

11233

21

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
"MANUEL VELASCO SUÁREZ"

"Flujo Sanguíneo Cerebral medido por SPECT en pacientes
con Esclerosis Múltiple Definida asociado a Deterioro
Cognoscitivo"

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
NEURÓLOGA

PRESENTA

DRA. IRIS ENRIQUETA MARTÍNEZ JUÁREZ

TUTORES

DR. JOSÉ SANTOS ZAMBRANO
DRA. TERESA CORONA VÁZQUEZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.


DRA. TERESA CORONA VÁZQUEZ
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

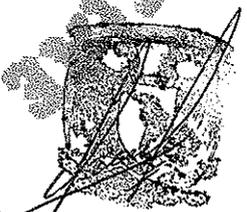

DR. FERNANDO ZERMENO POHLS
DIRECCIÓN DE NEUROLOGÍA


DR. JOSÉ SANTOS ZAMBRANO
TUTOR

MEXICO



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA


SUBCOMITÉ DE ESPECIALIZACIÓN
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

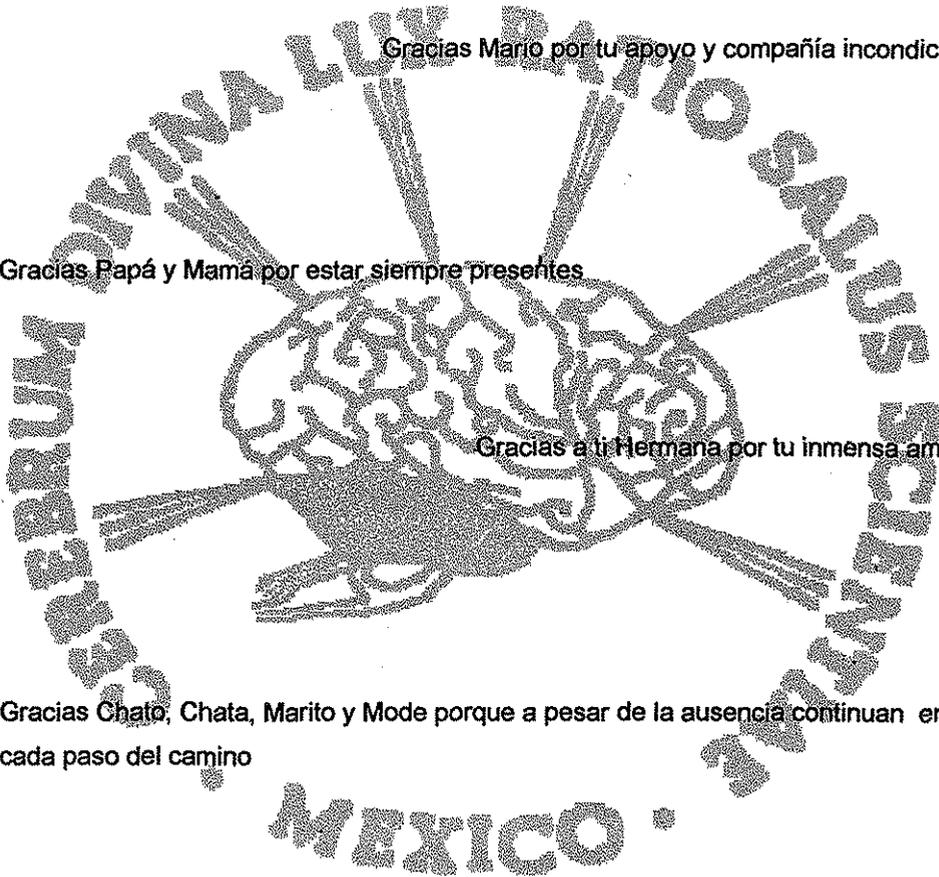
Señor, gracias por la experiencia de la vida, por las sonrisas y por poder compartirlo todo con los demás

Gracias Mario por tu apoyo y compañía incondicional

Gracias Papá y Mamá por estar siempre presentes

Gracias a ti Hermana por tu inmensa amistad

Gracias Chato, Chata, Marito y Mode porque a pesar de la ausencia continúan en cada paso del camino



INDICE

I. Introducción	1
I.1 Generalidades	
I.2 Epidemiología	
I.3 Cuadro Clínico	
I.4 Diagnóstico	
I.5 Diagnóstico Paraclínico	
I.6 Diagnóstico por Neuroimagen	
I.7 Fisiopatología	
I.8 Tratamiento	
II. Escalas Funcionales	10
III. EM y Déficit cognitivo	10
IV. Justificación	12
V. Objetivos	14
VI. Hipótesis	14
VII. Material y Métodos	15
VII.1 Tamaño de la muestra	
VII. 2 Pacientes	
VII. 3 Valoración Neuropsicológica	
VII. 4 Imagen de Resonancia Magnética	
VII.5 SPECT cerebral	
VIII. Resultados	19
IX. Discusión	20
X. Conclusiones	22
XI. Propuestas	22
XII. Consideraciones Éticas	22
XIII. Bibliografía	23
XIV. Tablas	27
XV. Anexos	37

I. INTRODUCCIÓN

I.1 GENERALIDADES

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que afecta aproximadamente a 400.000 personas por año en Estados Unidos; en México no hay estudios que demuestren una prevalencia definida. La EM se encuentra dentro del grupo de las enfermedades del sistema nervioso central que suele comenzar a finales de la adolescencia e inicios de la edad adulta que se manifiesta por ataques delimitados y recurrentes de la médula espinal, tallo cerebral, cerebelo, nervio óptico y disfunción cerebral, ocasionados por focos de destrucción de las fibras de mielina. Los ataques habitualmente comienzan en forma subaguda, pero pueden ser agudos y a menudo les siguen remisión de los síntomas y signos e incluso restablecimiento.

En países industrializados su prevalencia oscila entre 30 y 80 sujetos afectados por 100,000. En países ecuatoriales la frecuencia es mucho menor (menos de un caso por 100,000 habitantes). La incidencia familiar es pequeña pero varias veces mayor que la esperada por el azar.

I.2 EPIDEMIOLOGÍA

Se han identificado diversos factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad los cuales involucran aspectos genéticos y ambientales.

Existe un gradiente de norte a sur en la prevalencia de la enfermedad, influyendo además la latitud, especialmente durante los primeros 15 años de vida, esto último se ha evidenciado por estudios de migración.

Algunos estudios prospectivos han sugerido la importancia de infecciones virales como desencadenantes de la enfermedad, incluso existe un modelo animal de encefalitis



alérgica ambiental, que reproduce una enfermedad desmielinizante similar a la EM.

Desde el punto de vista genético el riesgo de presentar la EM al tener un familiar de primer grado con la enfermedad incrementa en 30 a 50 veces en relación con la población general; además se describe una concordancia de hasta en 30% en gemelos monocigóticos.

I. 3 CUADRO CLÍNICO

La EM tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas que involucran al sistema nervioso central que se pueden dividir en :

- Manifestaciones motoras:
 - Debilidad
 - Espasticidad
 - Ataxia
- Síntomas Somatosensoriales
 - Sensibilidad primaria
 - Sensibilidad cortical
 - Síntomas Visuales
 - Neuritis óptica y/o retrobulbar
- Alteraciones bulbares y pseudobulbares
- Manifestaciones cognoscitivas y psiquiátricas
- Disfunción vesical, intestinal y sexual
- Fatiga

Dentro de las manifestaciones cognoscitivas y psiquiátricas que son los aspectos valorados en este trabajo, se dice que incluyen hasta el 50 al 70% de los pacientes, que no tienen relación con el tipo de EM ni con el tiempo de evolución de la enfermedad; aunque tiende a ser más severa en estadios avanzados de la enfermedad.

Estas manifestaciones generalmente producen un importante impacto en la calidad de vida y actividades de la vida diaria de los pacientes con EM.

Las alteraciones cognitivas más importantes y que generalmente implican funciones subcorticales (esto en relación a la localización de las zonas de desmielinización en el SNC), incluyen cambios en la atención, velocidad en el procesamiento de la información, memoria a corto plazo, habilidad visuoespacial y funciones ejecutivas; mientras que la apraxia, negligencia y otras funciones corticales se ven afectadas de manera poco frecuente.

La EM tiene diferentes cursos clínicos por lo que pueden considerarse 4 variedades de la enfermedad ⁽¹⁾:

1. Tipo Brote-Remisión
2. Primaria Progresiva
3. Secundaria Progresiva
4. Recurrente Progresiva

El tipo Brote-Remisión se caracteriza por agudización de los síntomas con recuperación completa o dejando un déficit residual, existen periodos asintomáticos entre los brotes y ésta es la forma más común de presentación de la enfermedad. Para definir un brote se requiere la presencia de síntomas nuevos en un periodo mínimo de 24 horas y que no se asocien a fiebre o elevación de la temperatura corporal. Hasta el 50% de los pacientes con Brote-Remisión desarrollaran la forma Secundaria Progresiva, en donde la enfermedad lleva un curso creciente con periodos incompletos de recuperación.

