

Estimulación Magnética Trascraneal en los Retrovirus Humanos: Una Revisión Sistemática Desde 1985 a 2009

Fidias E. Leon-Sarmiento, MD, MSc, PhD,^{1,2}
Elías D. Granadillo-Deluche,³ María Angélica Pabón, MD¹

¹ Unidad de Parkinson y Trastornos del Movimiento, Medicinencias Research Group, Bogotá, Colombia

² Profesor de Neurología Clínica, Unidad de Medicina Aeroespacial, Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia

³ Laboratorio Neuroclínico Integral, Neuro.net, Bogotá, Fundación Tomodachi, Bogotá, Colombia

Resumen

El tracto piramidal está comprometido, en la paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) y el SIDA, siendo la estimulación magnética trascraneal la mejor herramienta paraclínica que existe a la fecha para evaluar tal compromiso en los seres humanos. Realizamos una búsqueda exhaustiva en PubMed para el periodo comprendido entre 1985 y 2009 y en Scielo.org entre 1996 y 2009 de los términos "HTLV-I, HTLV-II, HTLV-III, VIH, VIH1, VIH2, potencial evocado, potencial motor evocado, estimulación magnética trascraneal, estimulación magnética, fisiología cortico-motora, vías motoras, tracto piramidal, tracto corticoespinal, mielopatía, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, AIDS, SIDA, paraparesia espástica tropical, mielopatía asociada a HTLV-I, HAM, TSP, HAM/TSP". Se analizaron artículos publicados en inglés, español, portugués, francés y japonés. Trece artículos reportaron los resultados obtenidos por medio de estimulación magnética trascraneal. En HAM/TSP el compromiso del tracto piramidal es, principalmente, a niveles torácicos bajos, siguiendo un patrón centrípeto; en SIDA, este compromiso sigue un patrón centrífugo, el cual es mayor a nivel cerebral. Estos hallazgos podrían ayudar a reorientar las medidas de neurorehabilitación y neuromodulación que se están aplicando a la fecha en estos grupos de pacientes, las cuales se deberían aplicar antes de la instalación fatal e incapacitante en estos desórdenes neurodegenerativos asociados a retrovirus..

Palabras Clave: SIDA; HAM/TSP; VIH; HTLV-I; estimulación magnética trascraneal; estimulación trascraneal no invasiva; tracto piramidal.

Abstract

Pyramidal tract is affected in tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and AIDS; the best paraclinic tool so far known to evaluate such involvement, in humans, is transcranial magnetic stimulation. A thorough investigation was done in MEDLINE database for the period between 1985 and 2009, and in Scielo.org between 1996 and 2009 using the terms "HTLV-I, HTLV-II, HTLV-III, HIV; HIV1, HIV2, evoked potential, motor evoked potential, transcranial magnetic stimulation, magnetic stimulation, corticomotor physiology, motor tracts, pyramidal tract, corticospinal tract, myelopathy, acquired immunodeficiency syndrome, AIDS, SIDA, tropical spastic paraparesis, HTLV-I associated myelopathy, HAM, TSP, HAM/TSP". Papers in English, Spanish, Portuguese, French and Japanese were reviewed. Thirteen manuscripts reporting motor evoked potentials obtained by transcranial magnetic stimulation were identified. In HAM/TSP the pyramidal tract involvement is mainly at low thoracic levels, following a centripetal pattern; in HIV, such involvement follows a centrifugal pattern which is greater at brain level. These findings should allow to redirect neurorehabilitation and neuromodulation measures hopefully before fatal outcome or disability take place in these retroviruses-associated neurodegenerative disorders.

Keywords: SIDA; AIDS, HAM/TSP; HIV; HTLV-I; transcranial magnetic stimulation, noninvasive transcranial stimulation, pyramidal tract.

Introducción

El HTLV-I y el VIH, inicialmente denominados HTLV-III,¹ se consideran los retrovirus exógenos más patogénicos para los humanos.^{2,3} El HTLV-I fue asociado en 1985, con un trastorno neurológico caracterizado por alteraciones de la marcha, disfunción de esfínteres y espasticidad de predominio en miembros inferiores (MI) llamado paraparesia espástica tropical (tropical spastic paraparesis, TSP, en inglés) en las indias occidentales. Simultáneamente, Osame et al⁴ encontraron una asociación similar con una mielopatía endémica en el sur del Japón y la llamaron mielopatía asociada a HTLV-I (HAM).

Poco después, se reconoció que estos dos desórdenes eran una misma entidad clínica.⁶ Con el avance de las investigaciones hechas en este trastorno neurológico se ha reconocido, cada vez más, que el compromiso neural de la HAM/TSP es más generalizado de lo que se creía inicialmente.⁷⁻¹² El VIH, por otro lado, se ha relacionado con un gran número de patologías, muchas de las cuales se considera que se deben a infecciones oportunistas, con un compromiso importante de la corteza cerebral y uno muy notable a nivel subcortical.^{2,3-13} Llama la atención que, también, en 1985, cerca al comienzo de la era del VIH, se encontró que la seroconversión temprana al VIH comprometía la médula espinal, produciendo ataxia sensorial y paraparesia espástica progresiva.¹³⁻¹⁵

