linfoma del SNC, una angitis primaria del SNC y un síndrome hipereosinofílico; en 4 casos de meningitis linfocítica (7.4%) no se logró determinar la etiología. La presentación neurológica fue principalmente con síndrome de hipertensión intracraneana (48%), datos de focalización (22%) y afección de las funciones mentales (17%). En la Figura 4 se muestra la frecuencia de las diversas manifestaciones neurológicas. Debe señalarse que a pesar de cursar con LCR con perfil inflamatorio el 28% de los casos no expresaron el síndrome meníngeo, en particular aquellos pacientes con neurocisticercosis subaracnoidea.

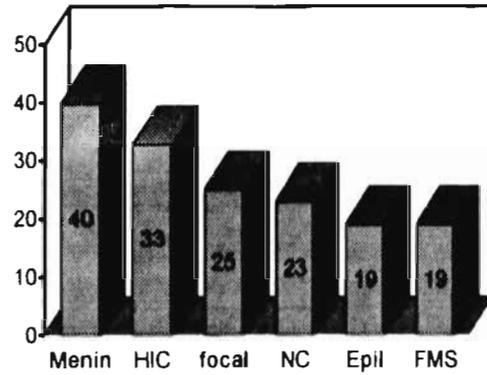


Fig 4. Manifestaciones neurológicas (%)

HIC = hipertensión intracraneana Epi = crisis epilépticas
 NC = afección de nervios craneales FMS = afección funciones menales

En 27 de los 54 pacientes (50%) se documentó por clínica y/o estudios de neurodiagnóstico alguna complicación cerebrovascular: Infarto cerebral sintomático en 18 pacientes (33%), infarto cerebral silencioso en 4 (7%), ataque isquémico transitorio en otros 4 (7%) y se demostró un caso poco común de hemorragia intracerebral.

En la Tabla 9 se muestran los resultados del análisis del LCR. La pleocitosis fue de predominio linfocítico y el perfil inflamatorio fue más intenso en los casos con aracnoiditis difusa demostrada por IRM y en aquellos de etiología tuberculosa.

Tabla 9. Hallazgos de Líquido Ceforraquídeo (%)

Pleocitosis. x mm ³ (%)	
< 50	16 (30)
50 - 200	20 (37)
> 200	18 (33)
Proteínas. mg/ml (%)	
Normal	8 (15)
50 - 99	18 (33)
100 - 300	15 (28)
> 300	13 (24)
Hipoglucoorraquia (%)	33 (61)

En la Tabla 10 se describen las características de la aracnoiditis crónica y la frecuencia de hidrocefalia de acuerdo a los hallazgos por IRM. La aracnoiditis de tipo focal se observó principalmente en pacientes con neurocisticercosis subaracnoidea (59%), mientras que la aracnoiditis difusa fue más frecuente en casos de meningitis tuberculosa (69%). En 8 pacientes no se observó reforzamiento de las estructuras meningeas en la IRM, a pesar de presentar perfil inflamatorio en el LCR. El reforzamiento meningeo se observó principalmente en la proción basal ya sea en forma focal o difusa. Se documentó hidrocefalia en el 37% de los casos requiriendo derivación ventricular. La hidrocefalia se asoció principalmente con la presencia de aracnoiditis difusa y de gran intensidad (80%).

Tabla 10. Características de la aracnoiditis crónica de acuerdo a los hallazgos por Imagen de Resonancia Magnética en pacientes con aracnoiditis crónica

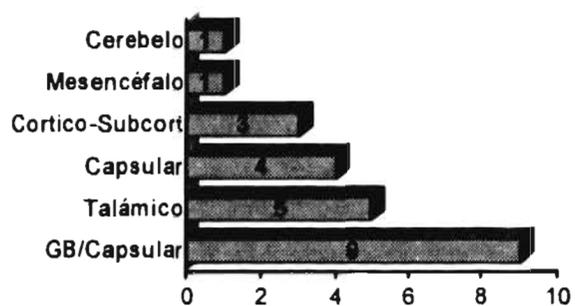
Aracnoiditis Focal:	20 (37)
Localización	
Basal	13 (24)
Silviana	7 (13)
Grado:	
Leve	12 (22)
Moderado	8 (15)
Aracnoiditis Difusa:	26 (48)
Localización:	
Basal	18 (33)
Multifocal	8 (15)
Grado:	
Leve	11 (20)
Moderada	7 (13)
Severa	8 (15)
Hidrocefalia	20 (37)

Cifras en numero de casos (%)

En 23 pacientes se documentaron infartos cerebrales (43%) siendo aislados o únicos en 17 casos (74%) y múltiples en 6 (26%). La mayoría se localizaron en las

estructuras profundas de los hemisferios cerebrales (Figura 5). Lo anterior correlaciona con el predominio de territorios arteriales afectados, ya que el 79% de los infartos involucraron territorios de arterias perforantes de arteria cerebral media (13/23, 57%) o arteria cerebral posterior (5/23, 22%) o basilar (4%). Territorios afectados con poca frecuencia fueron los superficiales (13%) y de arterias cerebelosas (4%).

Figura 5. Localización de los infartos cerebrales (No.)

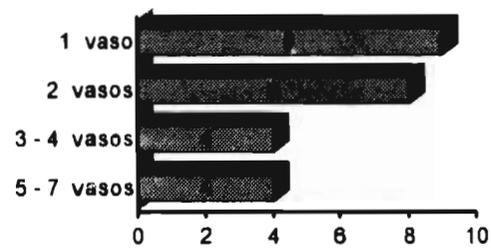


Finalmente, en relación a la evolución final de los pacientes de acuerdo a su estado clínico al egreso del hospital se consideró recuperación total en 12 pacientes (22%), evidencia de secuelas leves en 17 (31), secuelas moderadas en 15 (28%), secuelas incapacitantes en 4 (7%) y defunción en los restantes 6 pacientes (11%).

9.4. Estudio comparativo de los resultados de DTC y angiografía cerebral

El DTC logró la detección de alteraciones en la circulación intracraneal en 25 pacientes (46%); en 9 la afección fue de una sola arteria basal (36%) mientras que en 15 (64%) se documentó afección de dos o más vasos intracraneales (Figura 6). La angiografía cerebral demostró cambios vasculares compatibles con vasculitis en 27 pacientes (50%) de los cuales sólo 9 tuvieron afección en una arteria basal o rama intracraneal, mientras que 18 desarrollaron cambios vasculares en dos o más arterias. En la parte final del trabajo se anexan algunos casos ilustrativos de las alteraciones detectadas por DTC y su correlación con angiografía cerebral y otros estudios de neuroimagen (TC o IRM)

Figura 6. Número de arterias intracraneales afectadas por pacientes en los 25 casos con DTC anormal



A continuación se muestran las tablas de 2x2 de la comparación de los resultados de DTC con la angiografía cerebral para las diferentes arterias intracraneales. Se muestran los resultados de prevalencia, sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) y la concordancia (kappa) con sus intervalos de confianza al 95% entre paréntesis.

ARTERIA CAROTIDA INTERNA INTRACRANEAL (Prevalencia: 10.2%)

	Angio +	Angio -	Total
DTC +	7	2	9
DTC -	1	68	69
Total	8	70	78

Sensibilidad: 87.5% (77 - 92%) VPP: 69.5% (60 - 79)
 Especificidad: 90.0% (84 - 96%) VPN: 95.4% (91 - 100%)
 Precisión: 88.8% (82 - 95%) Kappa: 0.69 (0.57 - 0.80)

ARTERIA CEREBRAL MEDIA (Prevalencia: 22.4%)

	Angio +	Angio -	Total
DTC +	22	6	23
DTC -	2	77	84
Total	24	83	107

Sensibilidad: 91.6% (86 - 97%) VPP: 78.5% (70 - 87%)
 Especificidad: 92.7% (88 - 98%) VPN: 97.4% (94 - 100%)
 Precisión: 92.5% (88 - 98%) Kappa: 0.80 (0.72 - 0.88)

ARTERIA CEREBRAL ANTERIOR (Prevalencia: 10.0%)

	Angio +	Angio -	total
DTC +	7	4	11
DTC -	2	77	79
Total	9	81	90

Sensibilidad: 77.7% (69 - 86%) VPP: 63.6% (54 - 74%)
 Especificidad: 95.0% (91 - 100%) VPN: 97.5% (94 - 100%)
 Precisión: 93.3% (88 - 99%) Kappa: 0.66 (0.56 - 0.76)

ARTERIA CEREBRAL POSTERIOR (Prevalencia: 12.2%)

	Angio +	Angio -	Total
DTC +	6	2	8
DTC -	4	70	74
Total	10	72	82

Sensibilidad: 60.0% (49 - 71%) VPP: 75.0% (66 - 84%)
 Especificidad: 97.2% (94 - 100%) VPN: 94.5% (90 - 99%)
 Precisión: 92.7% (87 - 98%) Kappa: 0.64 (0.54 - 0.74)

ARTERIA BASILAR (Prevalencia: 11.6%)

	Angio +	Angio -	total
DTC +	4	1	5
DTC -	1	37	38
total	5	38	43

Sensibilidad: 80.0% (68 - 92%) VPP: 80.0% (68 - 92%)
 Especificidad: 97.4% (93 - 100%) VPN: 97.4% (93 - 100%)
 Precisión: 95.3% (89 - 100%) Kappa: 0.77 (0.64 - 0.90)

En la Tabla 11 se resumen los resultados de la comparación. Se observa que la prevalencia de lesiones en las diferentes arterias intracraneales varía del 10 al 22%. En forma global, la especificidad, el valor predictivo negativo y la precisión obtenidos fueron superiores al 90%.

Tabla 11. Prevalencia, sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo, y concordancia (kappa) del DTC en relación a la angiografía cerebral en la detección de aneurismas cerebrales en diferentes arterias intracraneales.

Arteria	Prevalencia	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión	Kappa
ACM	22%	92%	93%	79%	97%	93%	0.80
ACI	10%	84%	99%	70%	95%	89%	0.69
ACA	10%	78%	95%	64%	98%	93%	0.66
ACP	12%	60%	97%	75%	95%	93%	0.64
Basilar	11.6%	80%	97%	80%	97%	95%	0.77

VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo. ACI, Arteria Carótida Interna; ACM, Arteria Cerebral Media; ACA, Arteria Cerebral Anterior; ACP, Arteria Cerebral Posterior.

La sensibilidad y valor predictivo negativo fueron variables entre las arterias intracraneales siendo superiores a 80% en cerebral media y carótida interna supraclinoidea mientras que fue baja para detectar lesiones en la arteria cerebral

posterior. Los valores de Kappa variaron desde 0.64 para cerebral posterior hasta 0.80 para cerebral media indicando una concordancia entre DTC y angiografía considerada como sustancial.

Con el fin de establecer la magnitud del incremento en las velocidades de flujo sanguíneo y su relación con el índice de pulsatilidad en las arterias intracraneales con estenosis, se comparó el grupo de arterias con estenosis con el grupo de arterias normales (sin estenosis) de acuerdo a los resultados angiográficos (i.e., sin considerar los falsos positivos ni falsos negativos del DTC). Como se observa en la Tabla 12, los valores de las velocidades obtenidos en las arterias normales son similares a las de sujetos controles sanos (ver Tabla 2), mientras que en promedio las arterias con estenosis llegan a tener incrementos de velocidades de flujo sanguíneo mayores a 4 desviaciones estándar en relación a las arterias normales y dicho incremento siempre se asocia con disminución sustancial en el índice de pulsatilidad ($p < 0.001$).

Tabla 12. Comparación de las velocidades medias e índices de pulsatilidad entre arterias con y sin estenosis en diferentes arterias intracraneales

	Velocidad media (cm/seg) \pm D.E.	Índice de Pulsatilidad \pm D.E.
ACI Sin estenosis (N=69)	47 \pm 11	0.95 \pm .3
Con estenosis (N=15)	114 \pm 23	0.64 \pm .2
ACM Sin estenosis (N=81)	58 \pm 14	0.91 \pm .2
Con estenosis (N=19)	167 \pm 56	0.54 \pm .2
ACA Sin estenosis (N=78)	50 \pm 16	0.90 \pm .2
Con estenosis (N=7)	109 \pm 10	0.66 \pm .1
ACP Sin estenosis (N=71)	38 \pm 9	0.84 \pm .3
Con estenosis (N=6)	95 \pm 28	0.57 \pm .3
AB Sin estenosis (N=37)	41 \pm 10	0.83 \pm .2
Con estenosis (N=4)	111 \pm 17	0.50 \pm .1

ACI, Arteria Carótida Interna; ACM, Arteria Cerebral Media; ACA, Arteria Cerebral Anterior; ACP, Arteria Cerebral Posterior; AB, Arteria Basilar

Al considerar la magnitud del incremento en las velocidades de flujo sanguíneo cuando existe estenosis angiográfica (>4 DE; Tabla 12) es posible ajustar los criterios sonográficos de anormalidad a un "nivel superior" (v.gr., en lugar de velocidades > 80

cm/seg para determinar estenosis de ACM, ajustar el criterio a > 100 cm/seg) sin que se pierda sensibilidad. A través de este ajuste se logran reducir los resultados Falsos Positivos, lo cual permite incrementar el valor predictivo positivo y el coeficiente de concordancia de Kappa. Realizando los ajustes para las arterias carótida interna, cerebral media y cerebral anterior, se logró incrementar el valor predictivo positivo a valores superiores al 90% mientras que la fuerza de la concordancia (Kappa) alcanzó valores entre 0.82 y 0.86 considerados como excelentes (Tabla 13). Dado el número de alteraciones angiográficas en arterias basilar y cerebral posterior no fue posible realizar dicho ajuste en estos segmentos vasculares.