La variante Primaria Progresiva se caracteriza por una progresión de la enfermedad desde su inicio, con un avance linear que produce deterioro gradual del paciente sin recuperación completa de los síntomas, mientras que en la forma Recurrente

Progresiva además del avance de los síntomas existen exacerbaciones evidentes tipo brote. ^(2,3)

Además existe otra división clínica que considera a la EM como “benigna o maligna”, en la primera los pacientes se mantienen completamente funcionales a pesar de 15 años de evolución de la enfermedad, mientras que en la forma maligna el curso es rápidamente progresivo llevando a una discapacidad importante al paciente con afección en múltiples sistemas neurológicos, produciendo la muerte de manera temprana; afortunadamente ésta es una forma poco frecuente de la EM.

La escala de EDSS o Kurtzke modificada permite definir la funcionalidad en los pacientes en rangos que van desde el 0 al 10 y que incluyen diversos sistemas neuronales evaluando el grado de afección a los mismos y la capacidad del paciente para realizar actividades de la vida diaria.

Se han descrito factores pronósticos en la enfermedad como el inicio de los síntomas, el curso, género, frecuencia de brotes; además se ha demostrado por RM (Resonancia Magnética) de que a mayor número de lesiones demostradas en el momento del diagnóstico se tendrá un peor pronóstico de la enfermedad.

Estudios sobre la progresión de la enfermedad mencionan que alrededor del 50% de los pacientes requerirán ayuda para deambular a los 15 años de evolución de la EM, sin embargo ésta no es una enfermedad letal y el promedio de sobrevida va de los 35 a 40 años al momento del diagnóstico. El inicio temprano de terapia modificadora de la enfermedad o inmunomoduladores modifica el curso de la EM, por su acción sobre el daño axonal y las lesiones inflamatorias agudas. ⁽⁴⁾

I.4 DIAGNÓSTICO

Han sido propuestos diversos criterios diagnósticos para la EM, inicialmente los criterios de Shumacher que incluían aspectos clínicos de la enfermedad como inicio entre los 10 y 50 años, lesiones del SNC en sustancia blanca, alteraciones al examen físico y presencia de brote con duración mínima de 24 horas y hasta un mes o bien curso progresivo por 6 meses excluyendo otras causas de los síntomas.

Posteriormente se establecieron los criterios de Poser o del Washington Committee en donde se divide a la enfermedad como clínicamente definida, definida por laboratorio, clínicamente probable y probable por laboratorio.

Recientemente se han descrito los criterios de McDonald et.al. de la enfermedad en donde se basa en número de ataques, lesiones objetivas y auxiliares diagnósticos estableciendo el diagnóstico definido o no de la EM.

I. 5 DIAGNÓSTICO PARACLÍNICO

Esto incluye los estudios de punción lumbar y electrofisiología.

Los hallazgos en punción lumbar en los pacientes con EM pueden incluir moderada hiperproteíorraquia con pleocitosis mononuclear y evidencia de aumento de la producción intratecal de anticuerpos como índices más sensibles de la EM que son: aumento del índice de IgG, presencia de bandas oligoclonales, aumento de cadenas ligeras kappa y de proteína básica de mielina; sin embargo hasta en el 80% de los casos el líquido cerebroespinal es normal.

Los estudios electrofisiológicos consisten en los potenciales multimodales. Los potenciales evocados aumentan el índice de precisión en el diagnóstico especialmente cuando se utilizan en conjunto con los estudios de imagen y de laboratorio.

I.6 DIAGNÓSTICO POR NEUROIMAGEN

La resonancia magnética muestra alteraciones en 85 a 97% de los casos de EM definida y en 60 a 85% de los casos de EM probable, con una sensibilidad estimada de 80 al 90%.

Los cambios que sugieren la presencia de EM son de acuerdo a Paty, et.al.

1. Presencia de 4 o más lesiones en sustancia blanca, con diámetro mínimo de 3mm
2. 3 o más lesiones en sustancia blanca, 1 periventricular
3. Lesiones mayores de 6mm de diámetro
4. Lesiones ovoides perpendiculares a los ventrículos
5. Lesiones en el cuerpo caloso
6. Lesiones en tallo cerebral
7. Reforzamiento anular de la lesión a la administración de medio de contraste en imágenes de T1

También han sido descritos otros criterios que abarcan la diseminación en tiempo y en espacio.

Se menciona que la RM puede demostrar atrofia cerebral, indicando que el volumen del parénquima cerebral disminuye aproximadamente 1% cada año en pacientes con EM. ⁽²⁾ En los estudios de RM se correlacionan el déficit cognitivo con el tamaño ventricular, atrofia del cuerpo caloso y número de lesiones. ⁽⁵⁾

Las lesiones alrededor del cuerpo caloso se evidencian mejor en estudios de RM en densidad de protones. Las proyecciones utilizadas en RM son tanto en el plano axial donde se aprecian lesiones de la corona radiada, las sagitales que permiten visualizar lesiones periventriculares y supracallosas y las coronales que permiten documentar la distribución hemisférica de las lesiones. ⁽⁶⁾

Al practicar la RM contrastada y encontrar reforzamiento de las lesiones esto implica inflamación aguda o actividad de la enfermedad, en algunas ocasiones incluso se

aplica triple dosis de gadolinio para evidenciar lesiones activas de forma más clara. Se han realizado estudios de RM en donde el número de lesiones al momento del diagnóstico puede ser pronóstico en cuanto a la enfermedad.

En estudios histopatológicos generalmente el estudio de RM subestima el número de lesiones, por lo que su especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de la enfermedad no es del 100%; lo que condiciona una disociación entre los hallazgos clínico-radiológicos.

Los estudios de RM también han permitido en estudio valorar la actividad de la enfermedad y correlacionarla con el uso de terapia modificadora como los interferones.

En la actualidad el uso de nuevas técnicas como el FLAIR (fluid attenuated inversión recovery) o STIR (short time inversión recovery) han permitido mejorar las técnicas diagnósticas.

Estudios de espectroscopia protónica por resonancia magnética pueden caracterizar la patología de las lesiones en EM, mostrando un contenido reducido de N-acetil-aspartato/creatina lo que sugiere la presencia de lesión axonal, mientras que las lesiones agudas pueden presentar picos elevados de colina relacionados con inflamación crónica y un incremento en el recambio de mielina. ^(7,8)

I. 7 FISIOPATOLOGÍA

La base de la EM es considerarla como una enfermedad autoinmune, aunque en realidad no se conoce la secuencia de eventos que la inician; sin embargo, la base de la enfermedad es la formación de la placa desmielinizante que consiste en una zona de hipocelularidad con pérdida de mielina, relativa preservación de axones y formación

de gliosis por astrocitos. Las lesiones o la formación de la placa tiene predilección por regiones como nervios ópticos, sustancia blanca periventricular, tallo cerebral, cerebelo, médula espinal y generalmente de tipo perivascular. Generalmente las lesiones son ovaladas o redondas pero pueden tener extensiones alrededor de los vasos de pequeño y mediano calibre denominadas “dedos de Dawson”.⁽¹⁾

En las fases de actividad o brotes de la enfermedad se identifican productos de degradación de mielina dentro de los macrófagos lo que indica que existe una placa aguda; la formación de células T reactivas y anticuerpos anti-mielina circulantes en el SNC producen ruptura de la barrera hematoencefálica, lo que estimula la autoinmunidad generando la destrucción de la mielina y con esto la incapacidad para la transmisión de potenciales de acción, debido a que los axones quedan expuestos estos pueden posteriormente ser susceptibles también a daño por mediadores de la inflamación; sin embargo existen mecanismos de remielinización tanto espontáneos como por proliferación, migración, diferenciación y reclutamiento de oligodendrocitos y anticuerpos mediadores de remielinización.^(9,10)

Histopatológicamente se han demostrado estos cambios a nivel del SNC tanto para el daño mielínico como para el axonal que pueden incluso llevar o no pérdida de oligodendrocitos.⁽¹¹⁾

Además otros factores pueden influir en la destrucción de la mielina como activación de proteínas del complemento, citocinas proinflamatorias producidas por macrófagos, enzimas proteolíticas y lipolíticas.

Se ha visto que el daño axonal puede ocurrir no sólo en etapas tardías de la enfermedad sino también después de episodios tempranos en la evolución o bien en etapas agudas de desmielinización, su fisiopatología no es del todo clara.⁽⁷⁾

Incluso se ha descrito un daño secundario al axón después de que éste ha quedado expuesto tras la destrucción de la mielina produciéndose un fenómeno de tipo

degenerativo y progresivo que puede explicar las formas secundaria y progresiva de la enfermedad. ⁽¹²⁾

Muchas enfermedades degenerativas del SNC tienen mecanismos de lesión como la EM entre ellos apoptosis, estrés oxidativo, proteolisis; en la EM se cree que la progresión es independiente de la inflamación y que depende de factores intrínsecos al sustrato patológico que produjo la desmielinización y el daño axonal y quizás encontrando este sustrato se descubran nuevas terapéuticas para el manejo de la enfermedad.

1.8 TRATAMIENTO

El manejo de la EM es multidisciplinario y no implica sólo el control de la enfermedad sino también de las secuelas y los estados comórbidos en ella.

Los brotes de la enfermedad se manejan con esteroides parenterales del tipo de la metilprednisolona.