De manera interesante, también en 1985, fue posible estudiar el tracto corticoespinal humano utilizando una técnica llamada estimulación magnética trascraneal (EMT).¹⁶ Hoy se sabe que cuando un gran pulso de corriente pasa a través de una bobina, este se transforma y atraviesa el cráneo produciendo un malestar menor al producido por la estimulación eléctrica de alto voltaje (HIVES),¹⁷ técnica usada inicialmente para explorar el tracto corticoespinal humano en el cerebro intacto.¹⁸ Los elementos electromagnéticos colocados sobre el cuero cabelludo generan campos magnéticos de, aproximadamente, 100 milisegundos de duración y dos teslas de intensidad; cuando estos campos magnéticos se aplican sobre la corteza cerebral motora, las descargas descendentes estimulan las vías corticoespinales permitiendo registrar la actividad evocada en los músculos correspondientes.¹⁹⁻²⁰

Con esta EMT se ha estudiado el sistema nervioso central (SNC) usando diferentes protocolos, siendo el tiempo de conducción

central motor (TCCM) el parámetro investigado desde los comienzos de su uso humanos, utilizando pulsos magnéticos únicos.²¹⁻²² El TCCM es la diferencia entre las latencias de los potenciales evocados motores (PEM) obtenidos mediante la estimulación sobre el cuero cabelludo y las respuestas obtenidas por estimulación de la región cervical; también incluye la diferencia entre las latencias de los PEM obtenidos por la estimulación sobre el cuero cabelludo y la región lumbar, o entre las respuestas obtenidas en las regiones cervical y lumbar. Dicho TCCM se mide tanto en miembros superiores (MS) y MI. Con el paso del tiempo, se han desarrollado protocolos más sofisticados que incluyen estímulos pareados y repetitivos, los cuales han aumentado nuestro conocimiento sobre el comportamiento neural, sus conexiones, y su modulación plástica.¹⁹⁻²³

Para poder determinar el compromiso clínico y subclínico del sistema motor de los pacientes afectados por retrovirus exógenos, decidimos realizar una revisión sistemática de los estudios hechos con EMT a pacientes con SIDA y HAM/TSP durante los últimos veinticinco años, dada la descripción casi simultánea de estos cuadros clínicos y del método neurodiagnóstico comentado. Estos hallazgos podrían ayudar a avanzar en el conocimiento del compromiso neural de estas patologías y, a su vez, definir nuevos enfoques en los programas de neurorehabilitación de estos desórdenes neurodegenerativos.

Materiales y Métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva en MEDLINE para el período comprendido entre 1985 y el 2009, y en Scielo.org entre 1996 y 2009, para todos los artículos con palabras claves como "HTLV-I, HTLV-II, HTLV-III y VIH, VIH1, y VIH2." Se hicieron búsquedas adicionales utilizando los términos "potencial evocado, potencial motor evocado, estimulación magnética transcraneal, estimulación magnética, fisiología cortico-motora, vías motoras, tracto piramidal, tracto corticoespinal, mielopatía, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, AIDS, SIDA, paraparesia espástica tropical, mielopatía asociada a HTLV-I, HAM, TSP, HAM/TSP". Se analizaron artículos publicados en inglés, español, portugués, francés y japonés. La siguiente información se extrajo de cada manuscrito: número de pacientes, número de controles, estado serológico, estadio clínico y compromiso neurológico.

Con respecto a los PEM se consideraron las latencias, las amplitudes y el TCCM. También se revisaron otras medidas más sofisticadas que se pueden obtener mediante la utilización de la EMT con estímulos únicos ó pareados, y que incluyen los estados de inhibición y facilitación neural corticoespinal.

Resultados

Se encontraron trece artículos que reportaban valores de los PEM, obtenidos por medio de la EMT, provenientes de pacientes positivos para HTLV-I ó HIV en los cuales solo se evaluó el TCCM (Figura 1). Todos los sujetos HTLV-I positivos padecían de HAM/TSP. Con respecto al VIH se estudiaron los PEM en pacientes sintomáticos y asintomáticos; los resultados publicados por algunos grupos no permiten diferenciar si estos fueron obtenidos en individuos asintomáticos o con enfermedad manifiesta; por lo tanto, no fue posible conocer las correlaciones de las complicaciones neurológicas con las medidas reportadas.^{24,25} Solo un artículo sobre VIH informó que tuvo en cuenta los valores de los umbrales neuronales motores para hacer sus posteriores evaluaciones, pero los valores exactos de dicho umbral motor no fueron reportados.²⁴ Dos investigaciones, una sobre VIH y otra sobre HTLV-I tuvieron en cuenta la altura de los sujetos evaluados, la cual puede ser un factor de confusión importante al momento de evaluar el TCCM,^{21,26-28} pero no indicaron si hubo o no correlación con dicha variable. Los PEM obtenidos mediante EMT fueron investigados en tres y dos grupos de pacientes VIH y HTLV-I positivos, respectivamente, mientras realizaban una contracción muscular voluntaria;^{25,27,29-31} en este caso se encontraron resultados anormales en dos de los tres grupos VIH positivos y en uno de los grupos HTLV-I positivo. Dos artículos reportaron PEM en individuos VIH positivos sin reportar el número exacto de pacientes y controles incluidos en la investigación.^{27,32} De los artículos publicados, se podría afirmar que en aproximadamente 98 pacientes HTLV-I positivos y 372 pacientes VIH positivos, el tracto piramidal se evaluó con EMT. Información con respecto al tipo de bobina, el sitio de estimulación o el método de registro utilizado fue descrita de forma incompleta, razón por la cual no fue posible un análisis más profundo en este aspecto. Sólo cuatro trabajos reportaron el test utilizado para definir la seropositividad para HTLV-I ó VIH. Ningún trabajo investigó la presencia de posibles reacciones cruzadas con otros gérmes.^{2,33} Finalmente, los PEM obtenidos por HIVES y sus implicaciones en la fisiopatología de las entidades comentadas aquí, publicados previamente en idioma inglés,³⁴ no se tuvieron en cuenta en esta investigación.