Tabla 13. Sensibilidad y especificidad, VPP y VPN, y concordancia (kappa) del DTC en relación a la angiografía cerebral en la detección de aneurisma cerebral en ACM, ACI, ACA utilizando dos baterías de criterios sonográficos de anomalía.

Arteria	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión	Kappa
ACM						
Criterio: VM > 80	92%	93%	79%	97%	93%	0.80
Criterio: VM > 100	88%	98%	91%	96%	95%	0.86
ACI						
Criterio: VM > 60	84%	99%	70%	95%	89%	0.69
Criterio: VM > 80	79%	95%	94%	95%	94%	0.82
ACA						
Criterio: VM > 80	78%	95%	64%	98%	93%	0.66
Criterio: VM > 100	78%	100%	100%	98%	98%	0.86

VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; VM, velocidad media (cm/seg).
ACI, Arteria Carótida Interna; ACM, Arteria Cerebral Media; ACA, Arteria Cerebral Anterior.

9.5. Evaluación del seguimiento a largo plazo mediante Doppler transcraneal

Fue posible realizar seguimiento a largo plazo en 15 de 25 pacientes con DTC anormal en el examen inicial: en 2 con patrón oclusivo y 14 con patrón de estenosis arterial. Al final del trabajo se muestran los esquemas del seguimiento a largo plazo en 12 pacientes con patrón de estenosis intracraneal (en 3 pacientes se obtuvieron solamente 2 registros por lo que no se realizó su gráfica). A continuación se describen los resultados obtenidos:

- En los pacientes con oclusión arterial intracraneal persistió el patrón oclusivo por DTC después de 4 y 24 meses de seguimiento.
- En dos pacientes con patrón estenótico, el seguimiento a largo plazo mostró tendencia a una reducción gradual de las velocidades de flujo sanguíneo, pero con persistencia de rango elevado (estenótico) después de 18 y 24 meses de seguimiento (Casos 9 y 11). En otro paciente también persistieron registros de velocidades elevadas pero con seguimiento corto de sólo 3 meses (Caso 12).
- En 6 pacientes se documentó resolución de las alteraciones sonográficas entre 3 y 6 meses (Casos 1, 4, 5, 8 y casos no graficados), mientras que en los 3 pacientes restantes se requirieron de 7 a 8 meses para su resolución (Casos 2, 3 y 7).

9.6 Correlación de los trastornos de la circulación cerebral con las alteraciones del LCR y de la IRM

Debido a que las alteraciones observadas en el estudio citoquímico del LCR y en el estudio contrastado con gadolinio de la IRM permiten definir la magnitud del proceso inflamatorio crónico meníngeo, dichas alteraciones se correlacionaron con los trastornos de la circulación cerebral por DTC. Como se observa en la Tabla 14 a pesar de que no hubo diferencias con el nivel de pleocitosis ni grado de hiperproteínorraquia en el LCR, los trastornos circulatorios se correlacionaron con la presencia de hipoglucoorraquia ($p = 0.03$). Asimismo, hubo correlación estrecha entre el grado de aracnoiditis detectado por IRM-gadolinio y DTC anormal ya que la presencia de aracnoiditis moderada a intensa se encontró en 17/25 casos de DTC anormal (68%) mientras que se observó en sólo 6/29 casos con DTC normal (20%) ($p < 0.001$). De la

misma forma, la afección difusa fue más frecuente cuando existieron trastornos de la circulación cerebral.

Tabla 14. Correlación de los trastornos de la circulación cerebral por DTC con las alteraciones del LCR y de la IRM

	DTC Normal	DTC Anormal
LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO (%)		
Pleocitosis (células/mm³)		
< 100	14 (48)	10 (40)
100 - 200	4 (14)	8 (32)
> 200	11 (38)	7 (28)
Proteínas (mg/100dL)		
< 100	15 (51)	11 (44)
100 - 300	8 (28)	7 (28)
> 300	6 (21)	7 (28)
Hipoglucoorraquia (mg/dL)	14 (48)	19 (76)*
IMAGEN RESONANCIA MAGNETICA (%)		
ARACNOIDITIS:		
AUSENTE	7 (24)	1 (4)
TIPO		
Focal	11 (38)	9 (36)
Difusa	11 (38)	15 (60)
GRADO DE INTENSIDAD		
Leve	16 (55)	7 (28)
Moderada	5 (17)	10 (40)**
Intensa	1 (3)	7 (28)**
HIDROCEFALIA	9 (31)	11 (44)

* p = 0 .03; ** p = < .001 (moderada/intensa Vs leve)

Por otra parte, hubo una mayor frecuencia de hidrocefalia en el grupo con DTC anormal y al igual que los trastornos en la circulación cerebral su presencia se correlacionó con aracnoiditis de tipo difuso y de grado moderado a intenso.

9.7 Relevancia Clínica de las alteraciones de la circulación cerebral detectadas por Doppler transcraneal

Las alteraciones cerebrovasculares detectadas por DTC fueron más frecuentes en sujetos más jóvenes ($p = 0.004$) sin predilección por sexo ni tiempo de evolución del padecimiento (Tabla 15). En relación a la etiología hubo tendencia a ser más frecuentes en casos de tuberculosis / micosis (sin ser significativa).

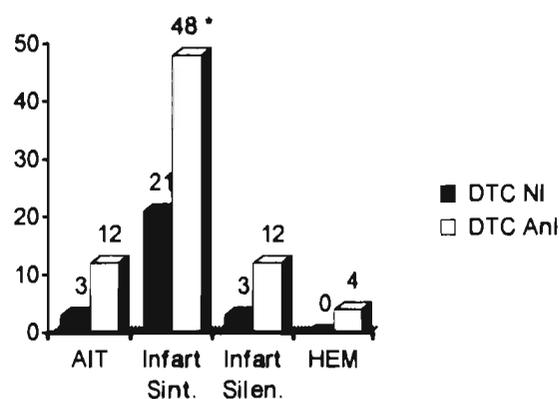
Tabla 15. Correlación clínica de las alteraciones de la circulación cerebral detectadas por Doppler transcraneal

	DTC Normal	DTC Anormal
Edad (media \pm DE)	41 \pm 2.3	32 \pm 2.0 *
Sexo (%)		
Masculino	16 (55)	17 (68)
Femenino	13 (45)	8 (32)
Etiología (%)		
Neurocisticercosis	14 (48)	13 (52)
Tuberculosis / micosis	8 (28)	11 (44)
Otras	7 (24)	1 (4) **
Tiempo evolución		
< 4 semanas	17 (59)	14 (56)
> 4 semanas	12 (41)	11 (44)
Síndromes neurológicos		
Hipertensión intracraneana	16 (55)	17 (68)
Síndrome meníngeo	21 (72)	17 (68)
Focalización	9 (31)	16 (64) ***
Epilepsia	12 (41)	7 (27)
Trastorno funciones mentales	9 (32)	10 (38)
Estupor / Coma	4 (14)	5 (19)
Afección de nervios craneales	11 (39)	12 (46)

* $p = 0.004$; ** $p = 0.04$; *** $p = 0.03$

Como se aprecia en la Tabla 15, en general no hubo diferencias en las manifestaciones clínicas entre pacientes con y sin alteraciones circulatorias cerebrales, con excepción de mayor frecuencia de focalización neurológica en pacientes con DTC anormal ($p = 0.03$). Lo anterior está en estrecha asociación con el mayor predominio de síndromes neurovasculares presentes en 19/25 casos con DTC anormal y en 8/29 sin alteraciones en DTC (76% vs 28%; $p < 0.001$). En la Figura 7 se comparan los diferentes síndromes neurovasculares destacando la mayor frecuencia de infarto sintomático en pacientes con DTC Anormal ($p = 0.03$).

Figura 7. Frecuencia (%) de Síndromes Neurovasculares en relación a trastornos de circulación cerebral por DTC



AIT = ataque isquémico transitorio
Infart silen. = infarto silencioso

Infart sint. = infarto sintomático
HEM = hemorragia intracerebral

* $p = 0.03$

Asimismo, en la Figura 8 se muestra como el DTC Normal se asoció con infartos cerebrales en sólo 7 pacientes (24%) mientras que el DTC Anormal se asoció con el desarrollo de infartos cerebrales en 17 pacientes (64%), incluyendo 20% versus 3% de infartos múltiples ($p = 0.08$). Cabe destacar que de los 7 pacientes con infarto cerebral con DTC Normal la angiografía fue también normal en 5 pacientes indicando que los infartos fueron secundarios a afección de pequeños vasos penetrantes, y en los otros 2 casos la angiografía mostró lesiones a nivel de las ramas arteriales fuera del alcance del Doppler transcraneal.

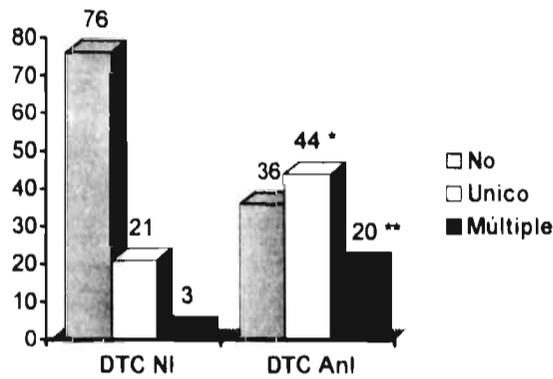


Figura 8. Frecuencia (%) de infartos cerebrales en pacientes con y sin trastornos de circulación cerebral por DTC. (* $p = .003$; ** $p = 0.08$)

Con el fin de determinar si los infartos asociados con DTC anormal tenían mayor relevancia pronóstica que los infartos que se presentaron en pacientes sin alteraciones circulatorias por DTC, se realizó análisis adicional en los 23 pacientes que desarrollaron infarto cerebral. Como se aprecia en la Figura 9 la frecuencia de evolución desfavorable es claramente superior en pacientes con infartos asociados a DTC anormal (15% versus 46%).

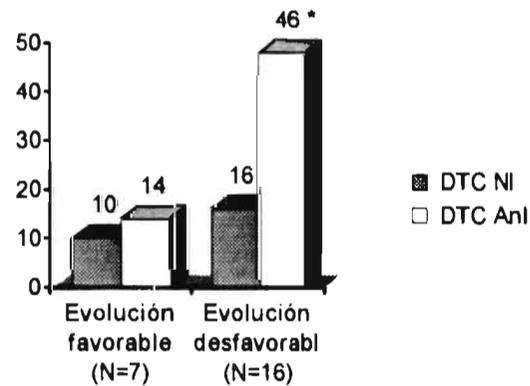
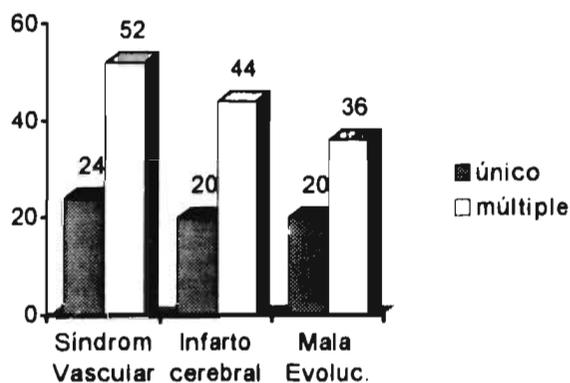


Figura 9. Evolución clínica final de acuerdo al desarrollo de infartos cerebrales y trastornos de circulación cerebral por DTC (* $p=0.11$)

En relación con la relevancia clínica entre la afección aislada de una arteria intracraneal versus la afección de múltiples vasos, se observó clara tendencia a mayor frecuencia de síndromes neurovasculares, de infartos cerebrales y de evolución desfavorable en aquellos pacientes con afección arterial múltiple (dos o más vasos) en comparación con la afección única, como se aprecia en la Figura 10. El análisis estadístico de las correlaciones presentadas en las Figuras 9 y 10 no alcanzaron significancia estadística probablemente por tratarse de subanálisis con tamaño de muestra insuficiente.

Fig. 10 Frecuencia (%) de síndromes neurovasculares, desarrollo de infartos cerebrales y de evolución desfavorable en 25 pacientes con DTC anormal con afección de un solo vaso (único) versus afección de 2 o más vasos (múltiple). Valor de $p > 0.05$ (NS).



En relación con el pronóstico de los pacientes, a pesar de que se observa una tendencia a una evolución clínica desfavorable en pacientes con DTC Anormal (56%) no alcanzó significancia estadística ya que también el 38% de los pacientes con DTC Normal tuvieron mala evolución (Tabla 16). Al observarse que hasta el 38% de los pacientes cursaron con evolución desfavorable a pesar de DTC normal se examinaron otros factores conocidos que explicaran dicha evolución, en particular el desarrollo de hidrocefalia cerebral.

Tabla 16. Estado clínico final relación a trastornos de la circulación cerebral por Doppler transcraneal

EVOLUCION CLINICA		DTC NORMAL (N=29)	DTC ANORMAL (N=25)
Evolución Favorable	Recuperación completa	8 (28)	4 (16)
	Secuelas leves	10 (34)	7 (28)
Evolución Desfavorable	Secuales moderadas	7 (24)	8 (32)
	Secuelas Incapacitantes	2 (7)	2 (8)
	Defunción	2 (7)	4 (16)

Al analizar la relación entre trastornos de la circulación cerebral, hidrocefalia y evolución clínica final de los pacientes (Tabla 17), se encontraron los siguientes aspectos relevantes: (a) en 14/20 pacientes con hidrocefalia (70%) asociada ó *No* a alteraciones circulatorias la evolución fue desfavorable ($p=0.01$); (b) en 15/20 pacientes (52%) con ausencia de hidrocefalia y de alteraciones de la circulación cerebral por DTC la evolución fue favorable; y (c) en el 25% de los casos al parecer las alteraciones vasculares fueron esencialmente las responsables de la evolución adversa.