Como terapia inmunomoduladora de la enfermedad, en la forma primaria progresiva se utilizan tanto los interferones y el acetato de glatiramer así como los inmunosupresores. ⁽¹³⁾

Finalmente los estados asociados como depresión, espasticidad, incontinencia, etc... ameritan tratamiento sintomático.

II. ESCALAS FUNCIONALES

Las escalas de valoración neurológica son un índice de la magnitud del déficit neurológico y tienen gran utilidad para monitorizar la recuperación o compensación del déficit con un determinado tratamiento. Mientras que las escalas de valoración funcional informan de la capacidad de relación del paciente con el medio en el que se desenvuelve y permiten establecer un pronóstico vital y funcional.

Para los pacientes con EM se han diseñado escalas específicas, que miden la repercusión personal y social de la enfermedad. El presente estudio categoriza a los pacientes de acuerdo a la escala de Kurtzke modificada o de EDSS, que se utiliza en la mayoría de las ensayos clínicos sobre la enfermedad. ⁽¹⁴⁾

III. EM Y DÉFICIT COGNITIVO

Existen reportes que correlacionan la extensión de las lesiones por IRM con alteraciones en pruebas neuropsicológicas, la atrofia del cuerpo caloso especialmente en la región anterior se ha correlacionado con aspectos de demencia en EM. ^(4,15)

Se han descrito alteraciones en memoria visual, funciones ejecutivas y denominación en pacientes con EM, incluso se ha encontrado incremento en el número de lesiones en los lóbulos frontal y parietal encargados de dichas funciones por lo que se propone que dichas lesiones se pueden correlacionar con las alteraciones cognitivas en pacientes con EM. ⁽¹⁶⁾

Las lesiones periventriculares se asocian a pobre formación de conceptos, defectos en el razonamiento y memoria verbal. ^(17,18)

La atrofia puede evidenciarse al medir el diámetro del tercer ventrículo que se ha mencionado como indicador de disfunción intelectual y de memoria y como se mencionó la atrofia del cuerpo caloso se asocia con disfunción interhemisférica y demencia. ⁽¹⁹⁾ Otros marcadores de atrofia son el área total de lesiones y el índice



II. ESCALAS FUNCIONALES

Las escalas de valoración neurológica son un índice de la magnitud del déficit neurológico y tienen gran utilidad para monitorizar la recuperación o compensación del déficit con un determinado tratamiento. Mientras que las escalas de valoración funcional informan de la capacidad de relación del paciente con el medio en el que se desenvuelve y permiten establecer un pronóstico vital y funcional.

Para los pacientes con EM se han diseñado escalas específicas, que miden la repercusión personal y social de la enfermedad. El presente estudio categoriza a los pacientes de acuerdo a la escala de Kurtzke modificada o de EDSS, que se utiliza en la mayoría de las ensayos clínicos sobre la enfermedad. ⁽¹⁴⁾

III. EM Y DÉFICIT COGNITIVO

Existen reportes que correlacionan la extensión de las lesiones por IRM con alteraciones en pruebas neuropsicológicas, la atrofia del cuerpo caloso especialmente en la región anterior se ha correlacionado con aspectos de demencia en EM. ^(4,15)

Se han descrito alteraciones en memoria visual, funciones ejecutivas y denominación en pacientes con EM, incluso se ha encontrado incremento en el número de lesiones en los lóbulos frontal y parietal encargados de dichas funciones por lo que se propone que dichas lesiones se pueden correlacionar con las alteraciones cognitivas en pacientes con EM. ⁽¹⁶⁾

Las lesiones periventriculares se asocian a pobre formación de conceptos, defectos en el razonamiento y memoria verbal. ^(17,18)

La atrofia puede evidenciarse al medir el diámetro del tercer ventrículo que se ha mencionado como indicador de disfunción intelectual y de memoria y como se mencionó la atrofia del cuerpo caloso se asocia con disfunción interhemisférica y demencia. ⁽¹⁹⁾ Otros marcadores de atrofia son el área total de lesiones y el índice



entre ventrículos y área cerebral en cortes axiales, incluso la atrofia espinal y cerebelosa se han documentado como causa de déficit cognitivo en EM. ^(20,21)

Un estudio por Zidadinov R. et.al. encontró una relación entre déficit cognitivo el cual ocurre incluso en estadios iniciales de la enfermedad y su progresión con el tiempo, todo asociado a atrofia cerebral medida por RM; sin encontrar relación con número de brotes, grado de incapacidad funcional o duración de la enfermedad. ⁽²²⁾ Estas alteraciones las ha atribuido al daño axonal que puede presentarse incluso desde etapas tempranas de la EM, proponiendo tratamiento oportuno una vez establecido el diagnóstico con el fin de evitar progresión de la atrofia cerebral.

Dentro de las alteraciones descritas en EM cabe mencionar los problemas de atención y concentración principalmente en etapas iniciales de la enfermedad.

Por otra parte, en funciones como mantener información, así como para procesarla por periodos breves de tiempo puede verse alterado y esto se refleja en cambios a nivel de la corteza prefrontal dorsolateral. ⁽¹⁸⁾

Se ha encontrado también compromiso en el procesamiento de información especialmente en aquellas tareas que requieren de mayor nivel de atención, contrariamente a las actividades automatizadas que demandan una menor concentración. ⁽²³⁾

De las funciones más estudiadas y afectadas en la EM se encuentra la memoria debido a que el daño a nivel del SNC puede producir en los pacientes cuadros demenciales al agregarse afección a nivel de otras funciones mentales.

Se ha descrito finalmente un perfil de disfunción cognitiva y de conducta en pacientes con EM con semejanza a un cuadro de demencia subcortical que se caracteriza por lentificación del procesamiento de la información, alteración de las funciones

ejecutivas, dificultad para la memoria, pobre abstracción y resolución de problemas, esto aunado a problemas del humor y de la personalidad. ⁽²⁴⁾

IV. JUSTIFICACIÓN

La EM por sus características clínicas ocasiona en el individuo múltiples secuelas que condicionan incapacidad; la disfunción cognoscitiva se ha reportado entre el 40 y el 65% de los pacientes con EM, la que es una determinante significativa en la calidad de vida de los mismos. ⁽²⁵⁾ No se ha determinado en la actualidad la utilidad de parámetros duros cuantificables como son el Flujo Sanguíneo cerebral regional (FSCr) medido por Tomografía Computada por Emisión de Fotón Único (SPECT) y correlacionarlos con los hallazgos obtenidos de la pruebas Neuropsicológicas en pacientes con EM definida, por lo que se propone un estudio descriptivo para determinar si existen cambios en el FSCr en pacientes con EM definida y déficit cognitivo.

A pesar de que se ha considerado a la demencia en EM como una manifestación tardía de la enfermedad se ha visto que puede ocurrir aún en etapas tempranas de la misma e incluso en pacientes con afección tipo brote-remisión.

Aunque no se ha documentado la causa clara de demencia en EM esta se ve relacionada con la interrupción de transmisión corticocortical y corticosubcortical debido a las lesiones de sustancia blanca; esto se ha evidenciado también en estudios electrofisiológicos. ⁽²⁶⁾

La evaluación neuropsicológica puede ser útil para diagnosticar una lesión secundaria a EM y facilitar el perfil cognitivo del individuo, el déficit cognitivo dependerá no sólo del número de lesiones sino de la localización de las mismas.

Los estudios de PET (tomografía por emisión de positrones) han demostrado

ejecutivas, dificultad para la memoria, pobre abstracción y resolución de problemas, esto aunado a problemas del humor y de la personalidad. ⁽²⁴⁾

IV. JUSTIFICACIÓN

La EM por sus características clínicas ocasiona en el individuo múltiples secuelas que condicionan incapacidad; la disfunción cognoscitiva se ha reportado entre el 40 y el 65% de los pacientes con EM, la que es una determinante significativa en la calidad de vida de los mismos. ⁽²⁵⁾ No se ha determinado en la actualidad la utilidad de parámetros duros cuantificables como son el Flujo Sanguíneo cerebral regional (FSCr) medido por Tomografía Computada por Emisión de Fotón Único (SPECT) y correlacionarlos con los hallazgos obtenidos de la pruebas Neuropsicológicas en pacientes con EM definida, por lo que se propone un estudio descriptivo para determinar si existen cambios en el FSCr en pacientes con EM definida y déficit cognitivo.

A pesar de que se ha considerado a la demencia en EM como una manifestación tardía de la enfermedad se ha visto que puede ocurrir aún en etapas tempranas de la misma e incluso en pacientes con afección tipo brote-remisión.

Aunque no se ha documentado la causa clara de demencia en EM esta se ve relacionada con la interrupción de transmisión corticocortical y corticosubcortical debido a las lesiones de sustancia blanca; esto se ha evidenciado también en estudios electrofisiológicos. ⁽²⁶⁾

La evaluación neuropsicológica puede ser útil para diagnosticar una lesión secundaria a EM y facilitar el perfil cognitivo del individuo, el déficit cognitivo dependerá no sólo del número de lesiones sino de la localización de las mismas.