HTLV-I

El TCCM se encontró prolongado, de manera significativa, en sujetos con HAM/TSP que vivían en Jamaica; en un 96% y en un 41% para los MI y MS respectivamente.²⁸ Esta prolongación fue significativa en pacientes con enfermedad moderada, principalmente en MS, sin correlación con la duración de los síntomas.

La prolongación de las latencias de los PEM fue mayor en estadios tempranos de la enfermedad, probablemente por la pérdida temprana de fibras en los tractos descendentes.²⁸ De manera similar, un estudio hecho en pacientes japoneses³⁵ mostró prolongación de los PEM en un 73.8% de los MI y 17.6% de los MS; no se encontró correlación con los hallazgos clínicos ni con el tiempo de conducción central sensitiva, lo cual sugirió que las lesiones del tracto corticoespinal y de las columnas posteriores son eventos independientes.³⁵ Contrario a esto, Shimizu et al³⁶ encontraron, también en pacientes japoneses, que el TCCM de MI y MS se prolongó significativamente y se correlacionó con el tiempo de conducción central sensorial de los MI y los MS. El TCCM en MS se correlacionó con la severidad de la enfermedad, lo cual se interpretó como el resultado de la severidad rostro-caudal de la misma.³⁶ De manera similar, hubo una correlación de los TCCM torácicos y de MI con el radio de amplitud onda F/onda M de los MI, lo cual se interpretó como la desinhibición de las células del asta anterior en pacientes con HAM/TSP.³⁶

Treinta y siete de 42 pacientes brasileños evaluados mediante EMT tuvieron PEMs anormales; dichas anomalías fue o bien solo en los MI, o en combinación con anomalías de los MS; no se encontró ninguna correlación con la duración de la enfermedad. Hashimoto et al³⁰ estudiaron los PEM obtenidos en músculos paraespinales de cuatro pacientes japoneses con HAM/ TSP. Los PEM se registraron en los niveles torácicos T3, T6, T9 y T12 y se encontraron latencias prolongadas bilateralmente de los PEM y la velocidad de conducción disminuida entre T3 y T12.

HIV

Cuatro estudios^{25,31,32,37} reportaron anomalías en el TCCM en pacientes VIH positivos; llama la atención que dos de estos cuatro estudios encontraron anomalías en el momento en que los pacientes realizaban una contracción muscular voluntaria. Moglia et al²⁵ hallaron una prolongación del TCCM entre un 44% y un 72% de los pacientes evaluados; desafortunadamente, no fue claro si estas anomalías se correlacionaban con los síntomas clínicos, dado que se promediaron los datos obtenidos de pacientes sintomáticos y asintomáticos. Zandrini et al (1990) estudiaron adictos a drogas

intravenosas, seropositivos y seronegativos para VIH, y los compararon con controles sanos. En los pacientes VIH negativos el TCCM fue normal pero prolongado en los VIH positivos, estos últimos con síntomas clínicos clasificados como estadio II o III, según el centro del control de enfermedades de Atlanta (CDC). Los pacientes que tenían TCCM prolongado progresaron a estadios más avanzados de la enfermedad en mayor proporción que aquellos que lo tuvieron normal. Según estos autores "De todos los pacientes con valores anormales del TCCM, el 73% de aquellos clasificados como clase II y el 55% de clase III, según el CDC, tendieron a progresar con mayor rapidez su cuadro clínico de SIDA",³¹ desafortunadamente, no se dio ninguna pista clínica para entender cual era la tasa de progresión reportada por estos autores. Parisi et al³² encontró anomalías en un 20% de los pacientes evaluados por medio del TCCM; sin embargo, la escasez de los datos publicados por estos autores no permite un análisis más detallado de los mismos. Estos estudios discutidos hasta aquí, contrastaron con otros^{24,27,38,39} que no encontraron anomalías del TCCM en pacientes sintomáticos o asintomáticos y seropositivos para el VIH, a pesar de un seguimiento de hasta tres años en algunos pacientes.³⁸ Por otro lado, Moglia et al²⁵ aplicaron la técnica de alta estimulación y bajo voltaje tras craneal, a 87 pacientes que tenían un estadio mixto en la clasificación del CDC, y en ellos se encontró prolongación del TCCM; sin embargo, no se realizó una correlación con los estudios de EMT o con los hallazgos clínicos obtenidos en el mismo grupo de pacientes. Godes et al³⁷ investigó el compromiso del tracto corticoespinal en cuatro pacientes con mielopatía asociada a SIDA. Los PEM se registraron los músculos trapecio, primer interóseo dorsal (PID) y tibial anterior (TA); también se investigaron los potenciales somatosensoriales evocados por estimulación del nervio mediano y tibial posterior. Un paciente tuvo latencias prolongadas en el trapecio y en el PID, y ausencia del PEM en el TA; los potenciales evocados somatosensoriales se encontraron normales. Los demás pacientes mostraron un retraso "mínimo" del PEM obtenido en los músculos trapecio y PID. De la misma forma, los potenciales evocados somatosensoriales obtenidos por estimulación de MI estaban "severamente" comprometidos y los de MS fueron "ligeramente anormales" en dos de los cuatro pacientes estudiados. Con estos resultados, los autores sugirieron un compromiso supraespinal.