Tabla 17. Relación de trastornos de circulación cerebral por DTC, hidrocefalia y evolución clínica final de los pacientes

Estado Clínico	DTC Normal (N = 29)		DTC Anormal (N = 25)	
	Con Hidrocefalia No. (%)	Sin Hidrocefalia No. (%)	Con Hidrocefalia No. (%)	Sin Hidrocefalia No. (%)
Evolución Favorable (N = 29)	3 (7)	15 (52)**	3 (12)	8 (32)
Evolución desfavorable (N = 25)	6 (21)*	5 (17)	8 (32)*	6 (24)

* $p = 0.01$ hidrocefalia y evolución desfavorable;

** $p = 0.02$ DTC normal y sin hidrocefalia asociados a buena evolución

10.0 DISCUSION

Desde su introducción en 1982 por Aaslid y cols¹, el Doppler transcraneal ha ganado con rapidez un lugar entre los métodos de valor establecido para estudiar el estado de la circulación cerebral, no sólo porque es una tecnología no invasiva, fácil de repetir y que puede realizarse en la cabecera del paciente críticamente enfermo, sino porque proporciona información adicional acerca de la función cerebrovascular que no es posible obtener mediante otras tecnologías⁵⁴. Después de más de una década de experiencia clínica acumulada con el uso del DTC se han definido muchas de sus aplicaciones (ver Tabla 2) y cada vez aparecen nuevas perspectivas para el estudio de los trastornos vasculares cerebrales. Una de las aplicaciones clínicas más prometedoras de esta tecnología lo constituye la detección y seguimiento de los trastornos circulatorios que ocurren en el curso de infecciones del sistema nervioso central.

A pesar del advenimiento en la última década de mejores estrategias terapéuticas contra las meningitis agudas y crónicas, la morbimortalidad en el adulto permanece elevada^{5,21,33}. La evolución clínica desfavorable a menudo se relaciona con complicaciones intracraneales asociadas al proceso inflamatorio como edema cerebral, hidrocefalia y compromiso cerebrovascular. El espectro de complicaciones cerebrovasculares es considerable y comprende: (a) afección de arterias intracraneales que se manifiesta por isquemia cerebral transitoria o infartos cerebrales; incluye lesiones de las grandes arterias basales, de arterias de mediano tamaño o ramas de arterias principales, y de pequeñas arterias piales o perforantes; (b) afección del sistema venoso cerebral, y (c) desarrollo de hemorragia intracerebral. Dentro de esta variabilidad de compromiso vascular cerebral destaca la afección a las grandes arterias basales como lo documentan publicaciones recientes en casos de meningitis bacterianas⁵, meningitis tuberculosa²¹ y neurocisticercosis³³.

En el presente trabajo de 54 pacientes con meningitis crónica se documentaron por clínica y/o estudios de neurodiagnóstico complicaciones cerebrovasculares en 52% incluyendo AIT en 7%, infarto cerebral en 43% y un caso de hemorragia intracerebral. Desde el punto de vista angiográfico se detectaron alteraciones arteriales en 27 casos (50%) que afectaron sobre todo a las principales arterias basales y en 18 de estos 27 pacientes (67%) los cambios vasculares se observaron en dos o más arterias. Es precisamente sobre la capacidad de detectar la afección de estas arterias basales

donde se ha enfocado la potencial utilidad del DTC en pacientes con infecciones del SNC. Hasta la actualidad se cuenta con escasa información sobre el papel del DTC en la evaluación de los trastornos de la circulación cerebral en pacientes con neuroinfecciones y los pocos estudios realizados se se han orientado a las meningitis agudas, virales o bacterianas^{3 55-59}. Las principales alteraciones encontradas son la elevación de las velocidades de flujo sanguíneo cerebral y las alteraciones en el índice de pulsatilidad. Se ha demostrado que la elevación de velocidades es transitoria y ocurre entre los días 3 y 5 del proceso infeccioso agudo. Se ha sugerido que estas alteraciones circulatorias podrían corresponder a hiperemia reactiva por el proceso inflamatorio o a daño vascular de tipo estenosante.

Debe mencionarse que en ninguno de los estudios anteriores se ha realizado correlación angiográfica, que permita establecer el significado de los trastornos de la circulación cerebral encontrados por DTC en pacientes con neuroinfecciones agudas. Entre los motivos que explican la carencia de correlación angiográfica se encuentran: (a) la potencial utilidad del DTC en pacientes con neuroinfecciones es una aplicación relativamente nueva y por tanto poco estudiada; (b) al momento que estudios angiográficos con otras patologías (vasoespasma cerebral, enfermedad arterial oclusiva intracraneal, etc.) han mostrado la confiabilidad del DTC en la detección de lesiones arteriales intracraneales, los clínicos han tendido a evitar la realización de angiografías ya que se asocia con riesgo de complicaciones neurológicas y sistémicas que varían desde 1.3 hasta 8.5 por ciento;^{60,61} (c) se requiere un periodo de tiempo prolongado para reclutar un número de pacientes adecuado con casos patológicos y normales en quienes se realice evaluación completa por DTC y angiografía cerebral de alta calidad; y (d) la correlación DTC y angiografía se complica si se considera que el análisis adecuado de los resultados requiere que los segmentos arteriales de la vasculatura basal (ACI a nivel del sifón, ACM, ACA, ACP y basilar) sean considerados en forma individual.

En el presente trabajo se analizaron 411 segmentos arteriales intracraneales incluyendo 355 normales y 56 patológicos desde el punto de vista anigográfico; se observó un importante predominio de lesiones estenosantes (sólo se documentaron 2 oclusiones de ACM). Al igual que en otras patologías vasculares cerebrales (vasoespasma secundario a hemorragia subaracnoidea, enfermedad arterial oclusiva intracraneal, etc) la especificidad del DTC fue elevada, mayor del 90%, en los

diferentes segmentos arteriales, y para una prevalencia de afección vascular del 10 al 22% se obtuvo un valor predictivo negativo también superior al 90% en todos los segmentos. Por consiguiente, la principal virtud del DTC como prueba diagnóstica es su capacidad para identificar la ausencia de lesiones arteriales intracraneales^{45,62-65}. En relación con la sensibilidad, se considera elevada (92%) para el segmento arterial con mayor prevalencia de la enfermedad: arteria cerebral media; por otra parte, disminuye en los demás segmentos arteriales (desde 60 hasta 84%), sobre todo para detectar lesiones en la arteria cerebral posterior (Tabla 11). Esta disminución de la sensibilidad está en estrecha relación con los Falsos Positivos o incapacidad del DTC para detectar la enfermedad estando presente angiográficamente. Puede explicarse por los siguientes factores: (a) alta frecuencia de variaciones anatómicas normales que ocurren en estos segmentos^{66,67} impidiendo su adecuada valoración, (b) porque el vaso puede encontrarse tortuoso o con curso aberrante y dar lugar a que se pierda el ángulo de incidencia del haz de ultrasonido con la resultante subestimación de las velocidades de flujo, (c) al igual que otras técnicas de ultrasonido el estudio de DTC es dependiente de la destreza del operador y dada la baja prevalencia de afección de estos segmentos arteriales probablemente se requiere mayor experiencia en su detección.

Por otra parte, el valor predictivo positivo o capacidad de la prueba para diagnosticar en forma certera la presencia de enfermedad cuando el resultado es positivo fue del 65 al 80%, valor que tiende a ser bajo para una prueba diagnóstica y se encuentra en estrecha relación con la presencia de Falsos Positivos. Puede explicarse por los siguientes factores: (a) es factible que exista incremento de velocidades en forma leve a moderada (mayor a 2 DE) como consecuencia del fenómeno de hiperperfusión asociado al proceso inflamatorio; este incremento de velocidades puede interpretarse erróneamente como estenosis; y (b) cuando existe estenosis significativa de arterias intracraneales, los vasos anatómicamente relacionados incrementan en forma moderada sus velocidades para proporcionar flujo colateral a los territorios con estenosis por lo que dicho incremento de velocidades puede equivocadamente interpretarse como estenosis. Como se analiza más adelante los Falsos Positivos pueden evitarse o minimizarse ajustando los criterios sonográficos de afección arterial. Finalmente, la tasa global de concordancia es elevada (89% al 95%) como consecuencia de la gran capacidad del DTC para identificar los Verdaderos Negativos.

Una mejor medida para estimar la concordancia entre dos pruebas diagnósticas es el coeficiente de Kappa, el cual se diseñó para mejorar la estimación del porcentaje de concordancia ya que descuenta la proporción de esa concordancia que puede esperarse por el azar⁵⁰. De acuerdo a la clasificación propuesta por Landis y Koch⁵¹ para la interpretación de los valores de Kappa (ver Sección 6.0, Análisis Estadístico), la fuerza de la concordancia para los valores obtenidos en el presente trabajo para los diferentes segmentos arteriales (entre 0.64 y 0.80) se considera sustancial.

El principal criterio sonográfico para determinar que una arteria intracraneal tiene estenosis es el incremento en sus velocidades de flujo sanguíneo^{45,63}. Se ha intentado modificar el criterio sonográfico a un nivel "inferior" con el fin de reducir los Falsos Negativos y así aumentar la sensibilidad pero los resultados son poco satisfactorios⁴⁵. Se considera que la sensibilidad tiende a aumentar con la experiencia o destreza técnica del sonografista y probablemente mejore con la introducción de equipos con mayor resolución ultrasonográfica. Por otra parte, debido a que la magnitud del incremento de las velocidades de flujo sanguíneo es considerable cuando existe estenosis angiográfica en pacientes con aracnoiditis crónica (ver Tabla 12) es posible ajustar los criterios sonográficos a un nivel "superior" (v.gr., en lugar de velocidades > 80 cm/seg para determinar estenosis de ACM, ajustar el criterio a > 100 cm/seg) sin que se pierda sensibilidad. A través de este ajuste se logran reducir los resultados Falsos Positivos, lo cual permite incrementar el valor predictivo positivo y el coeficiente de concordancia de Kappa. Realizando los ajustes para las arterias carótida interna, cerebral media y cerebral anterior, se logra incrementar el valor predictivo positivo arriba del 90% mientras que la fuerza de la concordancia (Kappa) alcanza valores entre 0.82 y 0.86 considerados como excelentes (Tabla 13).

Otro parámetro sonográfico que se determina con frecuencia es el índice de pulsatilidad, el cual es particularmente útil en pacientes críticamente enfermos como consecuencia de hipertensión intracraneana⁶⁸ ya sea por hemorragia subaracnoidea⁶⁹, trauma craneoencefálico⁷⁰ y otros trastornos neurológicos⁷¹. Se considera que este índice se encuentra estrechamente relacionado con el estado de la resistencia cerebrovascular periférica. Se ha demostrado que este índice disminuye notablemente cuando existen lechos vasculares con baja resistencia como ocurre en arterias que son afluentes de malformaciones arteriovenosas y también disminuye, aunque en menor grado, en casos de estenosis arterial⁷². Como se aprecia en la Tabla 12 se observa

que el incremento de las velocidades en las arterias afectadas se acompañó de decremento significativo en el índice de pulsatilidad ($p < 0.001$). Por otra parte, el incremento en el índice de pulsatilidad ocurre cuando existe disminución de la presión de perfusión cerebral asociada a hipertensión intracraneal intensa o bien a hiperhemia cerebral^{69,73}. Resulta fundamental considerar este índice en la evaluación de la circulación cerebral en pacientes con meningitis crónica por los siguientes motivos:

(1) Se ha considerado que la elevación leve a moderada de las velocidades en las arterias intracraneales en pacientes con neuroinfección podría ser consecuencia del fenómeno de hiperflujo o hiperhemia reactiva al proceso inflamatorio y no como consecuencia de estenosis intracraneal;³ si existiera hiperhemia la elevación de velocidades se acompañaría de incremento en el índice de pulsatilidad mientras que el decremento del mismo indicaría estenosis arterial, como ocurrió en el presente trabajo.

(2) Es frecuente que los pacientes con meningitis crónica cursen con hipertensión intracraneana y, por tanto, que se exprese con incremento en el índice de pulsatilidad. En estos casos también se produce disminución en las velocidades de flujo sanguíneo. Este hecho es importante porque podría ser la causa de Falsos Negativos, es decir, arterias con estenosis leve a moderada podrían no manifestarse con elevación de velocidades cuando existe hipertensión intracraneal severa concomitante. Lo anterior se ha documentado en pacientes con vasoespasmos por hemorragia subaracnoidea, particularmente cuando se encontraron en estado de coma⁶⁹. En nuestro estudio sólo 9 pacientes estuvieron en coma y no permiten determinar conclusiones a este respecto.