Los estudios de PET (tomografía por emisión de positrones) han demostrado

reducción tanto de utilización de oxígeno como de flujo sanguíneo por la sustancia blanca y gris en pacientes con EM y deterioro cognitivo. Mientras que la SPECT es un método más sensible para el diagnóstico de déficit cognitivo de enfermedades como epilepsia, enfermedad vascular cerebral y demencia que la RM al examinar el FSCr. La utilidad de la SPECT en déficit cognitivo en EM no ha sido determinado en población mexicana, mientras que la RM no se ha podido correlacionar con el déficit cognitivo en pacientes con EM en forma clara.

Se ha visto que las lesiones cerebrales tanto en EM como en otras enfermedades crónico degenerativas del SNC pueden actuar o manifestarse de forma difusa o focalmente y dar lugar a manifestaciones clínicas diversas. Una afección cerebral difusa no implica necesariamente una alteración de la misma intensidad en todas las funciones cerebrales. Las manifestaciones clínicas fundamentales de la lesión cerebral difusa se centran en la memoria, la atención, la concentración y en las capacidades abstractas, así como en alteraciones en la esfera emocional, lo que puede condicionar demencia en los pacientes.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad degenerativa caracterizada por deterioro progresivo de la memoria, aprendizaje, lenguaje, juicio, atención, orientación y praxias. La utilidad de la SPECT cerebral en estos casos está ampliamente demostrada tanto para establecer el diagnóstico como para categorizar el estadio de la enfermedad. La aplicación principal de la SPECT radica fundamentalmente en la medición del flujo sanguíneo cerebral regional que se presenta en los casos de demencia independiente de la etiología.

El Tc99m (tecnecio 99m) es un radiofármaco que atraviesa la barrera hematoencefálica y es atrapado dentro de las células funcionantes; estudios de cinética han demostrado que la toma del radiofármaco depende el FSCr; en la EM la captura del radiofármaco se puede ver alterada por factores ya comentados al inicio como alteración en la barrera hematoencefálica y presencia de células inflamatorias

que pueden impedir la llegada del radiofármaco o bien por el daño a la mielina o axonal que interfiere con la función neuronal y con las conexiones neuronales lo que se vea reflejado como una disminución en el metabolismo y por lo tanto en el FSCr.

Existen trabajos que han determinado el FSCr por SPECT, uno realizado por Lycke J et.al. en Suiza y otro por Pozilli C et.al. en Italia. ^(8,27)

Ambos utilizaron como marcador el Tc99m. En el primer estudio se compararon pacientes con EM tipo brote-remisión vs pacientes con EM tipo primaria progresiva encontrando disminución del FSCr en regiones frontales de los pacientes con la forma progresiva. El estudio italiano comparó funciones cognitivas con SPECT e imágenes de RM en pacientes con EM encontrando alteraciones en la memoria, fluencia verbal y denominación en relación a controles normales así como reducción en FSCr a nivel frontal y temporal izquierdo en pacientes con EM.

V. OBJETIVOS

Describir los cambios en la SPECT en pacientes con déficit cognoscitivo y EM tipo brote-remisión en relación a controles normales.

El objetivo consiste en describir la correlación entre el patrón del FSCr y las manifestaciones cognitivas en pacientes con EM definida. Se intenta además describir el patrón del FSCr de pacientes con EM definida tipo brote-remisión.

VI. HIPOTESIS:

Hi : En pacientes con Esclerosis Múltiple y déficit cognoscitivo el FSCr medido por SPECT se encuentra alterado.

Ho: En pacientes con EM y déficit cognoscitivo el FSCr medido por SPECT no se encuentra alterado.

que pueden impedir la llegada del radiofármaco o bien por el daño a la mielina o axonal que interfiere con la función neuronal y con las conexiones neuronales lo que se vea reflejado como una disminución en el metabolismo y por lo tanto en el FSCr.

Existen trabajos que han determinado el FSCr por SPECT, uno realizado por Lycke J et.al. en Suiza y otro por Pozilli C et.al. en Italia. ^(8,27)

Ambos utilizaron como marcador el Tc99m. En el primer estudio se compararon pacientes con EM tipo brote-remisión vs pacientes con EM tipo primaria progresiva encontrando disminución del FSCr en regiones frontales de los pacientes con la forma progresiva. El estudio italiano comparó funciones cognitivas con SPECT e imágenes de RM en pacientes con EM encontrando alteraciones en la memoria, fluencia verbal y denominación en relación a controles normales así como reducción en FSCr a nivel frontal y temporal izquierdo en pacientes con EM.

V. OBJETIVOS

Describir los cambios en la SPECT en pacientes con déficit cognoscitivo y EM tipo brote-remisión en relación a controles normales.

El objetivo consiste en describir la correlación entre el patrón del FSCr y las manifestaciones cognitivas en pacientes con EM definida. Se intenta además describir el patrón del FSCr de pacientes con EM definida tipo brote-remisión.

VI. HIPOTESIS:

Hi : En pacientes con Esclerosis Múltiple y déficit cognoscitivo el FSCr medido por SPECT se encuentra alterado.

Ho: En pacientes con EM y déficit cognoscitivo el FSCr medido por SPECT no se encuentra alterado.

que pueden impedir la llegada del radiofármaco o bien por el daño a la mielina o axonal que interfiere con la función neuronal y con las conexiones neuronales lo que se vea reflejado como una disminución en el metabolismo y por lo tanto en el FSCr.

Existen trabajos que han determinado el FSCr por SPECT, uno realizado por Lycke J et.al. en Suiza y otro por Pozilli C et.al. en Italia. ^(8,27)

Ambos utilizaron como marcador el Tc99m. En el primer estudio se compararon pacientes con EM tipo brote-remisión vs pacientes con EM tipo primaria progresiva encontrando disminución del FSCr en regiones frontales de los pacientes con la forma progresiva. El estudio italiano comparó funciones cognitivas con SPECT e imágenes de RM en pacientes con EM encontrando alteraciones en la memoria, fluencia verbal y denominación en relación a controles normales así como reducción en FSCr a nivel frontal y temporal izquierdo en pacientes con EM.

V. OBJETIVOS

Describir los cambios en la SPECT en pacientes con déficit cognoscitivo y EM tipo brote-remisión en relación a controles normales.

El objetivo consiste en describir la correlación entre el patrón del FSCr y las manifestaciones cognitivas en pacientes con EM definida. Se intenta además describir el patrón del FSCr de pacientes con EM definida tipo brote-remisión.

VI. HIPOTESIS:

Hi : En pacientes con Esclerosis Múltiple y déficit cognoscitivo el FSCr medido por SPECT se encuentra alterado.

Ho: En pacientes con EM y déficit cognoscitivo el FSCr medido por SPECT no se encuentra alterado.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Se propone un estudio clínico-radiológico prospectivo, transversal, descriptivo, observacional.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de EM definida tipo brote-remisión con sospecha de déficit cognoscitivo. A todos los pacientes se les realizaron pruebas neuropsicológicas (Test de Barcelona), escalas funcionales (EDSS y Karnofsky) y SPECT cerebral. Se compararon los resultados de SPECT de los pacientes con EM contra los controles sanos. Para el análisis del FSCr se dividieron las regiones de interés en frontal, parietal, temporal, tálamo, ganglios de la base de ambos hemisferios. Además del análisis cualitativo realizado por un médico nuclear, se realizó un segundo análisis cuantitativo, comparando al grupo de pacientes con controles normales; de la SPECT se adquirieron un promedio de 56 imágenes por sujeto, de 128 por 128 píxeles cada una, con una intensidad de 16 bits de color, en formato DICOM (Digital Imaging Communication in Medicine). Estas imágenes se alinearon sobre el espacio de Talairach ^(28,29) y se normalizaron de acuerdo con los parámetros del Cerebro de Montreal (MNI). Además, se suavizaron para contrarrestar los posibles artefactos que pudiesen encontrarse en ellas y posteriormente, se analizaron por medio del sistema SPM 99.

Se realizaron diversas comparaciones por medio de pruebas t, estableciendo como criterio de significancia, que además de que el valor de t fuese menor o igual a 0.001, esta diferencia se encontrara en un área no menor a 10 voxeles (cada voxel tiene una medida de 2 milímetros cúbicos).

Para cada comparación se contrastaron los valores de flujo sanguíneo cerebral en dos sentidos, tanto negativo (hipoperfusión), como positivo (hiperperfusión).

VII. 1 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Debido a que en México la prevalencia de déficit cognoscitivo en Esclerosis Múltiple no se conoce, el tamaño muestral tendría que calcularse en estudios de prevalencia de países desarrollados en donde la Esclerosis Múltiple es un problema de salud mayor por lo que se estudiarán 16 pacientes de manera preliminar.