Discusión

Este estudio muestra similitudes y diferencias interesantes entre los efectos de los retrovirus clasificados como exógenos, sobre la transmisión neural del tracto corticoespinal. En los pacientes afectados por HTLV-I, la principal anomalía fue la prolongación de las latencias CMCT debido al compromiso del tracto piramidal en los segmentos comprendidos entre la zona cervical inferior y la zona lumbar,^{29,35} con menor compromiso de la zona cervical superior. Estos hallazgos, en pacientes con HAM/TSP, son consistentes con las anomalías torácicas lumbares bajas que se encuentran en las investigaciones neuropatológicas y por neuroimágenes,⁴⁰ en las cuales se ha demostrado atrofia de las columnas laterales de la médula espinal.^{41,42}

Las anomalías clínicas y subclínicas demostradas por medio de la EMT en pacientes con HAM/TSP no es, al parecer, secundaria a la disfunción de la conducción nerviosa que aparentemente genera el virus, que de haberse presentado sigue un patrón del tipo vasculitis ^{43,44} ni tampoco se debería a un daño axonal claramente evidenciado en reportes patológicos,^{45,46} mas bien se debería a un aumento de la desmielinización de axones largos, la cual sigue una progresión rostrocaudal que comprometería la médula cervical de manera tardía en la enfermedad. Sin embargo, algunos pacientes debutan con compromiso a nivel de la médula cervical, dejando sin responder el hecho de si esto es un hallazgo primario o secundario del proceso patológico.^{8,47} La falta de una relación clara entre los hallazgos anormales del PEM y el compromiso clínico consideran, algunos autores, que puede deberse a la presencia de un punto crítico de degeneración de las vías neurales, no detectado aun en estos estudios en HAM/TSP.²⁸

La extensión del proceso patológico dentro de la médula espinal se encuentra aún bajo debate. En el caso de la EMT, algunos estudios mostraron compromiso del tracto piramidal, que se correlacionó con anomalías de las columnas posteriores de la médula espinal, evidentes en los hallazgos de potenciales evocados somatosensoriales.

En primera instancia se consideró que esto se debía a una inflamación generalizada que alcanzaba las columnas posteriores,³⁶ otros sugirieron, en cambio, que el compromiso de las columnas posteriores y laterales constituye un proceso degenerativo independiente. Nosotros favorecemos la primera hipótesis, porque se ha demostrado, mediante investigación neuropatológica reciente, que todo el SNC es afectado de manera simultánea.⁴²⁻⁸ La falta de correlación entre el TCCM obtenido mediante la EMT y los potenciales evocados somatosensoriales en algunos grupos de pacientes, podría deberse más a la duración de la enfermedad que a la distribución anatómica de la lesión.

Consideramos que la falta de correlación clínica se debió a la falta de medidas apropiadas en algunos de los estudios hechos con EMT, así como la no aplicación de escalas de evaluación clínica uniformes. Sin embargo, la EMT podría ser útil para monitorear la progresión de la enfermedad y las medidas terapéuticas, principalmente en estadios tempranos de la enfermedad, justo cuando el daño del flujo axonal apenas empieza y mucho antes de que la degeneración alcance su tope.²⁸

A pesar de que los cambios axonales ocurren de manera temprana en los pacientes con HAM/TSP,^{45,46} el proceso de desmielinización y el curso clínico que se han descrito a lo largo de los años se asemejan al de la esclerosis múltiple.^{49,50} Las anomalías de los PEM de los músculos paraespinales fueron bilaterales y mas uniformes y consistentes en el HAM/TSP que en la esclerosis múltiple. Sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra estudiada impide avanzar en conclusiones con respecto al compromiso paraespinal del HAM/TSP.^{30,41} De cualquier manera, el estudio del TCCM y, probablemente, de la velocidad de conducción a los músculos paraespinales obtenida mediante EMT podrían agregarse a las investigaciones de neuropatología, sugeridas en otras latitudes, con el fin de ayudar a diferenciar la esclerosis múltiple y el HAM/TSP, principalmente en lugares donde podrían traslaparse estas entidades clínicas.⁵¹⁻⁵⁴

En cuanto al VIH, las anomalías del TCCM no se encontraron de manera tan consistente comparadas con las anomalías halladas en pacientes HTLV-I positivos. Es más, el compromiso de las vías motoras en pacientes VIH positivos fue nulo en algunas series, mientras que en otras se detectaron hasta un 72% de anomalías. Sin embargo, algunas de estas alteraciones sugieren un compromiso supraespinal debido, muy probablemente, a la ausencia de un periodo inhibitorio silente,^{37,55} que debió aparecer mientras los pacientes realizaban una contracción muscular voluntaria.^{25,31}

Hoy se sabe que la contracción muscular voluntaria modifica la transmisión neural debido a efectos moduladores sobre las conexiones intracorticales, los neurotransmisores y las estructuras neurales involucradas en las eferencias corticomotoras. La contracción muscular voluntaria también recluta poblaciones de interneuronas diferentes a las que se evalúan cuando el músculo esquelético está relajado,⁵⁵ por lo tanto, es muy probable que estas anomalías del TCCM se deban a

anormalidades del SNC que comprometen las ondas directas o indirectas,¹⁹ entre otros mecanismos. En cualquier caso, las anormalidades del tracto piramidal se consideran secundarias a un proceso de desmielinización temprana, que podría ser utilizado como marcador, también, temprano de la enfermedad.³¹ Algunos autores³⁹ consideran que la fiebre pudo ser el factor causante de los resultados normales, debido a que el aumento de la temperatura torna normal la transmisión neural anormal,⁵⁶ sin embargo, este no fue el caso en las series analizadas aquí.³⁹