En pacientes con aracnoiditis crónica las alteraciones vasculares son dinámicas y evolutivas, en consecuencia, los estudios de seguimiento seriados son indispensables para establecer la presencia y curso de los trastornos vasculares. Debido a su carácter no invasivo y costo relativamente bajo comparado con otros estudios que evalúan la circulación cerebral (i.e. angiografía cerebral), el estudio de Doppler transcraneal puede repetirse las veces que se considere necesario. De hecho, en Unidades de Cuidados Intensivos se llega a utilizar en forma de monitoreo continuo o intermitente en pacientes con afección neurológica grave⁷⁴. Esta facilidad del DTC para llevar a cabo estudios repetidos permite el seguimiento a largo plazo del curso de las alteraciones de la circulación cerebral. Hasta la actualidad no existe información relacionada con la evolución de los trastornos circulatorios cerebrales en pacientes con meningitis crónica, en gran parte porque el carácter invasivo y alto costo de la

angiografía cerebral la convierten en un estudio de valor limitado para el seguimiento. Además de su capacidad diagnóstica en la detección de afección arterial intracraneal, en el presente estudio el DTC permitió el seguimiento a largo plazo de los trastornos circulatorios en 15 pacientes. A diferencia de las meningitis agudas donde las alteraciones circulatorias suelen ser transitorias con normalización en unos cuantos días,³⁵⁷ en los procesos inflamatorios crónicos los trastornos de la circulación cerebral siguieron un curso prolongado durante semanas a meses. La normalización de las velocidades de flujo sanguíneo ocurrió entre 3 y 6 meses en 11 de los 15 pacientes, mientras que en los otros 4 casos las alteraciones persistieron en rango patológico a pesar de seguimiento mayor a 12 meses en 3 de los pacientes. Este hallazgo sugiere que en algunos casos la arteriopatía inflamatoria probablemente evoluciona a la cicatrización o fibrosis arterial.

Al evaluar la eficacia de una nueva prueba diagnóstica resulta fundamental considerar la utilidad o relevancia clínica de la misma y su correlación con otros estudios diagnósticos relacionados. En las meningitis crónicas el análisis del LCR y, más recientemente, el estudio de IRM con gadolinio, permiten establecer la gravedad de la aracnoiditis y es de esperarse que tengan una relación estrecha con las alteraciones de la circulación cerebral detectadas por DTC. En un estudio de 12 pacientes con meningitis piógena Gupta y cols encontraron que el incremento de las velocidades de flujo se correlacionó en forma directamente proporcional con el grado de pleocitosis y de hipogluorraquia e incluso se documentó que la reducción gradual de las velocidades se acompañó de mejoría gradual de la pleocitosis e hipogluorraquia hasta su normalización.⁵⁸ En nuestro estudio, solamente se encontró asociación entre el incremento de velocidades y la disminución de glucosa en el LCR ($p=0.03$), mientras que no hubo correlación entre el grado de pleocitosis ni de proteínas y las alteraciones circulatorias (Tabla 14). Esta divergencia de resultados puede deberse a la heterogeneidad de las etiologías en los casos de meningitis crónica; por ejemplo, pacientes con neurocisticercosis subaracnoidea confinada a un valle Silvano pueden producir aracnoiditis focal con importantes alteraciones circulatorias por DTC a ese nivel, pero sin expresar una pleocitosis o hiperproteínorraquia importantes. Por consiguiente, consideramos que la correlación de los hallazgos en LCR y DTC deben realizarse por grupos etiológicos y en el presente trabajo no se cuenta con número adecuado de pacientes en cada categoría etiológica

para su análisis. Por otra parte, la intensidad de la aracnoiditis de acuerdo a su visualización en estudios de neuroimagen (TAC/IRM) se correlacionó estrechamente con el desarrollo de alteraciones circulatorias y de hidrocefalia (Tabla 14).

Las alteraciones cerebrovasculares detectadas por DTC fueron más frecuentes en los pacientes más jóvenes ($p=0.004$), probablemente en relación a una mayor sensibilidad de los vasos a responder al proceso inflamatorio y que disminuye con la edad al aumentar la rigidez de las paredes arteriales. Los trastornos circulatorios se observaron entre el 45 y 50% de los casos de cisticercosis subaracnoidea, tuberculosis y micosis, mientras que se detectaron en solo uno de 8 casos con meningitis crónica asociados a otras etiologías como linfoma, angitis primaria, etc ($p=0.04$). En forma general, el espectro de manifestaciones neurológicas fue similar entre los pacientes con y sin alteraciones de la circulación cerebral por DTC (Tabla 15). La excepción lo constituyó la mayor frecuencia de datos de focalización neurológica en pacientes con DTC anormal ($p=0.03$) en estrecha relación con la mayor frecuencia de síndromes neurovasculares: 76% en el grupo con DTC Anormal versus 28% en el grupo con DTC Normal ($p < 0.001$) y en particular con la elevada frecuencia de infartos cerebrales (64% versus 24%; $p=0.003$). Cabe mencionar que en 5 pacientes se desarrollaron infartos de tipo lacunar a pesar de angiografía y DTC normales indicando afección de pequeños vasos; en estos casos el pronóstico suele ser mejor que en infartos de mayor tamaño. De hecho, de los 23 pacientes que desarrollaron infarto cerebral 15 (61%) tuvieron evolución clínica desfavorable y fue más frecuente cuando el DTC era anormal (11 pacientes). De la misma forma, cuando se analizaron los 25 pacientes con DTC anormal, se documentó que la frecuencia de síndromes neurovasculares, de infartos cerebrales y de evolución desfavorable era mayor en los pacientes con afección de múltiples arterias intracraneales en comparación con aquellos pacientes con afección de un solo vaso (Figura 10). Recientemente, Muller y cols⁵⁷ estudiaron la relevancia clínica de las estenosis de arterias cerebrales medias y anteriores detectadas por DTC en 35 pacientes con meningitis bacterianas agudas. Los autores encontraron una elevada frecuencia de estenosis transitorias (51%) que se correlacionó con deterioro neurológico transitorio. Sin embargo, como las alteraciones vasculares fueron transitorias (de 3 a 8 días) no hubo diferencias con la evolución clínica final de los pacientes. Asimismo, se encontró correlación entre el número de vasos afectados y la presencia de focalización neurológica. Cabe mencionar que sólo

se documentaron 5 infartos cerebrales en los 35 pacientes (14%) y todos se correlacionaron con DTC anormal. Al comparar estos resultados con nuestro estudio encontramos que la frecuencia de DTC anormal es similar; sin embargo, a diferencia de las meningitis agudas, en las neuroinfecciones crónicas las alteraciones vasculares no son pasajeras y tardan en resolverse semanas a meses, lo cual indudablemente correlaciona con la mayor frecuencia de infartos cerebrales observados en nuestros casos de meningitis crónicas (43%).

A pesar de la importancia clínica que representó la detección de trastornos circulatorios cerebrales por DTC al correlacionarse con mayor frecuencia de focalización neurológica, de síndromes neurovasculares y desarrollo de infartos cerebrales, no se logró correlacionar la afección cerebrovascular detectada por DTC con la evolución clínica final de los pacientes, aunque se observó una tendencia a peor pronóstico (44% con DTC normal versus 56% con DTC anormal, sin significancia estadística). La falta de correlación de las alteraciones vasculares por DTC y el pronóstico de los pacientes puede explicarse por dos factores fundamentales: (1) al momento que se detectaron complicaciones cerebrovasculares graves durante el curso del estudio, se intensificó el tratamiento antiinflamatorio con corticoides e incluso con otros inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida) dando como consecuencia una mejor evolución; y (2) que existan otras complicaciones de igual o mayor importancia, que participan en forma independiente o concomitante con las alteraciones vasculares, que conllevan un pronóstico desfavorable. En relación al primer aspecto el presente estudio no permite obtener más conclusiones ya que su diseño fue dirigido a la detección de complicaciones y se requeriría de un análisis secundario. En relación al segundo aspecto, es bien conocido que la hidrocefalia es un factor determinante en el pronóstico de las neuroinfecciones por lo que se analizó su papel en el presente estudio. Como se observa en la Tabla 17, es evidente que de 26 pacientes catalogados con pobre evolución en 14 (56%) se documentó hidrocefalia hipertensiva en comparación con 6/29 pacientes (21%) con buena evolución ($p=0.01$). Otro grupo pequeño de pacientes (5/25; 17%) con *DTC normal* y *Sin hidrocefalia* tuvieron evolución desfavorable probablemente en relación con edema cerebral e hipertensión intracraneana severa. Finalmente, cabe destacar que 15 de los 29 pacientes con buena evolución (52%) se asociaron a ausencia de hidrocefalia y de alteraciones circulatorias por DTC.

En conclusión, el presente estudio demuestra que la tecnología de Doppler transcraneal es eficaz, en comparación con la angiografía cerebral, en la detección de los trastornos de la circulación cerebral en pacientes con aracnoiditis crónica. Dado su carácter no invasivo y bajo costo, el DTC resulta un método de diagnóstico más pertinente que la angiografía cerebral en el seguimiento de los trastornos circulatorios cerebrales y, por tanto, permitirá evaluar la eficacia y duración de diferentes estrategias terapéuticas (v.gr., inmunosupresores, neuroprotectores de isquemia cerebral) encaminadas a resolver la arteriopatía inflamatoria que acompaña a las meningitis crónicas.

11.0 BIBLIOGRAFIA

1. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-774.
2. Cantú C. Doppler transcraneal. *Arch Inst Nac Neurol Neurocir (MEX)*, 1993;8:9-13.
3. Haring HP, Rotzer HK, Reindl H, Berek K, Kampfl A, Pfausler B, Schmutzhard E. Time course of cerebral blood flow velocity in central nervous system infections. A transcranial Doppler sonography study. *Arch Neurol* 1993;50:98-101.
4. Berger JR. Tuberculous meningitis. Editorial review. *Current Opinion in Neurology* 1994;7:191-200.
5. Pfister HW, Borasio GD, Dirnagl U, Bauer M, Einhäupl KM. Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults. *Neurology* 1992;42:1497-1504.
6. Del Bruto. Cysticercosis and cerebrovascular disease: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:252-254.
7. Eller JJ, Bennett JE. Chronic meningitis. *Medicine* 1976;55:341-369.
8. Chang KH, Han MH, Roh JK, et al. Gd-DTPA- enhanced MR imaging of the brain in patients with meningitis: comparison with CT. *AJNR* 1990;11:69-76.
9. Dalal PM and Dalal KP. Cerebrovascular manifestations of infectious disease. In: J.P. Vinken and G.W. Bruyn (Eds), *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 55. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 411-441, 1989.
10. Dastur DK, Lalitha VS. The many facets of neuro-tuberculosis: an epythome of neuropathology. In: HM Zimerman (Ed.), *Progressin Neuropathology*, Vol 2, Grune and Stratton, New York, 1973.
11. Lehrer H. The angiographic triad of tuberculous meningitis: a radiographic and clinicopathologic correlation. *Radiology* 1966;87:829-835.
12. Rodríguez J, Del Bruto OH, Penagos P, Huébe J, Escobar A. Occlusion of the middle cerebral artery due to cysticercotic angiitis. *Stroke* 1989;20:1095-1099.
13. Rodríguez J, Palacios RE, Naidich TP. Infectious and parasitic supratentorial disorders. In: J.M. Taveras and J.T. Ferrucci (Eds), *Radiology: Diagnosis imaging intervention*. JB Lippincott, Philadelphia, 1988.
14. Montalvo C. Tuberculosis del Sistema Nervioso Central. Tesis de Posgrado, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, 1987.
15. Leiguarda R, Berthier M, Starstein S, Noguez M, Lylyk P. Ischemic infarction in 25 children with tuberculous meningitis. *Stroke* 1988;19:200-204.

16. Hsieh FY, Chia LG, Shen WC. Locations of cerebral infarctions in tuberculous meningitis. *Neuroradiology* 1992;34:197-199.
17. Bullock MRR, Welchman JM. Diagnosis and prognostic features of tuberculous meningitis on CT scanning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:1098-101.
18. Kumar A, Montanera W, Willinsky R, Terbrugge KG, Aggarwal S. MR features of tuberculous arachnoiditis. *J Comp Assist Tomogr* 1993;17:127-130.
19. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Kleinert R, Payer F, Lechner H. MRI in tuberculous meningoencephalitis: report of four cases and review of the neuroimaging literature. *J Neurol* 1991;238:340-344.
20. Mathew NT, Abraham J, Chandly J. Cerebral angiographic features in tuberculous meningitis. *Neurology* 1970;20:1015-1023.
21. Rojas A, Soto JL, Garza S, Martinez R, et al. Predictive value of digital subtraction angiography in patients with tuberculous meningitis. *Neuroradiology* 1996;38:20-24.
22. Villoria MF, de la Torre J, Fortea F, Muñoz L, Hernández T, Alarcón JJ. Intracranial tuberculosis in AIDS: CT and MRI findings. *Neuroradiology* 1992;34:11-14.
23. Sotelo J. Neurocysticercosis. In: Johnson R, and Kennedy P. (Eds), *Infections of the Nervous System*. Butterworths, London, 145-155, 1987.
24. Del Bruto OH, Sotelo J. Etiopatogenia de la Neurocisticercosis. *Rev Ecuat Neurol* 1993;2:22-32.
25. Alarcón F, Vanormeligen K, Moncayo J, Viñan I. Cerebral cysticercosis as a risk factor for stroke in young and middle-aged people. *Stroke* 1992;23:1563-1565.
26. Barinagarrementeria F, Del Bruto OH. Lacunar Syndrome due to Neurocysticercosis. *Arch Neurol* 1989;46:415-417.
27. Monteiro L, Almeida-Pinto, Leite I, Xavier J, Correia M. Cerebral cysticercus arteritis: five angiographic cases. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:125-133.
28. Escobar A, Nieto D. Parasitic diseases. Minckler J (ed): *Pathology of the Nervous System*, New York, McGraw-Hill International Book Co, 1972, col3, pp 2503-2521.
29. Sotelo J, Guerrero V, Rubio F. Neurocysticercosis: a new classification based on active and inactive forms. A study of 753 cases. *Arch Intern Med* 1985;145:442-445.
30. McCormick GF, Zee Ch, Heiden J. Cysticercosis cerebri. Review of 127 cases. *Arch Neurol* 1982;39:534-539.
31. Shandera WX, White AC, Chen JC, Diaz P, Armstrong R. Neurocysticercosis in Houston, Texas. A report of 112 cases. *Medicine* 1994;73:37-52.
32. Barinagarrementeria F. Causas no aterosclerosas de isquemia cerebral. *Arch Inst Nal Neurol Neurocir (MEX)* 1989;4:33.

