

con infecciones por varicela. La ataxia cerebelosa se corresponde con el 50% de los síndromes neurológicos posteriores a la varicela, que en su totalidad se dan en 1 de cada 1.000 casos de varicela infantil. El pronóstico de recuperación es excelente, aunque la duración de los síntomas oscila desde pocos días a 3-4 semanas. El hecho de que la mayoría de casos remitan de forma espontánea y de que la etiología (invasión directa frente a autoinmunidad) no esté aclarada deja sin resolver la utilización de tratamiento con corticosteroides.

Bibliografía

- Arnett, P., Ben-Zacharia, A., Benedict, R., et al. 2005, The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis, *Mult Scler*, vol. 11, pp. 328-337
- Berger, T., Rubner, P., Schautzer, F., et al. 2003, Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event, *N Engl J Med*, vol. 349, pp. 139-145
- Bo, L., Vedeler, C. A., Nyland, H., et al. 2003, Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration, *Mult Scler*, vol. 9, pp. 323-331
- Brex, P. A., Ciccarelli, O., O'Riordan, J. I., et al. 2002, A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis, *N Engl J Med*, 2002; vol. 346, pp. 158-164
- Bronnum-Hansen, H., Koch-Henriksen, N., & Stenager, E. 2004, Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis, *Brain*, vol. 127, pp. 844-850
- Bronnum-Hansen, H., Stenager, E., Nylev, S. E., & Koch-Henriksen, N. 2005, Suicide among Danes with multiple sclerosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 76, pp. 1457-1459
- Caramanos, Z., Narayanan, S., & Arnold, D. L. 2005, 1H-MRS quantification of tNA and tCr in patients with multiple sclerosis: a meta-analytic review, *Brain*, vol. 128, pp. 2483-2506
- Charil, A., Yousry, T. A., Rovaris, M., et al. 2006, MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation," *Lancet Neurol*, vol. 5, pp. 841-852
- Cohen, J. A., Cutter, G. R., Fischer, J. S., et al. 2002, Benefit of interferon beta-la on MSFC progression in secondary progressive MS, *Neurology*, vol. 59, pp. 679-687
- Conlon, P., Oksenberg, J. R., Zhang, J., & Steinman, L. 1999, The immunobiology of multiple sclerosis: an autoimmune disease of the central nervous system, *Neurobiol Dis*, vol. 6, pp. 149-166
- Cutter, G. R., Baier, M. L., Rudick, R. A., et al. 1999, Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure, *Brain*, vol. 122, pp. 871-882
- Durelli, L., Verdun, E., Barbero, P., et al. 2002, Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-la for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN), *Lancet*, vol. 359, pp. 1453-1460
- Dyment, D. A., Ebers, G. C., & Sadovnick, A. D. 2004, Genetics of multiple sclerosis, *Lancet Neurol*, vol. 3, pp. 104-110
- Hafner, D. A., Slavik, J. M., Anderson, D. E., et al. 2005, Multiple sclerosis, *Immunol Rev*, vol. 204, pp. 208-231
- Hartung, H. P., Gonsette, R., König, N., et al. 2002, Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial, *Lancet*, vol. 360, pp. 2018-2025
- Hommes, O. R., Sorensen, P. S., Fazekas, F., et al. 2004, Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial, *Lancet*, vol. 364, pp. 1149-1156
- Jacobs, L. D., Cookfair, D. L., Rudick, R. A., et al., for the Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG), 1996, Intramuscular interferon beta-la for disease progression in relapsing multiple sclerosis, *Ann Neurol*, vol. 39, pp. 285-294
- Johnson, K. P., Brooks, B. R., Cohen, J. A., et al., for the Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group, 1998, Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability, *Neurology*, vol. 50, pp. 701-708
- Johnson, K. P., Brooks, B. R., Cohen, J. A., et al., for the Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group, 1995, Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial, *Neurology*, vol. 45, pp. 1268-1276
- Kantarci, O., & Wingerchuk, D. 2006, Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights, *Curr Opin Neurol*, vol. 19, pp. 248-254
- Kappos, L., Polman, C., Pozzilli, C., et al. 1998, Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis, *Lancet*, vol. 352, pp. 1491-1497
- Kappos, L., Weinshenker, B., Pozzilli, C., et al. 2004, Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials, *Neurology*, vol. 63, pp. 1779-1787
- King, J., McLeod, J., Gonsette, R. E., et al. 2001, Randomized controlled trial of interferon-beta-la in secondary progressive MS—clinical results, *Neurology*, vol. 56, pp. 1496-1504
- Kleinschmidt-DeMasters, B. K., & Tyler, K. L. 2005, Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-la for multiple sclerosis, *N Engl J Med*, vol. 353, pp. 369-374
- Kutzelnigg, A., Lucchinetti, C. F., Stadelmann, C., et al. 2005, Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis, *Brain*, vol. 128, pp. 2705-2712
- Langer-Gould, A., Atlas, S. W., Green, A. J., et al. 2005, Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab, *N Engl J Med*, vol. 353, pp. 375-381
- Lublin, F. D., & Reingold, S. C. 1996, Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis, *Neurology*, vol. 46, pp. 907-911
- Lucchinetti, C., Brack, W., Parisi, J., et al. 2000, Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination, *Ann Neurol*, vol. 47, pp. 707-717
- Lucchinetti, C. F., Mandler, R. N., McGavern, D., et al. 2002, A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica, *Brain*, vol. 125, pp. 1450-1461
- Nocentini, U., Pasqualetti, P., Bonavita, S., et al. 2006, Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, *Mult Scler*, vol. 12, pp. 77-87
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., & Weinshenker, B. G. 2000, Multiple sclerosis, *N Engl J Med*, vol. 343, pp. 938-952
- Panitch, H., Goodin, D. S., Francis, G., et al. 2002, Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS—the EVIDENCE trial, *Neurology*, vol. 59, pp. 1496-1506
- Patrikios, P., Stadelmann, C., Kutzelnigg, A., et al. 2006, Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients, *Brain*, vol. 129, pp. 3165-3172
- Pittock, S. J., Mayr, W. T., McClelland, R. L., et al. 2004, Change in MS-related disability in a population-based cohort: a 10-year follow-up study, *Neurology*, vol. 62, pp. 51-59
- Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E., et al. 2006, A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis, *N Engl J Med*, vol. 354, pp. 899-910
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., et al. 2005, Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria," *Ann Neurol*, vol. 58, pp. 840-846
- Prineas, J. W., Kwon, E. E., Cho, E. S., et al. 2001, Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis, *Ann Neurol*, vol. 50, pp. 646-657
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group, 1998, Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-la in relapsing/remitting multiple sclerosis, *Lancet*, vol. 352, pp. 1498-1504
- Rudick, R. A., Stuart, W. H., Calabresi, P. A., et al. 2006, Natalizumab plus interferon beta-la for relapsing multiple sclerosis, *N Engl J Med*, vol. 354, pp. 911-923
- Schwarz, S., Mohr, A., Knauth, M., et al. 2001, Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients, *Neurology*, vol. 56, pp. 1313-1318