VII. 2 PACIENTES

Se incluyeron 16 pacientes con los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes con EM definida tipo brote-remisión, que acepten participar en el estudio
2. Edad 16 a 59 años
3. Ambos géneros
4. Evolución clínica mínima de un año
5. Voluntarios sanos que acepten participar en el estudio

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Coexistencia de otras enfermedades que puedan alterar los resultados del estudio
2. Que no acepten participar en el estudio
3. Enfermedad activa o brote
4. Tratamiento antidepresivo o manejo anticolinesterásico

VII.3 VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Los pacientes serán sometidos a valoración neuropsicológica por una Neuropsicóloga del Departamento de Conducta y Cognición del Instituto Nacional de Neurología "Manuel Velasco Suárez" a través del "Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. PIEN- Test Barcelona. Versión Abreviada", que es un instrumento de exploración de las funciones mentales sistematizado con principios de confiabilidad y validez que contiene un conjunto amplio de subpruebas para exploración neuropsicológica. ⁽³⁰⁾

Dentro de la valoración del Test de Barcelona se incluye la fluencia y gramática, contenido informativo, orientación, dígitos, lenguaje automático, control mental, repetición verbal, denominación visuo-verbal, lectura-verbalización, comprensión de lectura, mecánica de la escritura, dictado, escritura espontánea, gesto simbólico, imitación de posturas, secuencias de posturas, praxis constructiva gráfica, imágenes superpuestas, memoria verbal, memoria visual, problemas aritméticos, abstracción verbal, clave de números y cubos.

El procedimiento para la aplicación de la prueba se realizó en 2 sesiones, en la primera se explica a los pacientes los objetivos generales de la investigación, la importancia de su colaboración en la misma y la firma de la carta de consentimiento informado para participar en el estudio, posteriormente se aplica la prueba de Test de Barcelona, la calificación se realizará de acuerdo a los criterios establecidos por esta prueba.

VII. 4IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL

A todos los pacientes se le realizó estudio de RM documentando la EM definida, así como la presencia o no de atrofia cerebral.

VII. 5 SPECT CEREBRAL

Los estudios de SPECT se realizan por el Servicio de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Psiquiatría. Previo al procedimiento de SPECT se colocó un cateter en una vena del antebrazo izquierdo de cada paciente, el sujeto permaneció en estado de relajación en un cuarto libre de estímulos visuales y auditivos 15 minutos antes y 15 minutos después de la administración de 740-925 MBq (20-25 mCi) del radiofármaco, 30 minutos después de la administración se recostó al sujeto en la camilla del equipo orientando su cabeza en el eje orbitomeatal para iniciar la adquisición de la SPECT.

La SPECT cerebral se llevó a cabo en el departamento de Medicina Nuclear de la Unidad de Imágenes Cerebrales del Instituto Nacional de Psiquiatría "Dr. Ramón de la Fuente Muñiz", con una Gamma cámara de tres cabezales modelo Multi-SPECT (Siemens Knoxville, Tenn). con colimadores de ultra alta resolución (fam-beam). Matriz de 128 x 128 y zoom de 1.23. Cada cabezal giró en un ángulo de 120°, completando un total de 360° alrededor de la cabeza del paciente, se obtuvieron 120 proyecciones angulares de 3° cada una (40 por detector) con un mínimo de 8 millones de cuentas por estudio. El tiempo de adquisición fue de 25 a 30 minutos. La reconstrucción de las imágenes se realizó con un filtrado de retroproyección Sheep-logan-hanning 0.9 con una resolución espacial de 9.0 mm. Se realizó corrección de atenuación por el método de Chang para cada corte transversal de 0.12 cm⁻¹.

El radiofármaco empleado fue 99m-Tc-dímero de etil-cisteinato (99m-Tc-ECD) preparado de acuerdo a las especificaciones por la empresa AccesoFarm S.A. de C.V.

VIII. RESULTADOS

De la población en estudio, 4 hombres (25%) y 12 mujeres (75%), la edad promedio fue de 32.94 con una D.E. de 8.09 años y las edades oscilaron entre 19 la mínima y 49 la máxima. Un paciente tuvo antecedentes familiares de demencia, dos (12.5%) con antecedentes familiares de EM. El nivel de escolaridad fue de primaria en 2 (12.5%) pacientes, secundaria en 2 (12.5%), preparatoria o equivalente en 7 (43.8%) y universidad en 5 (31.3%). La ocupación principal en 7 (43.8%) de los pacientes fue el hogar, 3 (18.8%) profesionistas, 2 (12.5%) empleados y 4 (25%) otras. (Tabla 1)

La edad promedio del inicio de la enfermedad fue de 26.6 años con una D.E. de 7.43 con un promedio de brotes de 4.13 con una D.E. de 1.67 (rango de 1 a 17 brotes).

Se aplicaron la escala de EDSS y Karnofsky encontrando que la mayoría de los pacientes se encontraban dentro de un rango de capacidad de autocuidado o incapacidad mínima. (Fig 1 y Tabla 2).

Los resultados obtenidos en el Test de Barcelona mostraron alteración leve en las funciones de evocación, evocación categorial, dictado de logatomos en tiempo, secuencias de posturas izquierda, praxias constructivas (tiempo), imágenes superpuestas (tiempo), memoria verbal inmediata, memoria visual diferida, problemas aritméticos, clave de números y cubos; y, alteraciones graves en secuencia de posturas derecha y memoria verbal a corto plazo. Existe mayor afección de la memoria verbal inmediata y a corto plazo y existen evidencia de fallas en la habilidad constructiva. (Tabla 3)

La RM mostró atrofia córtico-subcortical en 8 (50%) de los pacientes.

El análisis de flujo sanguíneo mediante la SPECT fue anormal en 15 (93.75%) y normal en 1 solo paciente (6.3%). La alteración de flujo fue más frecuente en ambos lóbulos temporales de predominio izquierdo, seguido de afección de los lóbulos

parietal y frontal izquierdos, con menor afección en el FSCr en los ganglios de la base. En el lóbulo frontal izquierdo 6(37.5%) mostraron hipoperfusión leve y 2 (12.5%) hipoperfusión severa, mientras que en el frontal derecho 5 (31.3%) con hipoperfusión leve y 1 paciente (6.3%) con hipoperfusión severa. El lóbulo parietal izquierdo 31.3% que correspondió a 5 con hipoperfusión leve. En el parietal derecho el 25% (4) con hipoperfusión leve. Mientras que el lóbulo temporal izquierdo mostró hipoperfusión leve en 8 (37.5%) e hipoperfusión severa en el 50% de los pacientes. En el lado temporal derecho con hipoperfusión leve en 9 (56.3%) y el resto 31.3% con hipoperfusión severa. El tálamo izquierdo con hipoperfusión leve en 5 (31.3%) e hipoperfusión severa en 2 (12.5%). Para el derecho con hipoperfusión leve en 7 (43.8%). Los ganglios de la base tanto del lado izquierdo como el derecho con hipoperfusión leve sólo en 1 caso (6.3%), respectivamente. (Fig.2)

Posterior al análisis en el programa de SPM99 mediante el cual se comparó el flujo sanguíneo de los pacientes con EM definida contra 5 controles sanos, observándose que las zonas frecuentemente afectadas fueron parietotemporales del lado derecho. (Fig. 3)

IX. DISCUSIÓN

La EM influye en varios aspectos de la calidad de vida de un paciente en 3 niveles: físicos, psicológicos y sociales. El tratamiento modificará la influencia que tengan estos factores en el paciente, así como el diagnóstico oportuno. ⁽¹⁴⁾

Los estudios de SPECT en pacientes con demencia vascular han demostrado disminución del FSCr en regiones frontales y ganglios de la base esto en relación con las hiperintensidades medidas por IRM, lo que se ha correlacionado con déficit en planeación, fluencia verbal, anosognosia lo que indica una disrupción de los circuitos frontales subcorticales y esto quizás se explique de la misma forma en pacientes con EM, especialmente en este estudio donde se han evidenciado alteraciones a nivel

parietal y frontal izquierdos, con menor afección en el FSCr en los ganglios de la base. En el lóbulo frontal izquierdo 6(37.5%) mostraron hipoperfusión leve y 2 (12.5%) hipoperfusión severa, mientras que en el frontal derecho 5 (31.3%) con hipoperfusión leve y 1 paciente (6.3%) con hipoperfusión severa. El lóbulo parietal izquierdo 31.3% que correspondió a 5 con hipoperfusión leve. En el parietal derecho el 25% (4) con hipoperfusión leve. Mientras que el lóbulo temporal izquierdo mostró hipoperfusión leve en 8 (37.5%) e hipoperfusión severa en el 50% de los pacientes. En el lado temporal derecho con hipoperfusión leve en 9 (56.3%) y el resto 31.3% con hipoperfusión severa. El tálamo izquierdo con hipoperfusión leve en 5 (31.3%) e hipoperfusión severa en 2 (12.5%). Para el derecho con hipoperfusión leve en 7 (43.8%). Los ganglios de la base tanto del lado izquierdo como el derecho con hipoperfusión leve sólo en 1 caso (6.3%), respectivamente. (Fig.2)

Posterior al análisis en el programa de SPM99 mediante el cual se comparó el flujo sanguíneo de los pacientes con EM definida contra 5 controles sanos, observándose que las zonas frecuentemente afectadas fueron parietotemporales del lado derecho. (Fig. 3)

IX. DISCUSIÓN

La EM influye en varios aspectos de la calidad de vida de un paciente en 3 niveles: físicos, psicológicos y sociales. El tratamiento modificará la influencia que tengan estos factores en el paciente, así como el diagnóstico oportuno. ⁽¹⁴⁾

Los estudios de SPECT en pacientes con demencia vascular han demostrado disminución del FSCr en regiones frontales y ganglios de la base esto en relación con las hiperintensidades medidas por IRM, lo que se ha correlacionado con déficit en planeación, fluencia verbal, anosognosia lo que indica una disrupción de los circuitos frontales subcorticales y esto quizás se explique de la misma forma en pacientes con EM, especialmente en este estudio donde se han evidenciado alteraciones a nivel

frontal que pueden explicar algunas de las alteraciones cognitivas encontradas en los pacientes.