33. Cantú C, Barinagarrementeri F. Cerebrovascular complications of neurocysticercosis: clinical and neuroimaging spectrum. *Arch Neurol* 1996;53:233-239.
34. Eng RHK, Bishburg E, Smith SS. Cryptococcal infection in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1986;81:19-23.
35. Hoepfich PD. Cryptococcal and other fungal infections of the central nervous system. In: Schlossberg D (ed): *Infections of the nervous system*. Springer-Verlag, New York, pp 220-233.
36. Kobayashi RM, Coel M, Niwayama G, Trauner G. Cerebral vasculitis in coccidioidal meningitis. *Ann Neurol* 1977;1:281-284.
37. Petty HW, Wiebers DO, Meissner I. Transcranial Doppler ultrasonography: clinical applications in cerebrovascular disease. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1350-1364.
38. Hennerici H, Rautenberg W, Sitzer G, Schwartz A. Transcranial Doppler ultrasound for the assessment of intracranial arterial flow velocity - Part I: Examination of technique and normal values. *Surg Neurol* 1987;27:439-448.
39. Saver JL, Feldmann E. Basic transcranial Doppler examination: Technique and anatomy. In: Babikian VL, Wechsler LR (Eds): *Transcranial Doppler Ultrasonography*. Mosby, St Louis Missouri, 11-38, 1993.
40. Cantú C, Yasaka M, Tsuchiya T, Yamaguchi T. Basilar artery flow velocity by transcranial Doppler ultrasonography. *Cerebrovasc Dis* 1992;2:372-377.
41. Ries F, Honish C, Lambert M, Schliep R. A transpulmonary contrast medium enhances the transcranial Doppler signal in humans. *Stroke* 1993;24:1903-1909.
42. Caplan LR, Brass LM, DeWitt LD, Gómez C. Transcranial Doppler ultrasound: present status. *Neurology* 1990;40:696-700.
43. Otis Sh, Ringelstein B. Principles and Applications of transcranial Doppler sonography. In: Bernstein EF (Ed): *Recent advances in Noninvasive Diagnostic Techniques in vascular disease*. The C.V. Mosby Co, St Louis Missouri, 59-79, 1990.
44. Babikian VL, Wechsler LR. *Transcranial Doppler Ultrasonography*. Mosby Co, St Louis Missouri, 1993.
45. Babikian V, Sloan MA, Tegeler CH, DeWitt LD, Fayad PB, Feldmann E, Gómez CR. Transcranial Doppler Validation Pilot Study. *J Neuroimag* 1993;3:242-249.
46. Daly LE, Geoffrey JB, McGivray J. *Interpretation and Uses of Medical Statistics*. Blackwell Scientific Publications, London, pp 35, 323-325, 1991.
47. Snedecor GW, Cochran WG. *Statistical Methods*. Iowa State University Press, Iowa, pp 242-243, 1989.

48. Calva JJ, Ponce de León S, Ponce de León S, Vargas F. II Para Aprender sobre una Prueba Diagnóstica. *Rev Invest Clin (Méx)* 1988;40:73-83 *Traducción del original publicado en *Canadian Medical Journal* 1981;124:703-710.
49. Moreno L. ¿Cómo se evalúa la eficacia de un procedimiento diagnóstico? En: Calva JJ (De). *Temas de Medicina Interna: Epidemiología Clínica*. 1994;2:313-321.
50. Merino E. ¿Cómo se mide la concordancia entre dos observadores? En: Calva JJ. *Temas de Medicina Interna: Epidemiología Clínica*. 1994;2:283-293.
51. Landis RJ, Kocj GG. The measurement of observed agreement for categorical data. *Biometrics*, 1977;33:159.
52. Maeda H. A validation study on the reproducibility of transcranial Doppler velocimetry. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:9-14.
53. Sorteberg W. Side-to-side differences and day-to-day variations of transcranial Doppler parameters in normal subjects. *J Ultrasound Med* 1990;9:403-409.
54. Kelley RE. Imaging of the Nervous System: Ultrasound and other modalities. En Tegeler Ch, Babikian V, Gómez C (Eds): *Neurosonology*. Mosby Co. St Louis, Missouri, pp 455-461, 1996.
55. Bode H, Harders A. Transient stenoses and occlusions of main cerebral arteries in children - Diagnosis and control of therapy by transcranial Doppler sonography. *Eur J Pediatr* 1989;148:406-411.
56. Goh D, Minns RA. Cerebral blood flow velocity in pyogenic meningitis. *Arch Dis Child* 1993;68:111-119.
57. Muller M, Merkelbach S, Huss GP, Schimrigk K. Clinical relevance and frequency of transient stenoses of the middle and anterior cerebral arteries in bacterial meningitis. *Stroke* 1995;26:1399-1403.
58. Gupta R, Mahapatra AK, Bhatia R. Serial transcranial Doppler study in meningitis. *Acta Neurochir* 1995;137:74-77.
59. Muller M, Merkelbach S, Huss GP, Schimrigk K. Transcranial Doppler sonography at the early stage of acute central nervous system infections in adults. *Ultrasound Med Biol* 1996;22:173-178.
60. Dion JE, Gates PC, Fox AJ, et al. Clinical events following neuroangiography: a prospective study. *Stroke* 1987;18:997-1004.
61. Earnest F, Forbes GM, Sandock BA, et al. Complications of cerebral angiography: prospective assessment of risk. *AJNR* 1983;4:1191-1197.
62. Ley-Pozo J, Ringelstein EB. Noninvasive detection of occlusive disease of the carotid siphon and middle cerebral artery. *Ann Neurol* 1990;28:640-647.

63. Ringelstein EB. Cerebrovascular diseases. En Tegeler Ch, Babikian V, Gómez C (Eds): Neurosonology. Mosby Co, St Louis, Missouri, pp 172-188, 1996.
64. Sloan MA. Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1989;39:1514-1518.
65. Sloan MA. Transcranial Doppler monitoring of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. En Tegeler Ch, Babikian V, Gómez C (Eds): Neurosonology. Mosby Co, St Louis, Missouri, pp 156-171, 1996.
66. Gibo H, Hongo K, Hokama M, Kobayashi Sh. Cranial vascular anatomy of the anterior circulation. En: Carter Kph, Spetzler RF (Eds). *Neurovascular Surgery*. McGraw-Hill, Inc., New York, pp 11-24, 1995
67. de Oliveira E, Tedeschi H, Rothern AL, Peace DA. Microsurgical anatomy of the posterior circulation: vertebral and basilar arteries. En: Carter Kph, Spetzler RF (Eds). *Neurovascular Surgery*. McGraw-Hill, Inc., New York, pp 25-34, 1995
68. Hassler W, Steinmetz H, Gawlowski J. Transcranial Doppler ultrasonography in raised intracranial pressure and in intracranial circulatory arrest. *J Neurosurg* 1988;68:745-751.
69. Klingelhofer J, Sander D, Holzgraefe M, et al. Cerebral vasospasm evaluated by transcranial Doppler ultrasonography at different intracranial pressures. *J Neurosurg* 1991;75:752-758.
70. Chan KH, Dearden NM, Miller JD. The significance of posttraumatic increase in cerebral blood flow velocity: a transcranial Doppler ultrasound study. *Neurosurgery* 1992;30:697-700.
71. Bragoni M, Feldmann E. Transcranial Doppler indices of intracranial hemodynamics. En Tegeler Ch, Babikian V, Gómez C (Eds): Neurosonology. Mosby Co, St Louis, Missouri, pp 129-139, 1996.
72. Giller CA, Hodges K, Batjer HH. Transcranial Doppler pulsatility in vasodilatation and stenosis. *J Neurosurg* 1990;72:901-906.
73. Chan KH, Dearden NM, Miller JD, Midgley S, Piper IR. Transcranial Doppler waveform differences in hyperemic and nonhyperemic patients after head injury. *Surg Neurol* 1992;38:433-436.
74. Williams MA, Razumovsky AY, Diringier M, Hanley DF. Transcranial Doppler ultrasonography in the intensive care unit. En: Babikian VL, Wechsler LR. *Transcranial Doppler Ultrasonography*. Mosby Co, St Louis Missouri, pp 175-189, 1993.

12. ANEXO: BASE DE DATOS

9.1 Datos Generales:

Caso No /_____/ Nombre _____

1. Expediente /_____/

2. Edad /_____/ años 3. Sexo /____/ 0 = Masculino
1 = Femenino

4. Etiología vasculitis /_____/

0 = Neurocisticercosis 3 = Linfoma Prnmano del SNC
1 = Tuberculosis 4 = Angeltis Prnmana del SNC
2 = Criptococosis / Coccidioidomocosis 5 = Otras

9.2 Antecedentes: 0 = No 1 = Sí

5. HTA /____/ 9. DM /____/

6. EVC previo /____/ 10. Coronanopatía /____/

7. Tabaquismo /____/ 11. Alcoholismo /____/

8. Hiperlipidemia /____/ 12. Cáncer /____/

9.3 Forma de presentación clínica:

13. Tiempo evolución ingreso /____/ 14. Síndrome Clínico Presentación /____/

0 = <3 semanas 0 = Hipertensión intracraneana
1 = 3 a 5 semanas 1 = Epilepsia
2 = > 5 semanas 2 = Focalización
4 = Afección Funciones Mentales

9.4 Manifestaciones Clínicas: 0 = No 1 = Sí

15. Cefalea /____/ 20. Sx de H.I.C. /____/

16. Sx meningeo /____/ 21. Epilepsia /____/

17. Sx Cerebeloso /____/ 22. Focalización /____/

18. Conciencia /____/ 24. Trastorno mental /____/

1 = Confusión 25. Atrofia óptica /____/
2 = Somnolencia 26. Af oculomotores /____/
3 = Estupor/Coma

19. Síndrome Neurovascular /____/

0 = No 2 = Infarto cerebral sintomático
1 = AIT 3 = Hemorragia intracerebral
4 = Infarto cerebral silencioso

9.9 Angiografía Cerebral

0 = Normal
1 = Estenosis
2 = Oclusión
3 = Irregularidad del vaso

54. Angio ACID /____/

60. Angio ACII /____/

55. Angio ACMD /____/

61. Angio ACMI /____/

56. Angio ACAD /____/

62. Angio ACAI /____/

57. Angio ACPD /____/

63. Angio ACPI /____/

58. Angio Basilar /____/

64. Angio otras arterias /____/

59. Otras Arterias (especificar) _____

9.10 Evolución Final

65. Evolución Final /____/

0 = Recuperación total
1 = Secuelas leves
2 = Secuelas severas, independiente
3 = Secuelas incapacitantes, dependiente
4 = Defunción

CASOS ILUSTRATIVOS

**CORRELACION DE HALLAZGOS POR DOPPLER
TRANSCRANEAL Y ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN**

CASO No. 1

NEUROCISTICERCOSIS SUBARACNOIDEA FOCAL

Paciente con quiste en la parte lateral basal derecha con infarto lacunar en capsula interna y adyacente a cuerno occipital del ventriculo lateral del lado derecho. La angiografía cerebral y el Doppler transcraneal son normales, indicando que la arteritis fue por afección de pequeños vasos perforantes.

CASO No. 2

NEUROCISTICERCOSIS SUBARACNOIDEA FOCAL

Figura 2A. Paciente con ataques isquémicos transitorios frecuentes, documentándose quiste en cisura de Silvio derecha. La angiografía cerebral mostró estenosis del tronco de la arteria cerebral media derecha y el Doppler transcraneal mostró elevación importante de velocidades de flujo sanguíneo con picos sistólicos superiores a 300 cm/seg. Se aprecia el seguimiento a 12 meses observándose disminución gradual de las velocidades de flujo sanguíneo, aunque persisten en niveles de estenosis indicando que hubo mejoría parcial y evolución a la cicatrización o fibrosis.

Figura 2B. Evolución del quiste por imagen de resonancia magnética. Se observa que a los 10 meses prácticamente ha desaparecido después de tratamiento antiparasitario asociado a inmunoterapia.

CASO No. 3

NEUROCISTICERCOSIS SUBARACNOIDEA DIFUSA

Figura 3A. Paciente con ataques isquémicos transitorios vertebrobasilares y con evidencia por IRM contrastada de aracnoiditis basal difusa, que se extiende a las cisuras de Silvio de predominio izquierdo. La angiografía cerebral muestra estenosis del tercio distal de la arteria basilar y de las porciones proximales de las arterias cerebrales posteriores. El Doppler transcraneal documenta elevación de velocidades con picos sistólicos superiores a 150 cm/seg en el sitio de la estenosis de la arteria basilar. El seguimiento a largo plazo muestra la reducción gradual hasta la normalización de las velocidades a los 6 meses.

Figura 3B. El seguimiento por IRM con gadolinio muestra la resolución de la aracnoiditis basal a los 7 meses aunque desarrolla hidrocefalia probablemente por fibrosis.

CASO No. 4

NEUROCISTICERCOSIS SUBARACNOIDEA FOCAL

Figura 4A y B. Paciente con quiste en la parte lateral izquierda de la cisterna supraquiasmática con infarto estradocapsular ipsilateral. El seguimiento por IRM-Gd muestra la resolución gradual con desaparición del quiste de la aracnoiditis focal en el lapso de 18 meses.

Figura 4C. La angiografía cerebral muestra oclusión de la arteria cerebral media izquierda y en el Doppler transcraneal es evidente la ausencia de señales Doppler en el sitio correspondiente a la arteria y con ligero incremento de velocidades de flujo sanguíneo en la arteria cerebral anterior como consecuencia de flujo colateral.