Algunas co-morbilidades y estresores inmunológicos podrían también ser los responsables de las discrepancias encontradas en este estudio.⁵⁷⁻⁶⁵ Por ejemplo, ciertas micotoxinas como las aflatoxinas, las cuales son inmunosupresores que crecen en los alimentos mal almacenados,^{64,65} se encontraron en drogas psicoactivas utilizadas por drogadictos en riesgo de adquirir SIDA⁶⁶ y en pacientes con TSP que viven en el suroccidente de Colombia,⁶⁵ estas neurotoxinas pueden llegar a modificar las respuestas obtenidas por la EMT mediante el mecanismo conocido como el “inocente espectador”.^{61,65-67}

En el mismo orden de ideas, cabe mencionar que existen reportes patológicos que muestran un claro compromiso de la médula espinal dorsal y lateral de pacientes VIH positivos, lo cual se asemeja a los hallazgos obtenidos a nivel patológico, en pacientes con depleción de vitamina B12,¹⁴ llaman la atención, en este punto, que algunos de los individuos evaluados por EMT tenían alteraciones nutricionales que pudieron modificar el TCCM .^{25,62,63,68}

Otros estudios muestran que los pacientes con SIDA presentan una gama de infecciones y son afectados por diferentes sustancias tóxicas, incluyendo drogas psicoactivas, las cuales pueden nublar las interpretaciones finales. Es más, pacientes VIH positivos que, a la vez, son drogadictos, presentaron anormalidades de la sustancia blanca y gris en estadios tempranos de la enfermedad, probablemente como consecuencia del consumo de drogas y el estilo de vida,⁶⁹ y estos factores también pueden haber modificado las medidas obtenidas por medio de la EMT. Como apoyo a esto, es importante anotar que los consumidores crónicos de cocaína tuvieron umbrales motores mayores a nivel cortical y ausencia de inhibición de la latencia larga, evaluados por EMT. Todos estos hallazgos muy probablemente sean secundarios a una transmisión gabaérgica anormal o a la disfunción de los canales de sodio de la membrana celular,⁷⁰⁻⁷³ y modificar las respuestas evocadas en algunos de los grupos analizados aquí.

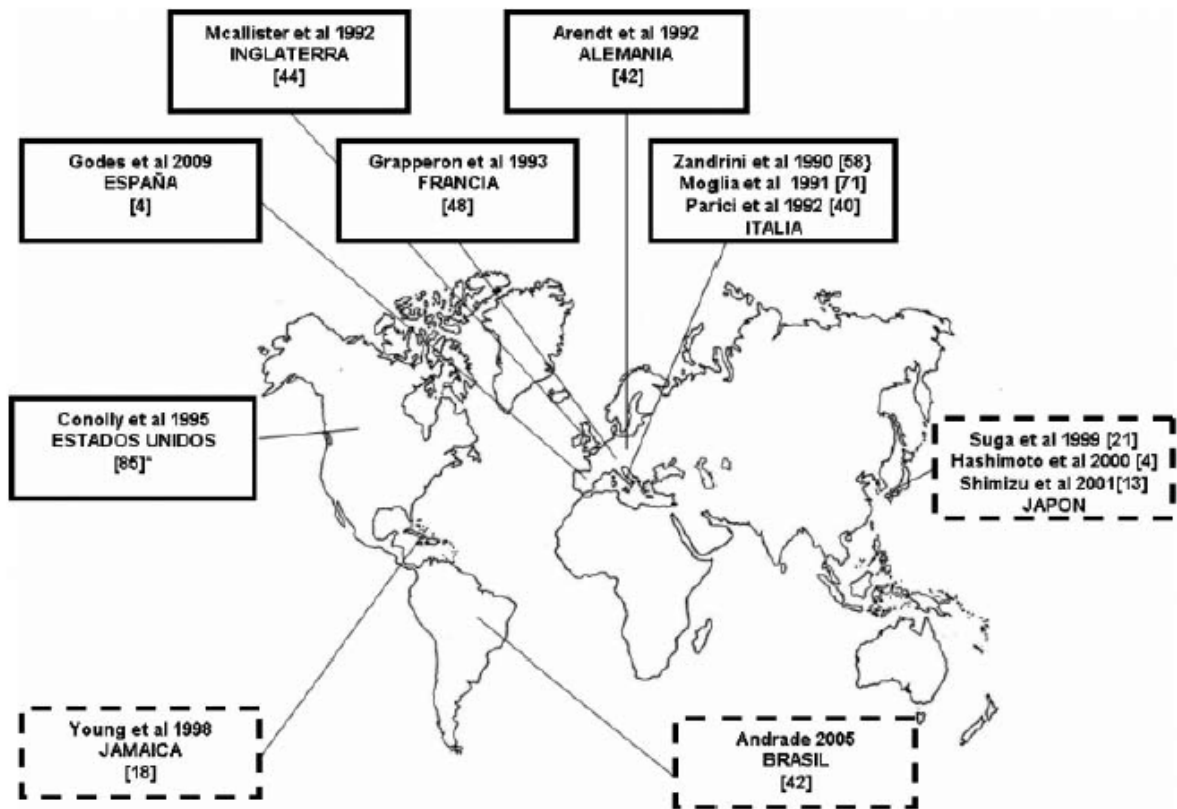


Figura 1. Ubicación geográfica de los estudios hechos con EMT para evaluar el compromiso del tracto piramidal en pacientes seropositivos a retrovirus. Línea continua: estudios hechos en pacientes con VIH; línea a trazos: estudios hechos en pacientes con HTLV-I; paréntesis: número de pacientes. *: número total en la muestra que se planeo evaluar.