- Tintore, M., Rovira, A., Rio, J., et al. 2006, Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes, *Neurology*, vol. 67, pp. 968-972
- Tremlett, H., Paty, D., & Devonshire, V. 2006, Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported, *Neurology*, vol. 66, pp. 172-177
- Vukusic, S., & Confavreux, C. 2006, Pregnancy and multiple sclerosis: the children of PRIMS, *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 108, pp. 266-270
- Weinshenker, B. G., Wingerchuk, D. M., Pittock, S. J., et al. 2006, NMO-IgG: a specific biomarker for neuromyelitis optica, *Dis Markers*, vol. 22, pp. 197-206
- Wilier, C. J., Dyment, D. A., Risch, N. J., et al. 2003, Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 100, pp. 12877-12882
- Wingerchuk, D. M., Lennon, V. A., Pittock, S. J., et al. 2006, Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica, *Neurology*, vol. 66, pp. 1485-1489
- Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en www.nicp.com.

Conceptos fisiopatológicos 1627

Exploración física 1628

Pruebas de laboratorio 1629

Opciones de tratamiento 1631

Abordaje sistemático para predecir el pronóstico 1631

Cuando el corazón se para y se interrumpe el flujo cerebral, los pacientes pierden el conocimiento y muchos pueden permanecer comatosos tras el restablecimiento de la circulación. Lógicamente, esta lesión global al cerebro es profunda y más del 70% de los pacientes mueren o permanecen comatosos 24 horas después de la reanimación cardiopulmonar (Rogove et al, 1995; Zandbergen et al, 2006). La lesión anóxica-isquémica también puede ocurrir (aunque está peor definida o peor entendida) en los pacientes con parada respiratoria o hipoxemia grave (p. ej., asfixia) y en shock. La corrección precoz de la hipoxemia y la hipovolemia en estas situaciones es necesaria para que el resultado de la intervención sea satisfactorio. El intervalo de tiempo hasta la corrección puede ser menos importante que la gravedad inicial de la alteración.