CASO No. 5

MENINGITIS TUBERCULOSA

Figura 5A. IRM contrastada en corte sagital que muestra el reforzamiento de las cisternas basales que es más importante entre el segundo y cuarto meses y con resolución casi total al mes 12 de evolución.

Figura 5B. Tomografía computada que revela importante reforzamiento de cisternas basales y de cisuras de Silvio. La angiografía cerebral con evidencia de estenosis significativa en carótida interna supradinoidea y arterias cerebrales anterior y media izquierdas. El Doppler transcraneal de la arteria cerebral media compatible con estenosis significativa con velocidades que alcanzan los 300 cm/seg y con disminución gradual hasta su normalización a los 7 meses de evolución.

CASO No. 6

MENINGITIS TUBERCULOSIS

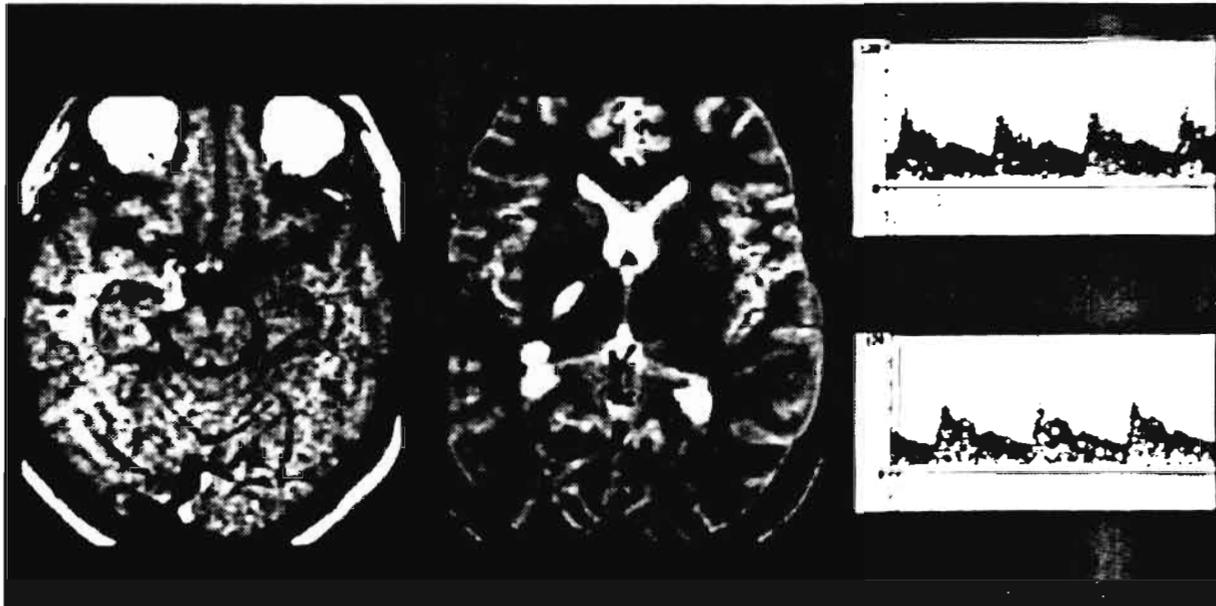
La tomografía computada muestra infartos bihemisféricos profundos como consecuencia de la vasculitis de arterias cerebrales medias, como se documenta mediante la elevación de velocidades de flujo sanguíneo cerebral en el estudio de Doppler transcraneal.

Caso 7

MENINGITIS TUBERCULOSA

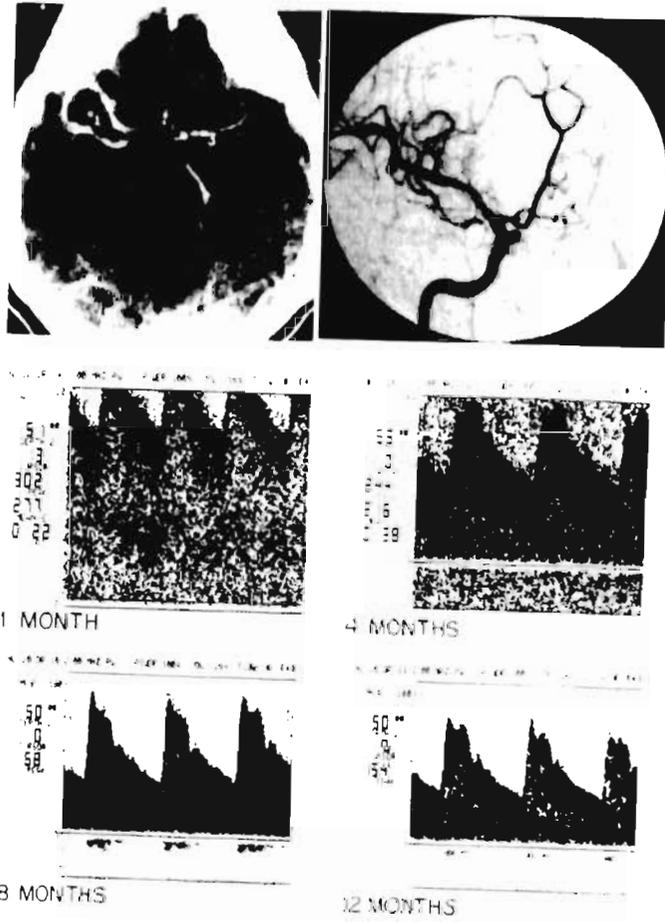
Figura 7A y B. La IRM muestra la aracnoiditis intensa en sistemas de la base y silviana. La angiografía revela estenosis significativa de carótida interna supraclinoidea, cerebral anterior y cerebral media derecha (Fig 7A) y en arteria basilar (Fig 7B). Los registros de las velocidades por Doppler transcraneal compatibles con la estenosis y su resolución en los siguientes 6 meses.

FIGURA 1. NEUROCYSTICERCOSIS SUBARACNOIDEA

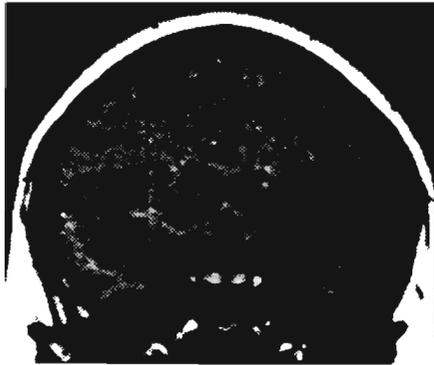


**ARACNOIDITIS FOCAL CON VASCULITIS DE PEQUEÑOS VASOS.
ANGIOGRAFIA Y DTC NORMALES**

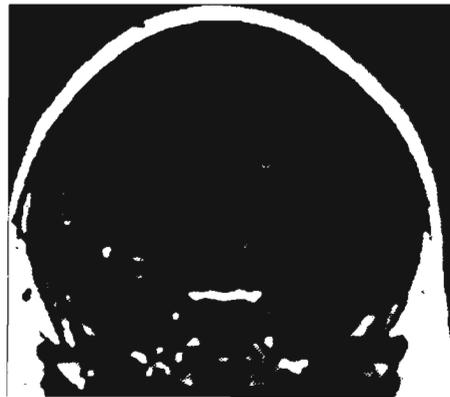
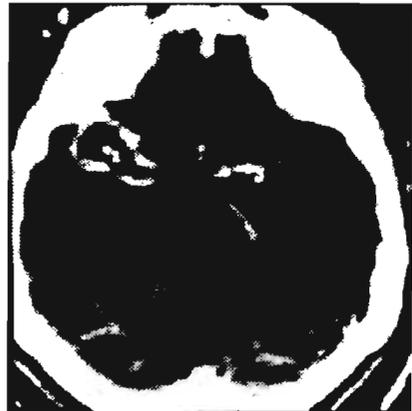
FIGURA 2A. NEUROCISTICERCOSIS SUBARACNOIDEA FOCAL



**FIGURA 2 B. NEUROCISTICERCOSIS
SUBARACNOIDEA**



1 MES



4 MESES



10 MESES

FIGURA 3A. NEUROCISTICERCOSIS SUBARACNOIDEA DIFUSA

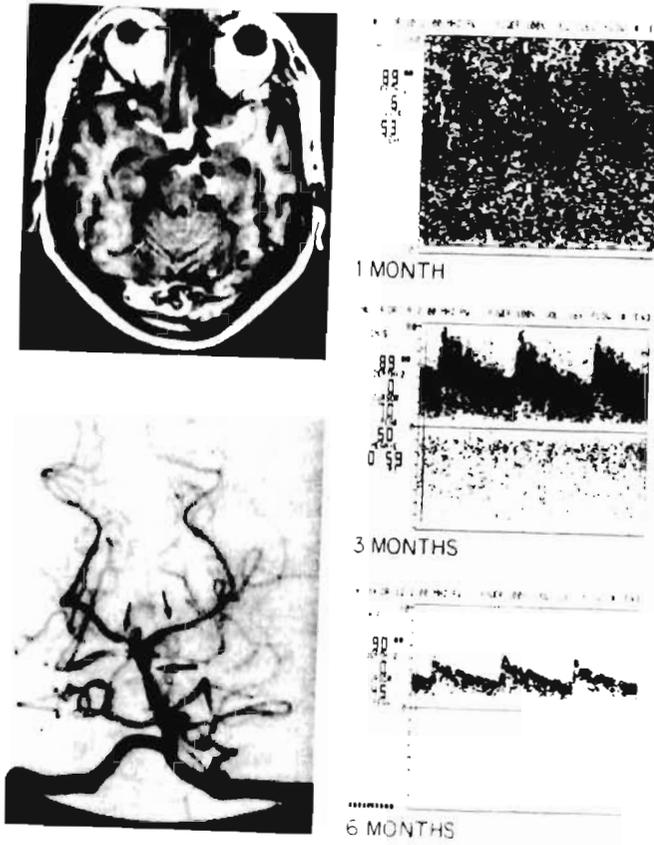
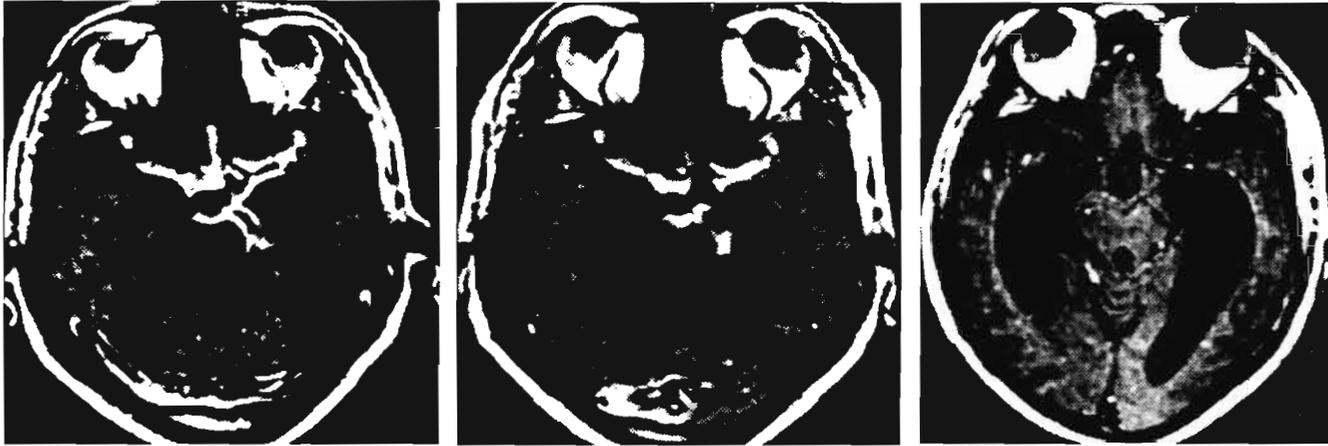


FIGURA 3 B. NEUROCYSTICERCOSIS SUBARACNOIDEA

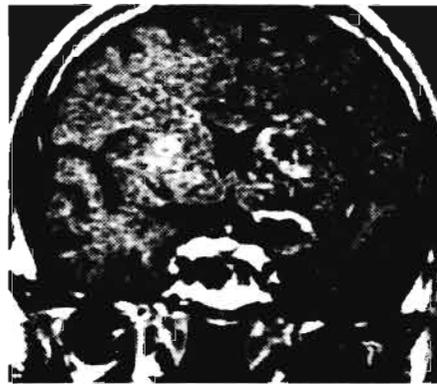


1 MESES

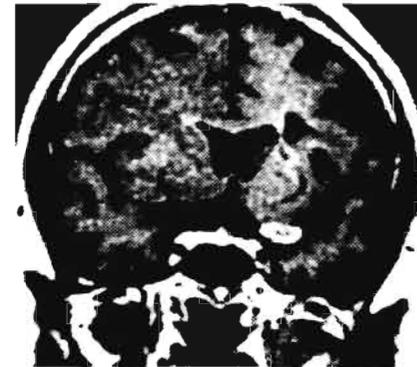
3 MESES

7 MESES

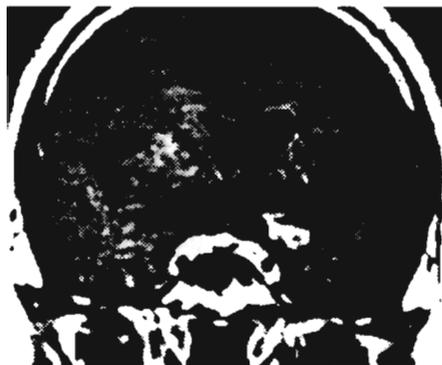
FIGURA 4A. NEUROCYSTICERCOSIS SUBARACNOIDEA