Igualmente se ha relacionado en el caso de demencia vascular que a mayor número de infartos y de leucariois incrementa la atrofia y esto condiciona pobre desempeño en pruebas neuropsicológicas; esto se puede correlacionar en pacientes con EM debido a que ambas demencias tienen un comportamiento de tipo subcortical.

Se han asociado los sitios de hipoperfusión cerebral con el tipo y grado de afección en funciones mentales; por ejemplo, la reducción del FSCr a nivel temporal o parietal tanto derecho o izquierdo se asocia a diferentes alteraciones cognitivas. La reducción de flujo de hemisferio izquierdo se asocia a alteraciones del lenguaje mientras que la afección del lado derecho implica alteraciones visuoespaciales.

El uso de colinomiméticos como los precursores de acetilcolina, agonistas colinérgicos e inhibidores de acetilcolinesterasa favorecen funciones como la memoria y la atención en pacientes con demencia y mejoran además otras funciones como la verbal y visuoespacial y esto ha sido demostrado en padecimientos como la EM. Se ha encontrado en modelos animales que estos fármacos incrementan el FSCr y el metabolismo de la glucosa que son índices de función neuronal, esto más marcado en regiones subcorticales como tálamo e hipocampo; el primero involucrado en procesos de atención y el segundo en procesos de memoria. Por tanto se puede inferir que el FSCr en EM se ve afectado debido a disminución de función neuronal por el daño secundario a la reacción inmunológica y la alteración secundaria a nivel de circuitos neuronales, lo que condiciona disminución de la demanda metabólica y por tanto del FSCr debido a reducción de la actividad neuronal.

La EM es una enfermedad que ha incrementado su prevalencia, por lo que es relevante evitar discapacidad en el paciente no sólo en el ámbito motor sino también en el psicosocial a través de métodos diagnósticos y terapéuticos oportunos, que

permitan evitar la progresión en este caso de las alteraciones cognoscitivas.

X. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se encuentra que existe un patrón anormal de FSCr en pacientes con EM diferente en relación a controles sanos confirmándose la hipótesis propuesta. Se demostró un patrón de hipoperfusión de predominio en regiones parietotemporal derecha de manera cuantitativa.

Será necesaria la realización de estudios posteriores controlados, comparando grupos de pacientes con EM y déficit cognoscitivo contra pacientes con EM sin déficit para establecer si entre ellos existe también diferencia en el patrón de FSCr.

No se demostró correlación entre las pruebas neuropsicológicas y la afección de FSCr.

XI. PROPUESTAS

Realizar estudios para comparar pacientes con EM sin déficit cognoscitivo vs EM con déficit para definir diferencias en patrón de flujo; establecer estudios de terapéutica debido al tipo de afección encontrado parietotemporal que puede ser común a algunas demencias.

XII. CONSIDERACIONES ETICAS

Todos los pacientes son informados del objetivo del estudio y firman carta de consentimiento.

permitan evitar la progresión en este caso de las alteraciones cognoscitivas.

X. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se encuentra que existe un patrón anormal de FSCr en pacientes con EM diferente en relación a controles sanos confirmándose la hipótesis propuesta. Se demostró un patrón de hipoperfusión de predominio en regiones parietotemporal derecha de manera cuantitativa.

Será necesaria la realización de estudios posteriores controlados, comparando grupos de pacientes con EM y déficit cognoscitivo contra pacientes con EM sin déficit para establecer si entre ellos existe también diferencia en el patrón de FSCr.

No se demostró correlación entre las pruebas neuropsicológicas y la afección de FSCr.

XI. PROPUESTAS

Realizar estudios para comparar pacientes con EM sin déficit cognoscitivo vs EM con déficit para definir diferencias en patrón de flujo; establecer estudios de terapéutica debido al tipo de afección encontrado parietotemporal que puede ser común a algunas demencias.

XII. CONSIDERACIONES ETICAS

Todos los pacientes son informados del objetivo del estudio y firman carta de consentimiento.

permitan evitar la progresión en este caso de las alteraciones cognoscitivas.

X. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se encuentra que existe un patrón anormal de FSCr en pacientes con EM diferente en relación a controles sanos confirmándose la hipótesis propuesta. Se demostró un patrón de hipoperfusión de predominio en regiones parietotemporal derecha de manera cuantitativa.

Será necesaria la realización de estudios posteriores controlados, comparando grupos de pacientes con EM y déficit cognoscitivo contra pacientes con EM sin déficit para establecer si entre ellos existe también diferencia en el patrón de FSCr.

No se demostró correlación entre las pruebas neuropsicológicas y la afección de FSCr.

XI. PROPUESTAS

Realizar estudios para comparar pacientes con EM sin déficit cognoscitivo vs EM con déficit para definir diferencias en patrón de flujo; establecer estudios de terapéutica debido al tipo de afección encontrado parietotemporal que puede ser común a algunas demencias.

XII. CONSIDERACIONES ETICAS

Todos los pacientes son informados del objetivo del estudio y firman carta de consentimiento.

permitan evitar la progresión en este caso de las alteraciones cognoscitivas.

X. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se encuentra que existe un patrón anormal de FSCr en pacientes con EM diferente en relación a controles sanos confirmándose la hipótesis propuesta. Se demostró un patrón de hipoperfusión de predominio en regiones parietotemporal derecha de manera cuantitativa.

Será necesaria la realización de estudios posteriores controlados, comparando grupos de pacientes con EM y déficit cognoscitivo contra pacientes con EM sin déficit para establecer si entre ellos existe también diferencia en el patrón de FSCr.

No se demostró correlación entre las pruebas neuropsicológicas y la afección de FSCr.

XI. PROPUESTAS

Realizar estudios para comparar pacientes con EM sin déficit cognoscitivo vs EM con déficit para definir diferencias en patrón de flujo; establecer estudios de terapéutica debido al tipo de afección encontrado parietotemporal que puede ser común a algunas demencias.

XII. CONSIDERACIONES ETICAS

Todos los pacientes son informados del objetivo del estudio y firman carta de consentimiento.

XIII. REFERENCIAS

1. Noseworthy J, Luccinetti C, Rodríguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *N Eng J Med.* 2000; 28:938-52.
2. Revesz T, Thompson A, Barnard R, McDonald W. A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 1994; 117: 759-765.
3. Thompson A, Kermode G, Wicks D, MacManus G. Major Differences in the Dynamics of Primary and Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 1991; 29: 53-62.
4. Comi G, Rovaris M, Filippi M. In vivo assessment of Multiple Sclerosis Pathology: The role of Neuroimaging Techniques. *Rev Neurol.* 2000; 30: 1218-1223.
5. Filippi M. Correlatos de los estudios de resonancia magnética nuclear con la disfunción cognitiva observada en pacientes con esclerosis múltiple. *Revista de Neurología.* 2000; 30: 1253-1256.
6. Filippi M, Grossman RI. MRI techniques to monitor MS evolution. *Neurology.* 2002; 58: 1147-1153.
7. Arbizu-Urdiaín T, Martínez-Yélamos A. Axon damage in Múltiple Sclerosis. *Rev Neurol.* 2000; 30: 1223-1227.
8. Lycke J. Regional Cerebral Blood Flow in Multiple Sclerosis Measured by Single Photon Emission Tomography with Technetium-99 Hexamethyl-propyleneamine Oxime. *Eur Neurol.* 1993. 33: 163-167.

9. Martino G, Furlan R, Poliani P. El significado patogénico de la inflamación en la Esclerosis Múltiple. *Rev Neurol.* 2000; 30: 1213-1217
10. Archelos J, Storch M, Hartung HP. The Role of B cells and autoantibodies in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2000; 47: 694-706.
11. Kuhlmann, T, Bruck W. Aspectos or Histopathology in Multiple Sclerosis. *Rev Neurol.* 2000; 30: 1208-1212
12. CONTINUUM. Multiple Sclerosis
13. Comi G. Why treat early multiple sclerosis patients. *Current Opinion in Neurology.* 2000; 13:235-240.
14. Hernández MA. Tratamiento de la Esclerosis múltiple y calidad de vida. *Rev Neurol.* 2000;30:1242-45.
15. Pelletier J, Suchet L, Witjas T, et al. A Longitudinal Study of Callosal Atrophy and Interhemispheric Dysfunction in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 2001; 58: 105-11
16. Sperling R, Guttmann, C, Hohol M, et al. Regional Magnetic Resonance Imaging Lesion Burden and Cognitive Function in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 2001; 58: 115-121
17. Grafman J, Rao S, Bernardin L, Leo GJ. Automatic Memory Processes in Patients With Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 1991;48:1072-1075.
18. Demaree HA, DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ. Speed of information

- processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67: 661-663.
19. Simon J, Jacobs LD, Campion MK, Rudick RA, et.al. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 1999; 53:139-48.
20. Losseff N, Wang L, Lai H, Yoo D. Progressive cerebral atrophy in Multiple Sclerosis. A Serial MRI study. *Brain*. 1996; 119: 2009-2019.
21. Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J, Gonzales C, Lubrin F, Knobler R, Field HL. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: A regional analysis. *Neurology*. 1992;42: 1291-1295.
22. Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, De Masi R. et.al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting múltiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:773-80.
23. Litvan I, Grafman J, Vendrell P. Slowed information processing in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1998; 45: 281-285
24. Sanz JC, Pérez M. Evaluación neuropsicológica de un caso de esclerosis múltiple. *Rev Neurol*.2000; 30: 1161-1165.
25. Assessment: Neuropsychological testing of adults. Considerations for neurologists. *Neurology*. 1996; 47: 592-599.
26. Giesser BS, Schroeder MM, LaRocca NG, Krutzberg D, Ritter W, Vaughan HG, Scheinberg LC. Endogenous event-related potentials as indices of dementia in multiple sclerosis patients. *Electroenceph clin Neurophysiol*. 1992; 82:320-329.