Alrededor de 100.000 pacientes al año son ingresados en Estados Unidos en las unidades de cuidados intensivos con lesión cerebral anóxica-isquémica tras la reanimación cardiopulmonar (Pederby et al, 2003). Aunque la fisiopatología de la lesión cerebral producida por la parada cardiorrespiratoria es bien conocida, se sabe menos sobre la neuroprotección. No obstante, hay alguna esperanza de que la inducción de una hipotermia moderada podría repercutir no sólo sobre la supervivencia, sino también mejorar el pronóstico neurológico siempre que los pacientes se sometan a la hipotermia inmediatamente (Broccard, 2006). Este capítulo valora de forma crítica el conocimiento actual de la lesión cerebral anóxica-isquémica tras la parada cardíaca y respiratoria. Los estudios han descrito herramientas para predecir el pronóstico y la American Academy of Neurology (Wijdicks et al, 2006) ha propuesto una serie de recomendaciones para la predicción de un mal pronóstico.

El deterioro postanóxico diferido causado por la intoxicación por monóxido de carbono se discute en el Capítulo 62A.

CONCEPTOS FISIOPATOLÓGICOS

Una de las cuestiones fundamentales que afrontan los científicos y los clínicos es si existe un período específico durante el cual estos pacientes se pueden tratar efectivamente. ¿Es el daño del cerebro permanente en el ictus, o hay procesos en marcha sobre los que se podría influir y modular? Hay varios hechos clínicos importantes. En primer lugar, con

la parada respiratoria, bien sea debida a asistolia o a fibrilación ventricular, no existe flujo medible en el cerebro. Además, incluso con las técnicas estándar de reanimación cardiopulmonar, sólo se puede lograr un tercio del flujo sanguíneo cerebral previo a la parada (Maramattom y Wijdicks, 2005). Además, los ritmos de shock (taquicardia ventricular y fibrilación ventricular) tienen un mejor pronóstico que los ritmos que no son característicos de shock, como la asistolia y las bradiarritmias, reflejados por el restablecimiento de un adecuado flujo cerebral cuando mejora la fracción de eyección del ventrículo (Callans, 2004). En segundo lugar, existe un período crítico tras el cual la reanimación cardiopulmonar no es capaz de restablecer una función neuronal normal. Este intervalo de tiempo está mal definido, pero se sabe que las reservas neuronales de oxígeno se han agotado en los 20 segundos siguientes a la parada cardíaca y que se produce necrosis cerebral como consecuencia de la isquemia. Existen dudas sobre si la hipoxemia sola puede producir necrosis, y aunque pueda producir daño (fundamentalmente en el estriado), la necrosis rara vez se ve en pacientes con unos valores de PO₂ menores de 20 mmHg.

Una vez que el cerebro se ha dañado por una lesión anóxica-isquémica, se ponen en marcha varios mecanismos bioquímicos (Fig. 59.1). La vulnerabilidad neuronal selectiva a este tipo de lesión afecta a zonas del hipocampo, el sector CA-1, el tálamo, el neocórtex y las células de Purkinje (Fig. 59.2). La necrosis de la corteza afecta a las capas tres, cuatro y cinco y se conoce anatomopatológicamente como necrosis laminar. La vulnerabilidad de estas zonas se puede explicar por la presencia de receptores de neurotransmisores excitatorios o por las elevadas demandas metabólicas de estas neuronas. Una pregunta importante es si se produce necrosis o apoptosis. La cascada de muerte celular que afecta a varias señales moduladores o de degradación se ha documentado en la isquemia cerebral global, pero si la manipulación de estos procesos es efectiva sigue sin estar claro (Ogawa, 2007). Un inhibidor de la caspasa no afectó al pronóstico neurológico tras 6 minutos de parada cardiorrespiratoria en ratas (Teschendorf et al, 2001).