Nosotros consideramos que los factores, cofactores y estresantes mencionados anteriormente, entre otros cofactores,^{2,54,57,58,61} pueden modificar la acción de retrovirus endógenos y exógenos, el curso clínico del SIDA y la HAM/TSP,^{65,72} y los resultados de la EMT^{25,38} en formas aún desconocidas, originando las discrepancias en los resultados presentados aquí. De la misma manera, dichos factores, cofactores y estresantes inmunológicos podrían explicar los hallazgos contradictorios reportados en otros estudios neurofuncionales que estudian los desórdenes neurológicos asociados a retrovirus, muchos de los cuales no han tenido aún, una explicación fisiopatológica clara.⁷⁴⁻⁷⁶

En este mismo sentido, las discrepancias reportadas en este estudio y muy probablemente en otros, podrían bien ser el resultado de una variación considerable en los criterios de inclusión, los protocolos de estimulación, la medición de resultados, el diseño del estudio, el estadio clínico de los pacientes, el número de sujetos, o el control inadecuado de los grupos estudiados. Existen, además, otras consideraciones técnicas importantes que podrían en última instancia, afectar los estudios

neurobiológicos clínicos del tracto corticoespinal de pacientes seropositivos a retrovirus; dentro de estas estarían la orientación de la bobina, la intensidad del estímulo magnético, el tipo de bobina, y la ausencia de criterios serológicos apropiados, entre otros.19,77,78

Finalmente, además de las mediciones del TCCM discutidas previamente, valdría la pena intentar utilizar medidas de EMT más sensibles y sofisticadas que permitan detectar cambios tempranos en los circuitos tálamo- cortico-basales^{20,79,80} de pacientes asintomáticos pero seropositivos a los retrovirus humanos. Como ejemplo de estas medidas podemos mencionar los umbrales corticales, las curvas de reclutamiento, los periodos silentes, y los fenómenos excitatorios e inhibitorios medidos por EMT simple o pareada. Lo ideal sería investigar estas medidas en el momento en que las fibras corticoespinales aún no estén comprometidas,^{11,12,24,72,81-86} dado que esto permitiría entender a profundidad la disfunción neurotransmisora y corticocortical presentes al inicio de la enfermedad.⁸⁶ Todo esto permitiría aplicar medidas de neurorehabilitación y neuromodulación más efectivas y apropiadas, tal y como se ha sugerido en investigaciones previas publicadas en idioma inglés,^{34,87,88} lo cual sugerimos que se haga ojala mucho antes de la instauración del cuadro fatal e incapacitante de SIDA o HAM/TSP.

Porciones de este trabajo se han presentado como parte de la tesis de Maestría en Investigaciones del Dr. Fidias E. León Sarmiento, así como en parte de los resultados publicados en inglés en la referencia No. 34.

Bibliografía

1. Shaw GM, Harper ME, Hahn BH, et al. HTLV-1. III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science* 1985; 227: 177-182.
2. Leon-Sarmiento FE. ViH & Los virus de la imaginación humana; Bogota: Celsus; 2001: 11-199.
3. Price RW, Brew B, Sidtis J, et al. The brain in AIDS: central nervous system HIV infection and AIDS dementia complex. *Science* 1988; 239: 586-592.
4. Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; 8452:407- 410.
5. Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; 8488:1031-1032.
6. Román GC, Osame M. Identity of HTLV-I-associated tropical spastic paraparesis and HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet* 1988; 8586: 651.
7. Leon-S FE. Clinical neurophysiology of HAM/TSP. En: Zaninovic V, Galindo J, Blank A, eds. HTLV-I and related diseases. Cali: XYZ 1992; 97-102.
8. Leon-Sarmiento FE, Calderon A, Hernandez HG. Two Babinski signs in seropositive (HAM) and seronegative tropical spastic paraparesis. *Arq Neurosiquiat* 2008; 66: 695-697
9. Arimura K, Rosales R, Osame M, Igata A. Clinical electrophysiologic studies of HTLV-I-associated myelopathy. *Arch Neurol* 1987; 44: 609-612.
10. Iwasaki Y, Sawada K, Aiba I, et al. Widespread active inflammatory lesions in a case of HTLV-I-associated myelopathy lasting 29 years. *Acta Neuropathol* 2004; 108: 546-551.
11. Leon-S FE, Arimura K, Arimura Y, Sonoda Y, Osame M. Contralateral early blink reflex in patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurol Sci* 1995; 128: 51-57.
12. Leon-S FE, Arimura K, Arimura Y, Suwazono S, Osame M. A Clinical neurophysiological comparative study of HAM/TSP. *Arch Med Res* 1995; 26: 397-403.
13. McArthur JC. Neurologic manifestations of AIDS. *Medicine* 1987; 66: 407-437.
14. Petito CK, Navia BA, Cho ES, et al. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985; 312: 874-879.
15. Smith T, Jakobsen J, Trojborg W. Myelopathy and HIV infection. *AIDS* 1990; 4: 589-591.
16. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 8437:1106-1107.
17. Amassian VE, Maccabee PJ. Transcranial magnetic stimulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006; 1:1620-1603.
18. Merton PA, Merton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285: 227.
19. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 2007; 55: 187-199.
20. Edwards MJ, Talelli P, Rothwell JC. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders. *Lancet Neurol* 2008; 7:827-840.
21. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, et al. The diagnostic value of motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 1999; 110:1297-1307.
22. Chen R, Cros D, Curra A, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 504-532.
23. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000; 406: 147-150.
24. Arendt G, Maecker HP, Jablonowski H, Hömberg V. Magnetic stimulation of motor cortex in relation to fastest voluntary motor activity in neurologically asymptomatic HIV-positive patients. *J Neurol Sci* 1992; 112:76-80.
25. Moglia A, Zandrini C, Alfonsi E, Rondanelli EG, Bono G, Nappi G. Neurophysiological markers of central and peripheral involvement of the nervous system in HIV-infection. *Clin Electroencephalogr* 1991; 22:193-198.
26. Claus D. Central motor conduction: method and normal results. *Muscle Nerve* 1990; 13: 1125-1132.
27. McAllister RH, Hems MV, Harrison MJG, et al. Neurophysiological assessment of peripheral nerve and spinal cord function in asymptomatic HIV-1 infection: results from the UCMSM/Medical Research Council neurology cohort. *J Neurol* 1995; 242: 406-414.
28. Young RE, Morgan OS, Forster A. Motor pathway analysis in HAM/TSP using magnetic stimulation and F-waves. *Can J Neurol Sci* 1998; 25:48-54.
29. Andrade DO. Somatosensitive and motor evoked potentials in HTLV-I associate myelopathy. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63: 843-846.
30. Hashimoto T, Uozumi T, Tsuji S. Paraspinal motor evoked potentials by magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurology* 2000; 55:885-888.
31. Zandrini C, Ciano C, Alfonsi E, Sandrini G, Minoli L, Moglia A. Abnormalities of central motor conduction in asymptomatic HIV-positive patients. Significance and prognostic value. *Acta Neurol (Napoli)* 1990; 12: 296-300.
32. Parisi L, Calandriello E, Terracciano M, Valente G, Amabile GA. Analysis of central motor pathways with CCT study in HIV infections. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 82: 27-28.
33. Parra-Piñeros JE, Valderrama V, Leon-Sarmiento FE, et al. False-positive human immunodeficiency virus tests and trypanosome cruzi infection in eastern Colombia. *South Med J* 2004; 97: 423-424.