27. Pozzilli C, Passafiume D, Bernardi S, Pantano P, Incoccia C, Bastianello S, Bozzao L, Lenzi GL, Fieschi C. SPECT, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg.* 1991;54: 110-115.
28. Talairach J, Tournoux P. *A Co-planar Stereotactic Atlas of the Human Brain.* Thieme, 1988.
29. Costa DC, Pilowsky LS, Ell PJ. Nuclear Medicine in neurology and psychiatry. *Lancet.* 1999; (345): 1107-1111.
30. Peña-Casanova J. *Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica <<Test Barcelona >>. Normalidad , Semiología y Patología Neuropsicológicas.* Masson, S.A. 1991.

XIV. TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Datos Demográficos

		Género¹	Edad (años)	Ocupación²	Escolaridad³
1		M	25	H	S
2		M	25	O	U
3		M	40	H	Pre
4		M	49	H	Pre
5		M	29	H	S
6		M	40	P	U
7		H	38	E	Pri
8		M	43	E	Pri
9		M	26	P	U
10		M	33	H	Pre
11		M	31	P	U
12		H	29	H	Pre
13		H	19	O	Pre
14		H	28	O	Pre
15		M	41	H	Pre
16		M	31	O	U
	Mínima		19		
	Máxima		49		
	Promedio		32.94		
	D.E.		8.09		

¹ M= mujer H= hombre

² H= hogar E= empleado C= comerciante P= profesionista O= otros

³ Pri= primaria S=secundaria Prep= preparatoria U= universidad

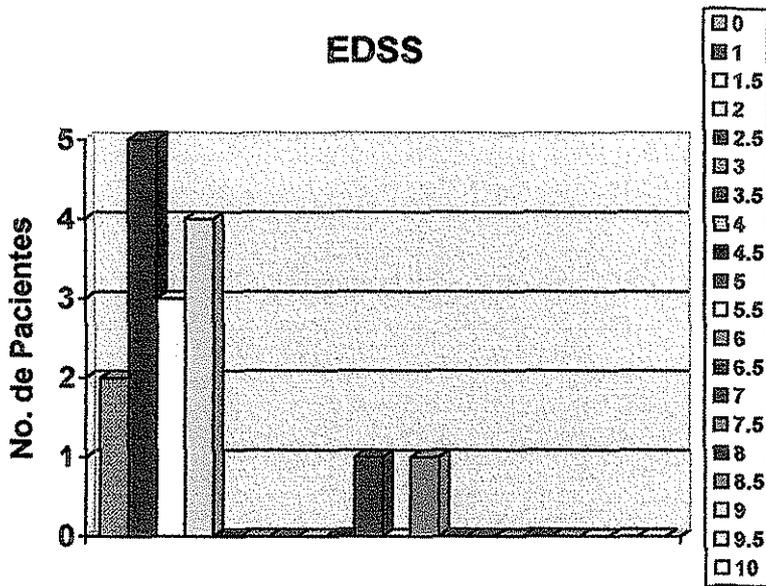


Fig. 1 Kurtzke Expanded Disability Scale (EDSS)

Tabla 2. Escala de Karnofsky

	Frecuencia	%
Capacidad de Autocuidado 70-100%	15	93.8
Ayuda Parcial 30-60%	1	6.3
Total	16	100

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 3. TEST DE BARCELONA

																		Min	Max	Sum	D.E.	Promedio	Mediana
Caso	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16							
Fluencia y gramática	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	1	.00	10.00	10.00
Contenido informativo	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	160	.00	10.00	10.00
Orientación persona	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	112	.00	7.00	7.00
Orientación lugar	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	80	.00	5.00	5.00
Orientación tiempo	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	368	.00	23.00	23.00
Dígitos directos	4	5	3	6	4	6	4	5	6	5	4	5	5	4	4	5	3	6	75	.87	4.69	5.00	
Dígitos inversos	4	4	3	5	4	2	4	3	4	4	3	5	3	3	3	4	2	5	58	.81	3.63	4.00	
Series orden directo	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	48	.00	3.00	3.00	

Series orden directo (T)	5	6	6	4	6	6	6	4	6	6	6	6	6	6	6	6	6	4	6	91	70	5.69	6.00
Series inversas	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3	2	3	46	34	2.88	3.00
Series inversas (T)	5	5	5	4	6	6	6	4	6	6	6	5	5	4	4	5	4	6	82	81	5.13	5.00	
Repetición logatomos	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	128.00		8.00	8.00	
Repetición palabras	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	160.00		10.00	10.00	
Denominación imágenes	13	13	14	14	14	14	14	13	14	13	14	14	13	14	14	13	13	14	218.50		13.63	14.00	
Denominación imágenes (T)	39	39	42	42	42	42	42	39	42	39	42	42	39	42	42	39	39	42	654	1.5	40.88	42.00	
Respuesta denominando	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	96	.00	6.00	6.00	
Respuesta denominando (T)	18	18	15	15	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	15	18	282	1	17.63	18.00	
Evocación categorial (animales)	13	15	21	22	28	23	24	11	19	22	22	17	17	16	14	15	11	28	299	4	18.69	18.00	

Comprensión-realización Órdenes	16	16	16	15	16	16	16	15	16	16	16	15	16	15	16	16	15	16	252	45	15.75	16.00	
Material verbal complejo	7	7	7	8	8	9	7	9	9	9	8	9	8	6	7	7	6	9	125	98	7.81	8.00	
Material verbal complejo (T)	21	17	21	23	24	27	21	27	27	25	24	26	24	18	20	17	17	27	362	3.4	22.62	23.50	
Lectura logatomos	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	96	.00	6.00	6.00	
Lectura logatomos (T)	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	288	.00	18.00	18.00	
Lectura texto	56	56	56	56	56	55	56	56	56	56	56	56	56	56	56	56	55	56	895	25	55.94	56.00	
Comprensión logatomos	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	96	.00	6.00	6.00	
Comprensión logatomos (T)	18	18	17	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	17	18	287	25	17.94	18.00	
Comprensión frases y textos	7	8	8	8	8	8	8	7	8	8	8	8	8	8	6	7	8	6	8	123	60	7.69	8.00
Comprensión frases y textos (T)	19	23	22	23	24	14	24	16	24	20	24	24	24	15	20	23	14	24	339	3.4	21.19	23.00	
Mecánica de la escritura	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	80	.00	5.00	5.00	

Dictado logatomos	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	96	.00	6.00	6.00	
Dictado logatomos (T)	18	18	17	18	13	18	15	16	18	12	18	18	17	18	17	18	12	18			269	1.9	16.81	18.00	
Denominación escrita	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	96	.00	6.00	6.00
Denominación escrita (T)	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18			288	.00	18.00	18.00	
Gestos simbólicos Orden derecha	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	160	.00	10.00	10.00
Gestos simbólicos Orden izquierda	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	160	.00	10.00	10.00
Gestos simbólicos Imitación derecha	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	160	.00	10.00	10.00
Gestos simbólicos Imitación izquierda	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	160	.00	10.00	10.00
Imitación posturas bilateral	7	8	5	8	8	8	8	6	8	8	8	8	7	8	7	8	5	8			120	.89	7.50	8.00	

Secuencia de posturas derecha	8	8	4	6	8	8	8	8	8	8	8	8	7	8	6	8	8	4	8	119	1.1	7.44	8.00
Secuencia de posturas izquierda	8	8	4	6	8	8	8	8	8	8	8	8	4	8	6	8	8	4	8	116	1.4	7.25	8.00
Praxia constructiva copia	18	18	12	18	12	18	14	18	18	18	18	16	18	18	16	18	12	18	268	2.1	16.75	18.00	
Praxia constructiva copia (T)	36	32	31	30	35	35	27	35	36	36	35	33	36	35	33	32	27	36	537	2.6	33.56	35.00	
Imágenes superpuestas	20	20	19	20	20	20	20	20	20	20	19	20	20	26	20	20	19	26	324	1.5	20.25	20.00	
Imágenes superpuestas (T)	33	30	32	29	35	31	35	34	35	31	31	35	34	34	35	30	29	35	524	2.1	32.75	33.50	
Memoria de textos evoc inmediata	11	15	12	7	9	16	14	4	18	15	10	13	16	8	11	15	4	18	194	3.8	12.13	12.50	
Memoria de textos preg inmediata	15	17	17	10	13	21	17	5	20	16	13	18	18	10	15	17	5	21	242	4.1	15.12	16.50	
Memoria de textos evoc diferida	12	0	9	12	7	18	13	2	18	12	13	11	11	8	8	0	0	18	154	5.4	9.63	11.00	
Memoria de textos preg diferida	14	0	16	15	12	18	15	3	20	12	15	15	14	10	12	0	0	20	191	5.9	11.94	14.00	