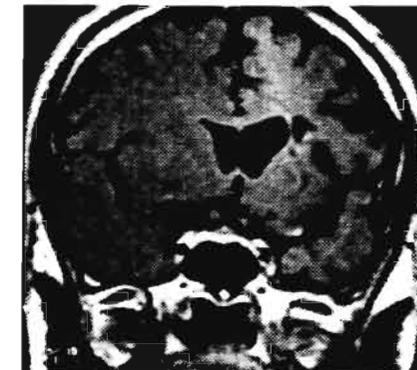
1 MES



6 MESES



12 MESES

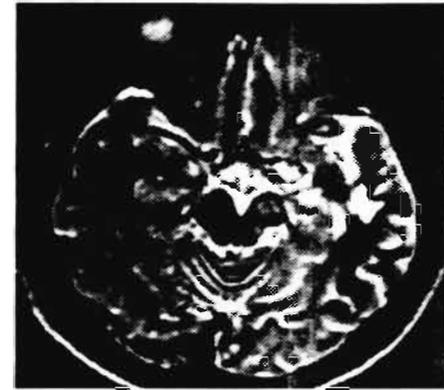


18 MESES

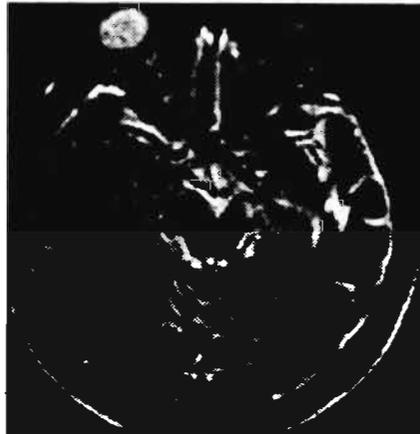
FIGURA 4B. NEUROCYSTICERCOSIS SUBARACNOIDEA



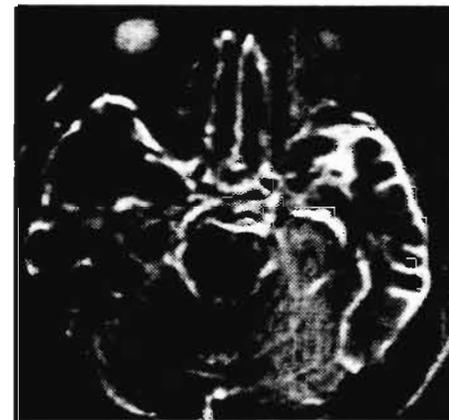
1 MES



6 MESES



12 MESES



18 MESES

FIGURA 4C. NEUROCYSTICERCOSIS SUBARACNOIDEA FOCAL

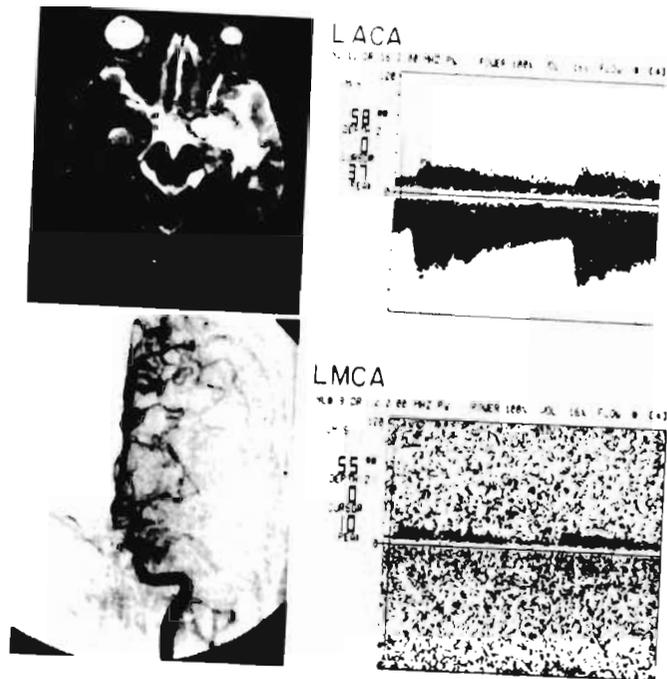
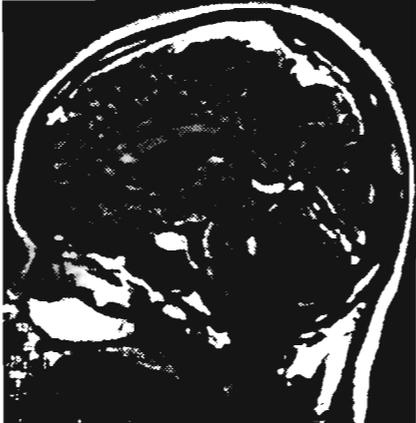
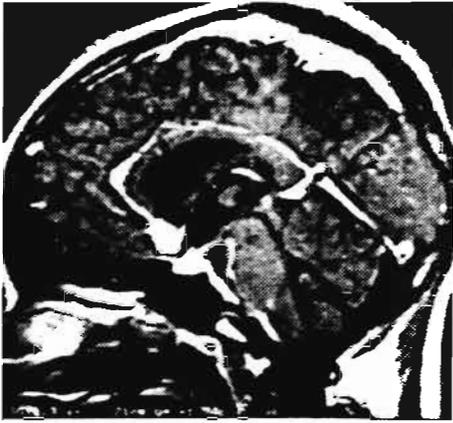


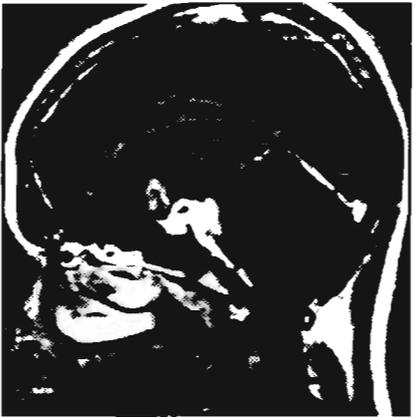
FIGURA 5 A. MENINGITIS TUBERCULOSA



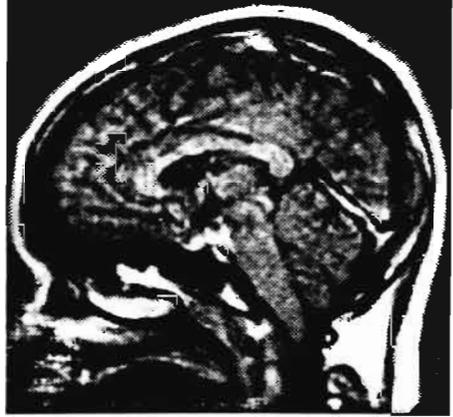
1 MES



2 MESES



4 MESES



12 MESES

FIGURA 5B. MENINGITIS TUBERCULOSA

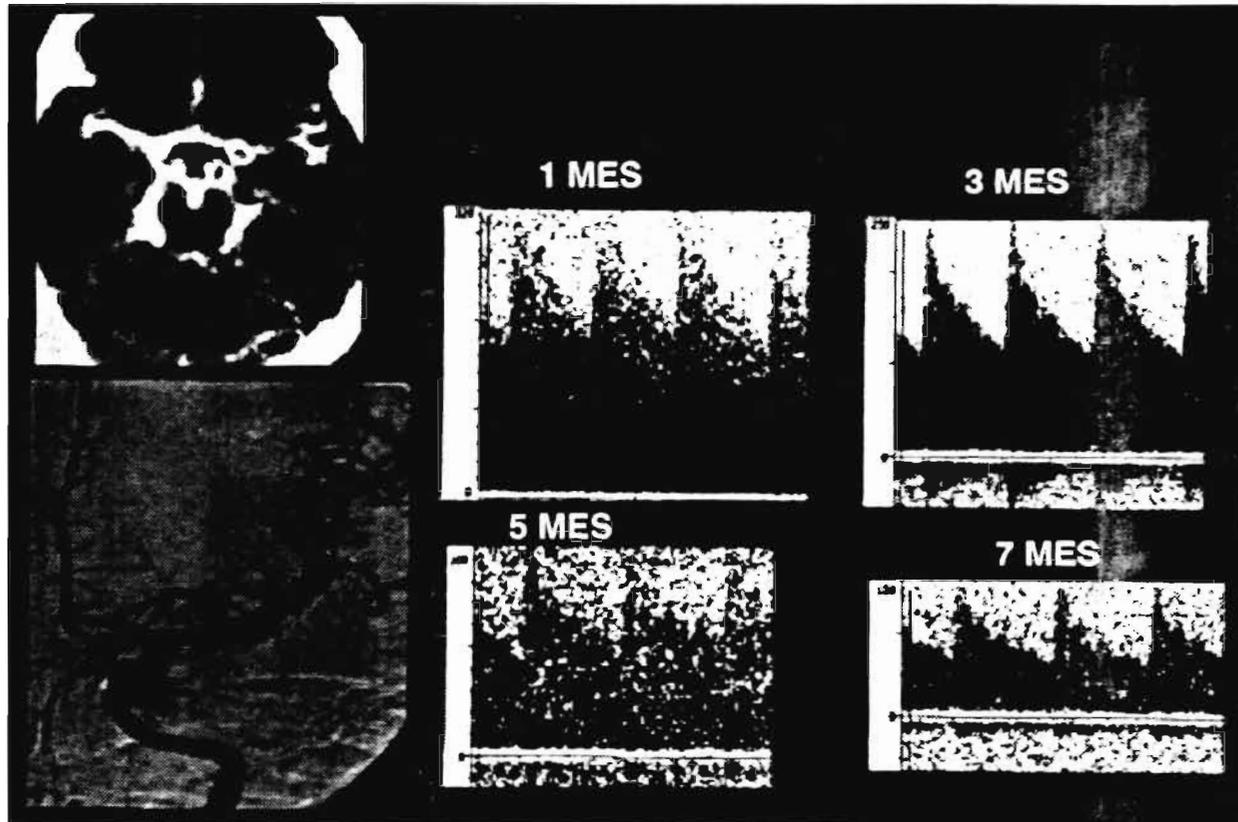
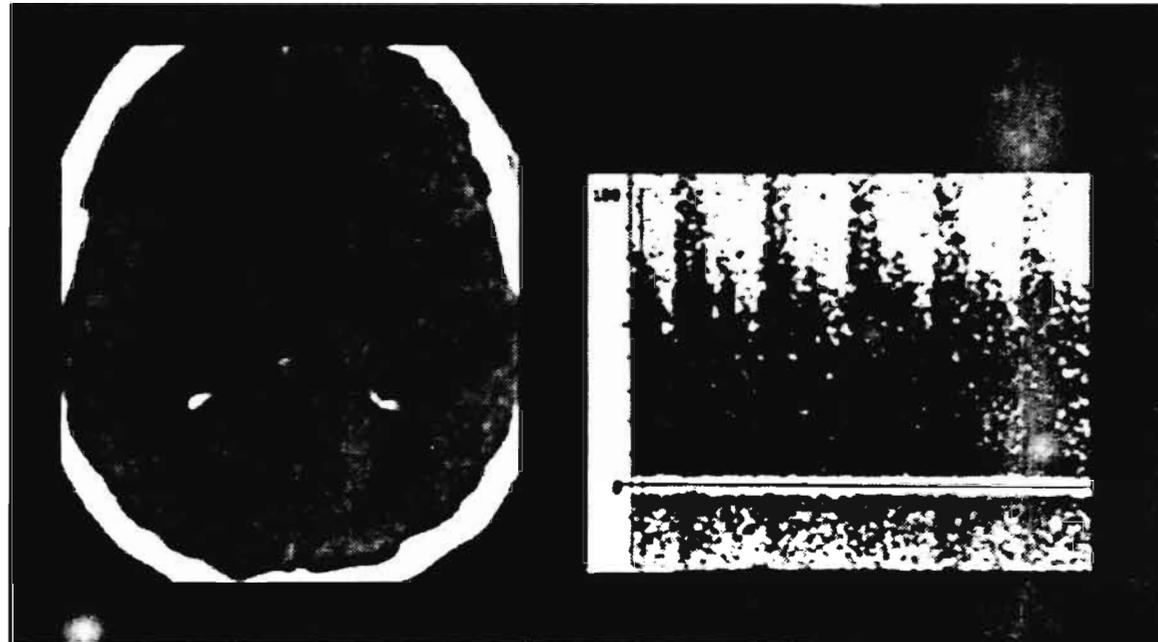


FIGURA 6. MENINGITIS TUBERCULOSA



**MENINGITIS TUBERCULOSA
TOMOGRAFIA COMPUTADA INFARTOS MULTIPLES BILATERALES
DOPPLER TRANSCRANEAL ACM CON VELOCIDADES ELEVADAS**