Otro mecanismo de daño es la lesión cerebral excitatoria. El flujo de glutamato debido a la lesión isquémica aumenta la concentración de calcio intracelular, lo que da lugar a una lesión neuronal. El exceso de liberación de calcio origina otros procesos que incluyen la activación de enzimas catabólicas y de endonucleasas. La excitotoxicidad del glu-

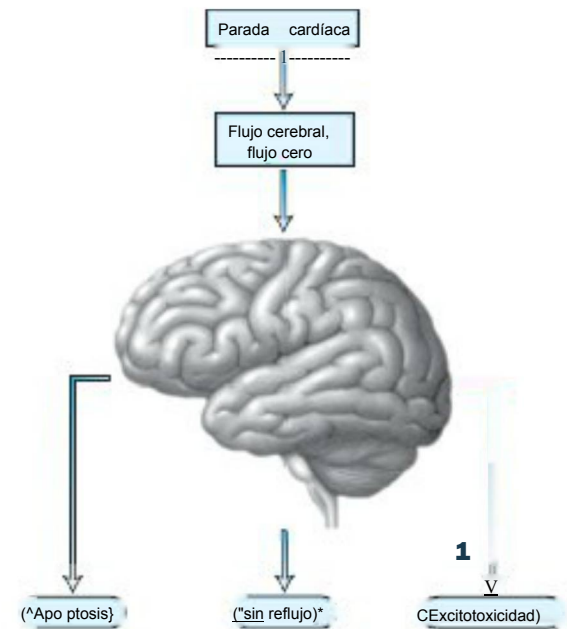


FIGURA 59.1 Mecanismos de la lesión cerebral tras una parada cardíaca.

tamato ha permanecido como la principal hipótesis para explicar la lesión neuronal y se ha hecho más probable tras documentarse la neuroprotección con N-metil-D-aspartato (NMDA) o los antagonistas del receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA). El interés de la investigación se ha centrado en el fenómeno llamado «ausencia de reflujo». Este concepto se basa en la premisa de que tras el restablecimiento de la circulación, existen déficits mayores de reperfusión de la microcirculación. Se puede producir coagulación

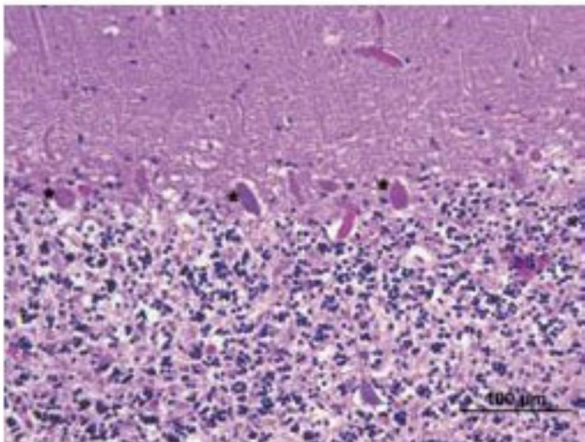


FIGURA 59.2 Pérdida de células de Purkinje tras una parada cardíaca (los asteriscos señalan las pocas células supervivientes).

en estas zonas de reperfusión, con formación de fibrina intravascular y con microtrombos; este concepto es actualmente un incentivo para un ensayo de reperfusión usando el activador tisular del plasminógeno recombinante (t-PA). Además, el uso de soluciones hipertónicas hiperoncóticas mejoró estos déficits de perfusión. A pesar de nuestro conocimiento de la fisiopatología de la lesión anóxica-isquémica basada en cuidadosos experimentos animales, la realidad clínica es descorazonadora. Algunos ensayos clínicos con barbitúricos o calcioantagonistas no han tenido éxito (Maramattom y Wijdicks, 2005). La hipotermia inducida, que inhibe la apoptosis y reduce la formación de radicales libres y de neurotransmisores excitatorios, podría ser la única intervención actual beneficiosa (Bernard et al, 2002; Grupo THACAS, 2002). Los pacientes que permanecen comatosos tras la reanimación cardiopulmonar, por desgracia tienen con frecuencia un pronóstico muy malo. La mejoría del pronóstico podría venir de una intervención precoz y de la administración de fármacos neuroprotectores al inicio de la reanimación, más que cuando el paciente entra en el hospital.