34. Leon-Sarmiento FE, Elfakhani M, Boutros NN. The motor evoked potential in AIDS and HAM/TSP: state of the evidence. *Arq Neuropsiq* 2009; in press
35. Suga R, Tobimatsu S, Kira J, Kato M. Motor and somatosensory evoked potential findings in HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Sci* 1999; 167:102-106.
36. Shimizu H, Shiga Y, Fujihara K, Ohnuma A, Itoyama Y. Clinical and physiological significance of abnormally prolonged central motor conduction time in HAM/TSP. *J Neurol Sci* 2001; 185: 39-42.
37. Godes B, Prieto J, Esteban A, Traba A, Polo A. Corticospinal pathway evaluation in HIV associated Myelopathy. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: e136.
38. McAllister RH, Hems MV, Harrison MJ, et al. Neurological and neuropsychological performance in HIV seropositive men without symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:143-148.
39. Grapperon J, Troussset A, Jaubert D. Central and peripheral nervous system motor conduction rate in HIV infection. *Presse Med* 1993; 22:1302-1306.
40. Osame M, Nakagawa M, Umehara F, et al. Recent studies on the epidemiology, clinical features and pathogenic mechanisms of HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP) and other diseases associated to HTLV. *J Neurovirol* 1997; 3 (suppl): 50-51.
41. Arimura K, Arimura Y, Moritoyo H, et al. How helpful is thoracic paraspinial EMG in HAM/TSP. *Muscle Nerve* 1995; 18: 248-250.
42. Izumo S, Umehara F, Osame M. HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathology* 2000; 20: S65-68.
43. Arimura K, Arimura Y, Tokimura Y, et al. Neuropathy in HTLV-I associated myelopathy (HAM). *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1993; 87: S61.
44. Kiwaki T, Umehara F, Arimura Y, et al. The clinical and pathological features of peripheral neuropathy accompanied with HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Sci* 2003; 206: 17-21.
45. Umehara F, Izumo S, Nakagawa M, et al. Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 424-430.
46. Umehara F, Abe M, Koreeda Y, et al. Axonal damage revealed by accumulation of beta-amyloid precursor protein in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neurol Sci* 2000; 176: 95-101.
47. Umehara F, Nagatomo S, Yoshishige K, et al. Chronic progressive cervical myelopathy with HTLV-I infection: Variant form of HAM/TSP?. *Neurology* 2004; 63:1276-1280.
48. - Aye MM, Matsuoka E, Moritoyo T, et al. Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system. *Acta Neuropathol* 2000; 100: 245-252.
49. Leon-S FE, Arimura K, Osame M. Multiple sclerosis and HTLV-I associated myelopathy are two distinct clinical entities. *Multi Scler* 1996; 2: 88-90.
50. Puccioni-Sohler M, Yamano Y, Rios M, et al. Differentiation of HAM/TSP from patients with multiple sclerosis infected with HTLV-I. *Neurology* 2007; 68: 206-213.
51. Sanchez JL, Aguirre OM, Arcos-Burgos I, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Colombia. *Rev Neurol* 2000; 31: 1101-1103.
52. Castro-Costa CM, Carton H, Santos TJ. HTLV-I negative tropical spastic paraparesis: a scientific challenge. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 289-294.
53. Pradilla G, Leon-Sarmiento FE. Esclerosis multiple en Colombia: cerrando la brecha. *Acta Neurol Col* 2007; 23: 3-5.
54. Zaninovic V, Leon-S FE. Fifteen years of followup on HTLV-I positive and HTLV-I negative spastic paraparesis patients in southwestern Colombia, Southamerica. *J Neurovirol* 1996; 2: 357-360.
55. Werhahn KJ, Behrang-Nia M, Bott MC, Klimpe S. Does the recruitment of excitation and inhibition in the motor cortex differ?. *J Clin Neurophysiol* 2007; 24: 419-423.
56. Denys EH. The influence of temperature in clinical neurophysiology. *Muscle Nerve* 1991; 14: 795-811.
57. Duesberg P. AIDS data. *Science* 1995; 268: 350-352.
58. Duesberg PH. The role of drugs in the origin of AIDS. *Biomed Pharmacother* 1992; 46: 3-15.
59. Leon-S FE, Carpintero M, Bayona J, et al. La falta de refrigeracion y la intoxicación por micotoxinas son cofactores fundamentales en la paraparesia espastica tropical. *Rev Neurol* 1998; 152: 564-567.
60. Leon-S FE, Rivera SA, Vargas EJ, Van Bentum A & Grupo ASINO-HIV. Sida en Santander ¿ malas interpretaciones, falta de recursos...o que?. *Acta Med Col* 1998; 23: S243.
61. Leon-Sarmiento FE, Carpintero M. Retrovirus, micotoxinas, inmunosupresion and neurodegeneration. *Rev Neurol* 2002; 35: 562-571.
62. Misra UK, Kalita J. Comparison of clinical and electrodiagnostic features in B12 deficiency neurological syndromes with and without antiparietal cell antibodies. *Postgrad Med J* 2007; 83: 124-127.
63. Leon-S FE, de Castro Costa CM, Gaffga N. Discrepancy, coincidence or evidence in chronic idiopathic spastic paraparesis throughout the world. *Arq NeuroPsiquiatr* 1997; 55: 530-535.
64. Tamer SK, Misra S, Jaiswal S. Central motor conduction time in malnourished children. *Arch Dis Child* 1997; 77:323-325.
65. Anthony IC, Arango JC, Stephens B, Simmonds P, Bell JE. The effects of illicit drugs on the HIV infected brain. *Front Biosci* 2008; 13:1294-1307
66. Leon-S FE, Ariza-Deleon A, Leon ME, Ariza-C A. Peopling the Americas. *Science* 1996; 273: 723-724
67. Leon-S FE, Carpintero M, Gaffa N, Ocampo L, Bayona J. Mycotoxins in myelopathies of man. *Lancet* 1996; 348 :1039
68. Hendrickse RG, Maxwell SM. Heroin addicts, AIDS, and aflatoxins. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 1257.
69. Leon-Sarmiento FE, Bayona-Prieto J, Leon-S ME. Micotoxinas, mielopatias y mucho mas en, para y desde Colombia. *Rev Sal Pub* 2007; 9: 315-316.
70. Boutros NN, Lisanby SH, Tokuno H, et al. Elevated motor threshold in drug-free, cocaine-dependent patients assessed with transcranial magnetic stimulation. *Biol Psychiat* 2001; 49: 369-373.
71. Boutros NN, Lisanby SH, McClain-Furmanski D, et al. Cortical excitability in cocaine-dependent patients: a replication and extension of TMS findings. *J Psychiatr Res* 2005; 39:295-302.
72. Nath A, Maragos WF, Avison MJ, et al. Acceleration of HIV dementia with methamphetamine and cocaine. *J Neurovirol* 2001; 7: 66-71.
73. Sundaesan K, Ziemann U, Stanley J, et al. Cortical inhibition and excitation in abstinent cocaine-dependent patients: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport* 2007; 18: 289-292.
74. Jabbari B, Russo MB, Russo ML. Electroencephalogram of asymptomatic adult subjects. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 102-105.
75. Nuwer MR. Asymptomatic HIV infection does not cause EEG abnormalities: results from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Neurology* 1992; 42: 1214-1219