Memoria visual reproducción	9	14	16	5	14	14	15	7	16	11	14	7	16	8	13	14	5	16	193	3.6	12.06	14.00
Problemas aritméticos	7	6	4	4	8	6	4	5	7	6	7	6	8	4	5	6	4	8	93	1.3	5.81	6.00
Problemas aritméticos (T)	11	12	8	8	15	10	8	8	14	9	14	10	15	7	8	12	7	15	169	2.7	10.56	10.00
Semejanzas-abstracción	6	12	6	10	6	12	10	6	12	8	12	10	6	10	6	12	6	12	144	2.6	9.00	10.00
Clave de números	21	32	21	25	27	25	17	21	56	21	42	22	32	19	24	32	17	56	437	9.9	27.31	24.50
Cubos	6	6	3	4	6	6	6	4	6	5	6	6	6	3	6	6	3	6	85	1.1	5.31	6.00
Cubos (T)	9	13	8	12	16	17	12	12	18	13	13	13	12	7	13	13	7	18	201	2.9	12.56	13.00

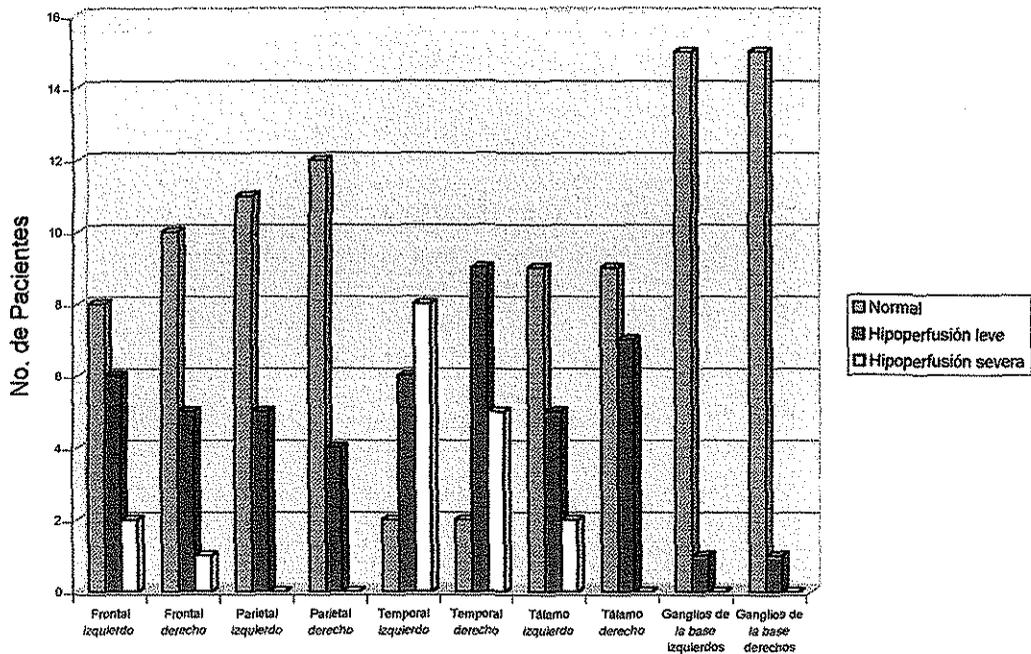


Fig 2. SPECT cerebral y FSCr

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTES - NORMALES

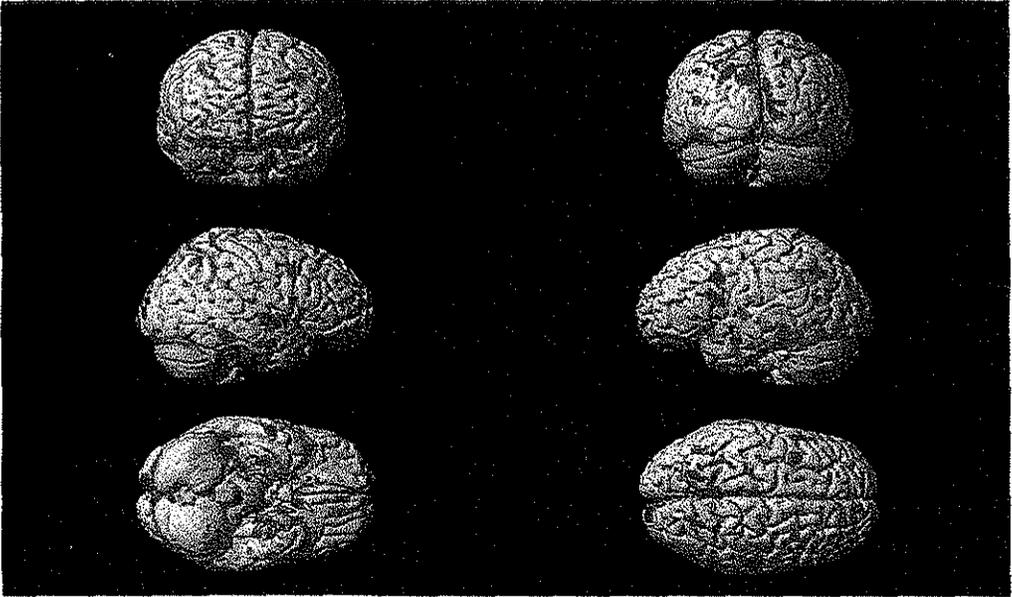
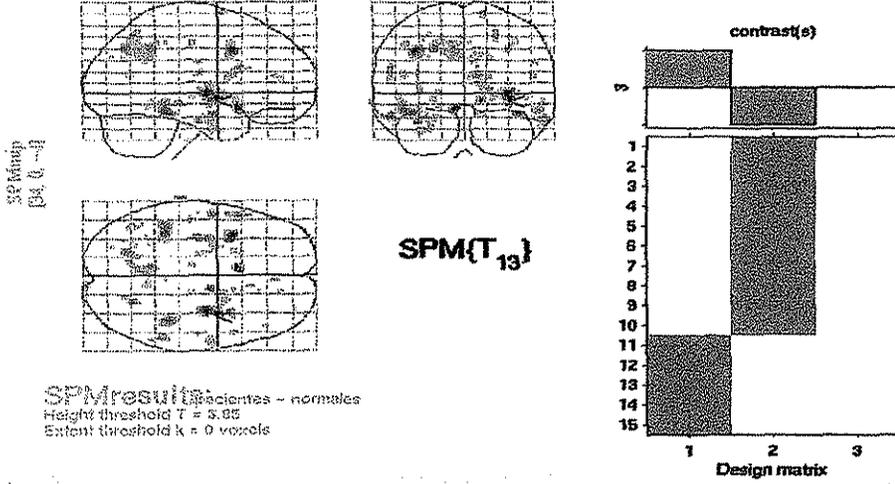


Fig 3. SPECT medición cuantitativa vs controles sanos

XV. ANEXOS

Hoja de consentimiento informado

Hoja de recolección de datos

Hoja de Consentimiento Informado

Nombre _____

La Dirección de Enseñanza y la Unidad de Cognición y Conducta del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" están interesadas en llevar a cabo estudios para correlacionar el flujo sanguíneo cerebral con el funcionamiento neuropsicológico en los pacientes con Esclerosis Múltiple.

La investigación se llevará a cabo en sesiones. La primera y segunda sesión consisten en la aplicación de una serie de pruebas dirigidos a conocer el estado actual de las funciones cognitivas, con una duración aproximada de 60 minutos en dos sesiones consecutivas. Posteriormente se realizará un estudio de SPECT cerebral.

Entiendo que puedo participar en esta investigación sin que ello interfiera en el procedimiento de atención que se me brinde en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

Con base a lo anterior:

Sí deseo participar en la investigación descrita

No deseo participar en la investigación descrita

Manifiesto haber recibido por parte de los investigadores responsables del protocolo toda la información necesaria, así como, la aclaración de dudas sobre la investigación, declarando estar de acuerdo en participar.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma Testigo 1

Nombre y firma Testigo 2

Npsic. Alma Rosa Martínez Rosas

Dra. Iris Enriqueta Martínez Juárez

Firma de los Investigadores Principales

Base de Datos

Registro	
Nombre	
Domicilio y Teléfono	
Edad (16-59)	
Género (0=H 1=M)	
Escolaridad 0=analfabeta 1=primaria 2= secundaria 3= preparatoria o equivalente 4= licenciatura	
AHF 0= ninguno 1= demencia 2= EM	
APP 0= ninguno 1= TCE	
Edad de primer brote	
Tiempo de evolución (meses)	
Número de brotes	
RM 0= sin atrofia 1= con atrofia	
PEMM 0= normal 1= anormal	
BOC 0= positivas 1= negativas	
EDSS 0,1,1.5,2,2.5 hasta 10	
Karnofsky 0 al 100%	