EXPLORACIÓN FÍSICA

El despertar precoz tras la reanimación cardiopulmonar, los signos clínicos que indican localización de los estímulos dolorosos o la respuesta a órdenes sencillas son indicadores de buen pronóstico. Sin embargo, la bibliografía actual no proporciona ningún criterio sobre el que basar el buen pronóstico. La mayor parte de los estudios se han concentrado específicamente en la exploración del paciente, asumiendo un mal pronóstico. Se estima que el 25% de los pacientes permanecen en coma en las primeras 24 horas. La tasa de mortalidad en pacientes que han sido reanimados tras una parada cardiorrespiratoria se aproxima al 80-90% cuando no se han despertado en las primeras 24 horas (Zandbergen et al, 2006).

La exploración neurológica clínica sigue un procedimiento estándar con exploración de los reflejos del tronco encefálico, las respuestas motoras al dolor y con atención específica a los mioclonos y las anomalías oculares espontáneas o provocadas. Debido a que el tronco encefálico es mucho más resistente a la lesión anóxica-isquémica que la corteza cerebral, los reflejos del tronco, incluido el reflejo pupilar a la luz, a menudo son normales. La ausencia de respuestas pupilares se puede deber a una dosis alta de atropina intravenosa usada durante la reanimación, aunque la respuesta pupilar a menudo se puede encontrar cuando se examina con una lupa. Las pupilas fijas y dilatadas a las 6 horas de la reanimación son un signo de mal pronóstico, pero esto rara vez se presenta de forma aislada y suele ser indicación de que el tronco encefálico también ha quedado afectado por la lesión anóxica-isquémica. Los reflejos corneales están ausentes en alrededor de un tercio de los pacientes, pero reaparecen pronto. Mucho más importante es la presencia de trastornos en los movimientos del ojo (Wijdicks, 2002). La mirada sostenida hacia arriba es indicativa de una lesión bihemisférica global que puede incluir el tálamo. En algunos pacientes, la mirada hacia abajo se puede conseguir agitando rápidamente la cabeza o intentando provocar una respuesta ocular vestibular (Johkura et al, 2004). Otras alteraciones del ojo, incluida la mirada en ping-pong o las desviaciones laterales periódicas de la mirada, no se han explorado específicamente para ver si tienen valor pronóstico (Diesing y Wijdicks, 2004). El parpadeo continuo a menudo es un hallazgo común en los pacientes en coma, aunque no se conoce el sustrato anatómico. Un signo clínico importante es un estatus epiléptico mioclónico, definido por sacudidas que afectan a los músculos faciales, las extremidades y los músculos ab-

dominales (Thomke et al, 2005; Young et al, 2005). Estas sacudidas a menudo se provocan por el tacto o al coger la mano y también pueden afectar al diafragma, lo que complica la ventilación. El estatus epiléptico mioclónico es un fenómeno agónico, que indica un pronóstico muy malo. Un elevado porcentaje de estos pacientes tienen un patrón de brote-supresión en el electroencefalograma (EEG) y en la tomografía axial computarizada (TC), lo que indica infarto o edema cerebral. El estatus epiléptico mioclónico, no obstante, se debería distinguir del mioclonus debido a intoxicación o a encefalopatía hepática.

El estatus epiléptico mioclónico se debería distinguir de las convulsiones generalizadas tónico-clónicas. El estatus epiléptico convulsivo es infrecuente, al igual que el estatus no convulsivo.

La respuesta motora al dolor necesita ser clasificada y descrita en ausencia de dolor, respuesta extensora, respuesta patológica en flexión o ausencia de respuesta motora. La falta de respuesta motora a la compresión del lecho ungueal en la valoración inicial no predice necesariamente un mal pronóstico. Puede representar el síndrome del «hombre en el tonel», que se produce tras un infarto bilateral en la zona fronteriza en las regiones irrigadas por la cerebral anterior y media. La afectación de este territorio dará lugar a una debilidad prolongada de los brazos con hallazgos normales en las extremidades inferiores. El pronóstico de estos pacientes a menudo es mejor que el de los pacientes con lesión isquémica-anóxica.

El pronóstico de los pacientes en coma va desde el fallecimiento, incluida la muerte cerebral (v. Fig. 59.4) a un estado vegetativo persistente (v. Capítulos 5 y 35A), a despertarse con discapacidades que van desde un estado mínimamente consciente (v. Capítulo 5) a una recuperación completa (v. Capítulo 52).