76. Pierelli F, Soldati G, Zambardi P, et al. Electrophysiological study (VEP, BAEP) in HIV-1 seropositive patients with and without AIDS. *Acta Neurol Belg* 1993; 93: 78-87.
77. Leon-S FE, Pradilla G. Antero-posterior location of the pyramidal tract in the internal capsule in an alive patient. *Inv Clin* 1994; 35: 67-75.
78. Ugawa Y, Kanazawa I. Motor-evoked potentials: unusual findings. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1641-1645.
79. Bakshi R. Neuroimaging of HIV and AIDS related illnesses: a review. *Front Biosci* 2004; 9: 632-646.
80. Bohlhalter S, Leon-Sarmiento FE, Hallett M. Ab80. - normal motor cortex excitability in peripheral injury associated focal dystonia. *Mov Dis* 2007; 22: 1186- 1189.
81. Arendt G, Heffer H, Elsing C, et al. Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. *J Neurol* 1990; 237: 362-368.
82. Baldeweg T, Catalan J, Pugh K, et al. Neurophysiological changes associated with psychiatric symptoms in HIV-infected individuals without AIDS. *Biol Psychiat* 1997; 41:474-487.
83. Koutsilieri E, Sopper S, Scheller C, ter Meulen V, Riederer P. Parkinsonism in HIV dementia. *J Neural Trasm* 2002; 109: 767-775.
84. Morgan DJ, Caskey MF, Abbehusen C, et al. Brain magnetic resonance imaging white matter lesions are frequent in HTLV-I carriers and do not discriminate from HAM/TSP. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23: 1499-1504
85. Silva MT, Mattos P, Alfano A, Araújo AQ. Neuropsychological assessment in HTLV-1 infection: a comparative study among TSP/HAM, asymptomatic carriers, and healthy controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1085-1089.
86. Lopez OL, Smith G, Meltzer CC, Becker JT. Dopamine systems in human immunodeficiency virus-associated dementia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1999; 12:184-192.
87. Berger JR, Arendt G. HIV dementia, the role of the basal ganglia and dopaminergic systems. *J Psychopharmacol* 2000; 14:214-221.
88. Bayona-Prieto J, Bayona EA, Leon-Sarmiento FE. Neurorehabilitacion: la otra revolución en el siglo XXI. *Acta Med Col* 2009; 34: 88-92.