FIGURA 7A. MENINGITIS TUBERCULOSA

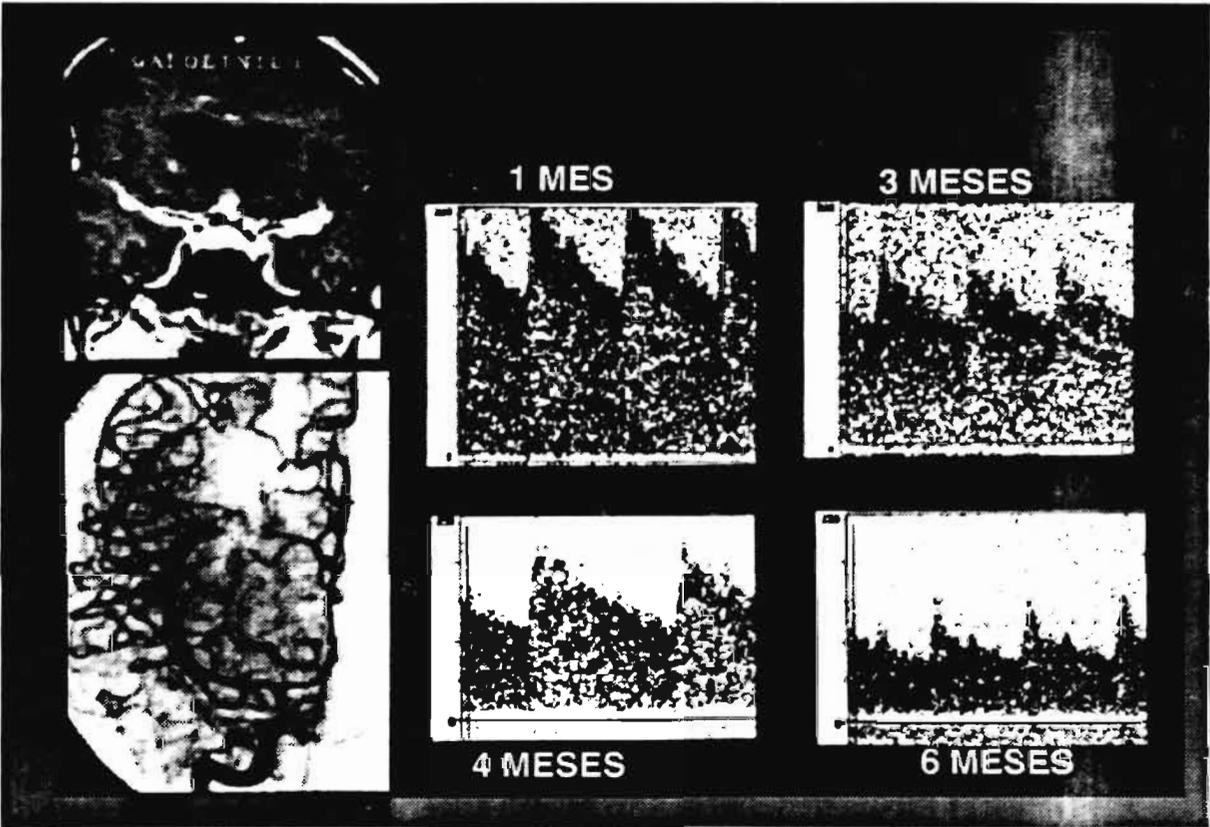
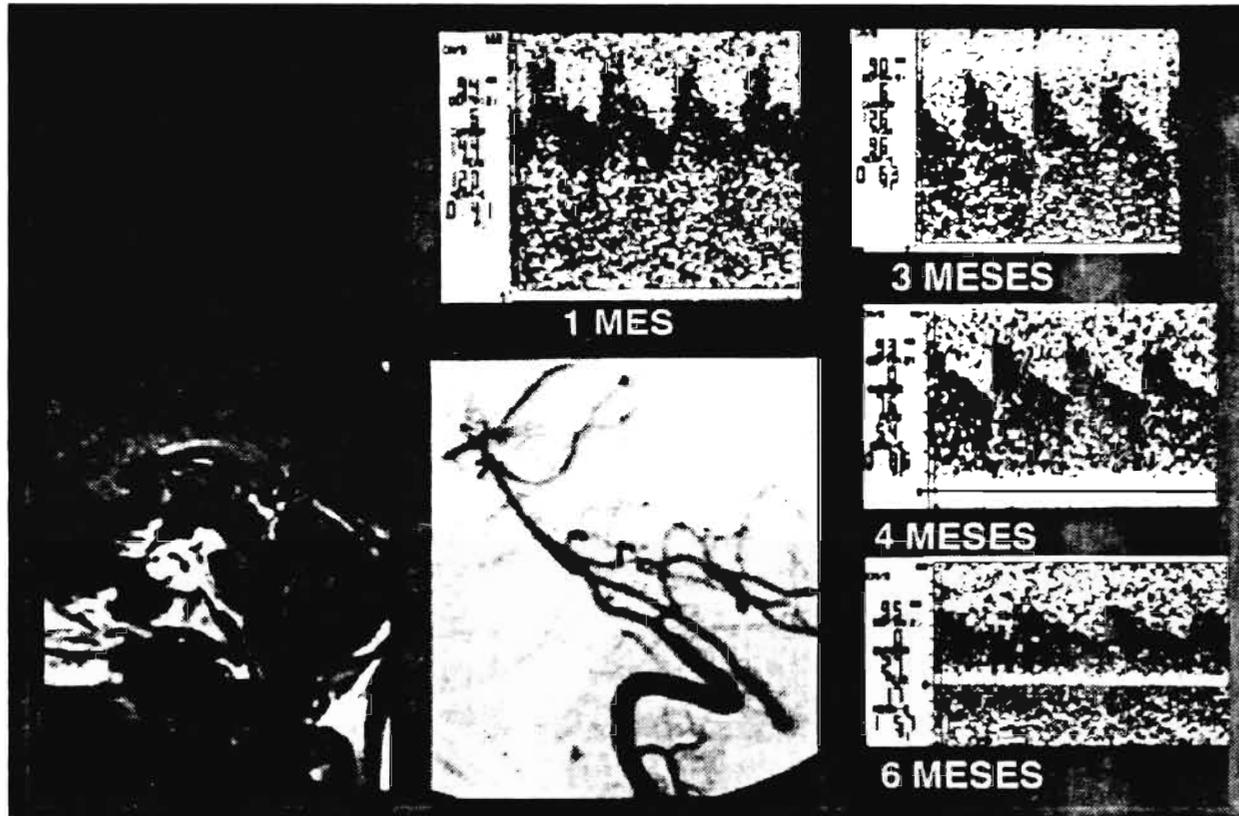
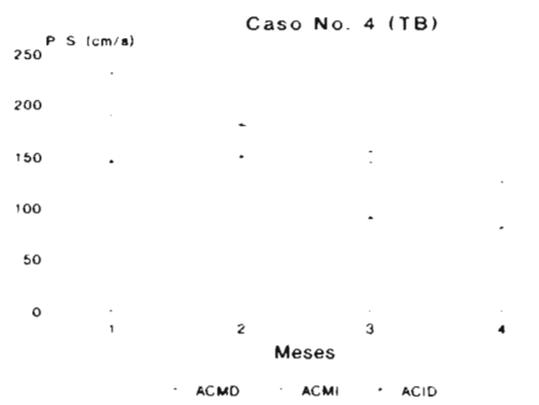
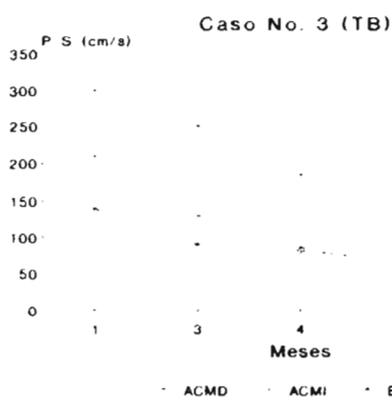
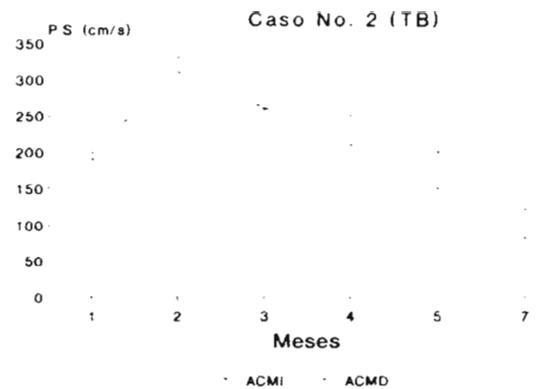
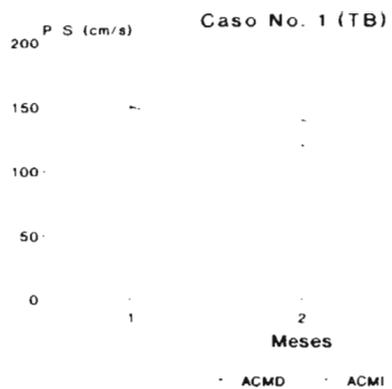


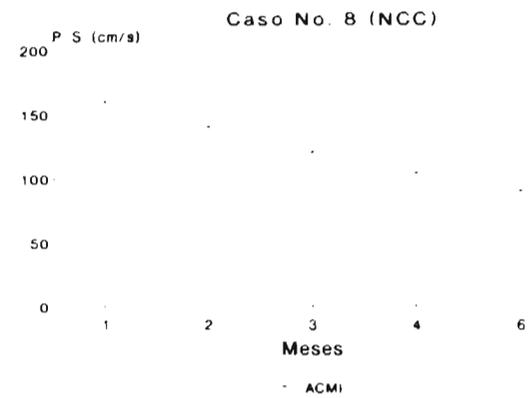
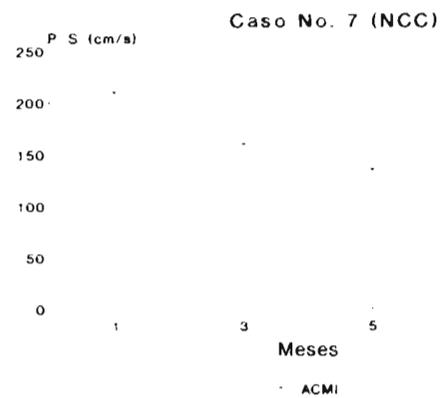
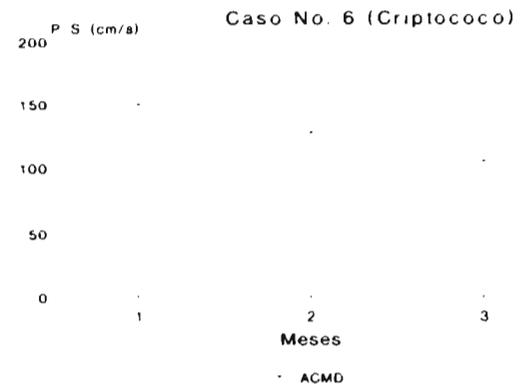
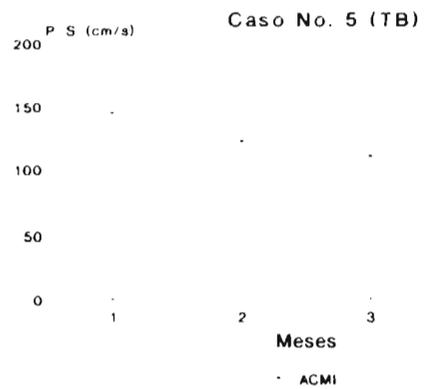
FIGURA 7B. MENINGITIS TUBERCULOSA



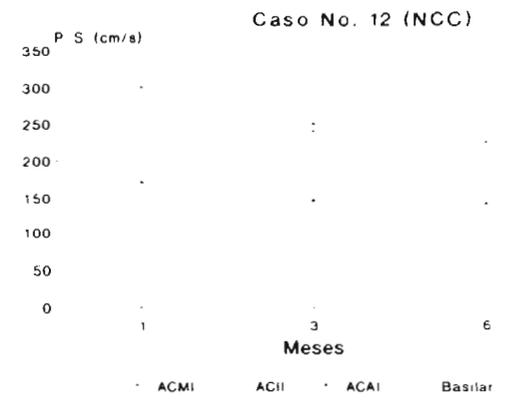
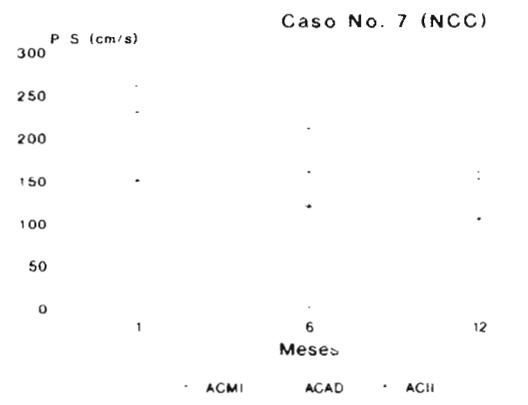
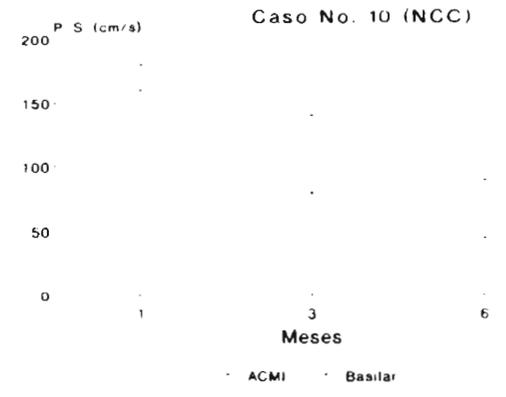
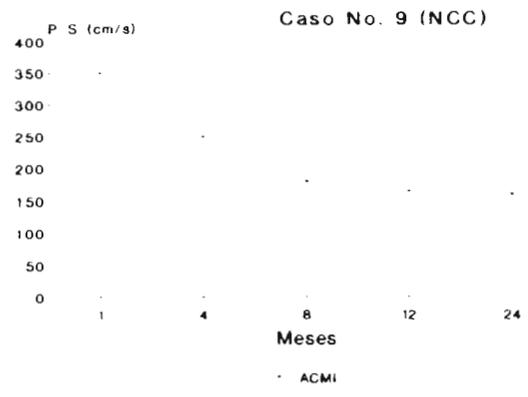
**ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO
MEDIANTE DOPPLER TRANSCRANEAL EN
PACIENTES MENIGNITIS CRONICA**



Seguimiento de vasculitis cerebral mediante DTC



Seguimiento de vasculitis cerebral mediante DTC



Seguimiento de vasculitis cerebral mediante DTC