El despertar del coma puede ser lento y prolongado, aunque la mayor parte de los pacientes se despiertan en las primeras 24 horas. En la serie de los autores, 17 de 20 pacientes con lesión isquémica postanóxica se despertaron en las 24 horas siguientes a la parada cardíaca, pero el despertar se puede producir en los 3 primeros meses tras el inicio; sin embargo, rara vez se produce sin un déficit grave, como un síndrome amnésico u otros hallazgos neurológicos (Tabla 59.1).

Una lesión sistémica adicional asociada con la reanimación cardiopulmonar puede confundir al realizar la exploración neurológica. Varios pacientes presentan una insuficiencia renal aguda o una lesión hepática asociadas. Además, se ha administrado medicación para controlar el dolor o para facilitar la ventilación mecánica. A menudo los pacientes se han tratado con fentanilo y con lorazepam, ambos con una larga vida media de eliminación (Tabla 59.2).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Una revisión basada en la evidencia de todas las pruebas de laboratorio encontró que muchas tenían un valor pronóstico insuficiente (Wijdicks et al, 2006). Algunas pruebas de laboratorio muy extendidas son el EEG, la TC o la RM, los potenciales evocados y los biomarcadores séricos.

TABLA 59.2

Fármacos sedantes

FÁRMACO	VIDA MEDIA DE ELIMINACIÓN (HORAS)
Morfina	1,5-4
Fentanilo	2-5
Alfentanilo	1,5-3,5
Midazolam	1-4
Lorazepam	10-20
Propofol	2

Los potenciales evocados somatosensoriales (PES) se usan con más frecuencia que el EEG, que se clasifica en grados de gravedad. Los denominados patrones malignos incluyen brote-supresión, coma alfa con ondas agudas periódicas y puntas, y un EEG isoelectrico o muy suprimido. Este último patrón a menudo indica una pérdida de todas las funciones del tronco encefálico y el paciente se debe volver a examinar para documentar el diagnóstico clínico de muerte cerebral. No obstante, se ha descrito una supresión marcada en los pacientes con una función del tronco encefálico bajo intacta.

De interés más reciente son los potenciales evocados somatosensoriales (PES) (Madl y Holzer, 2004). Los PES no se ven influidos por fármacos, temperatura o alteraciones metabólicas agudas y son más precisos para el pronóstico (Chen et al, 1996). Los PES requieren la estimulación del nervio mediano, que luego resulta en un potencial en el plexo braquial, la médula espinal cervical y, por último, potenciales de la corteza bilateral (N20). Para que los PES sean fiables, el potencial de la médula cervical tiene que reconocerse y esto puede ser una preocupación importante en los pacientes con una lesión grave anóxica-isquémica que afecta a la médula espinal cervical.

Algunos trabajos se han centrado en el uso de marcadores biomecánicos en el pronóstico. La mayor parte de los estudios han examinado la enolasa neuroespecífica sérica (NSE) y S100 en los supervivientes comatosos. La enolasa específica neuronal es un gamma isómero de la enolasa que se localiza en las neuronas, y S100 (Böttiger et al, 2001; Tainen et al, 2003; Wang et al, 2004) es una proteína astrogliar que se une al calcio. Además, estudios previos han examinado la isoenzima cerebral de la creatinina (CKBB). La utilidad de estos biomarcadores es cuestionable. Ninguno de estos estudios están automatizados y puede llevar tiempo obtener la prueba, además de que puede que la estandarización no sea óptima.

Las técnicas de neuroimagen, especialmente la RM, han centrado el interés. La RM puede documentar una lesión significativa y estudios previos sugieren que las alteraciones corticales son importantes en la predicción del despertar (Wijdicks et al, 2001). La RM convencional puede ser normal o sólo verse alteraciones en la RM ponderada en difusión (Fig. 59.3). Si la RM es útil en el pronóstico, no está claro.

TABLA 59.1 Síndromes clínicos tras la encefalopatía postanóxica-isquémica

CLÍNICA	MECANISMO	PRONÓSTICO
Síndrome del «hombre en el tonel»	Infartos frontera bilaterales	Incierto, puede mejorar mucho
Enfermedad de Parkinson	Infartos en el estriado	Mejoría posible
Mioclonus de acción	Infartos cerebelosos	En pacientes despiertos, puede mejorar con medicación

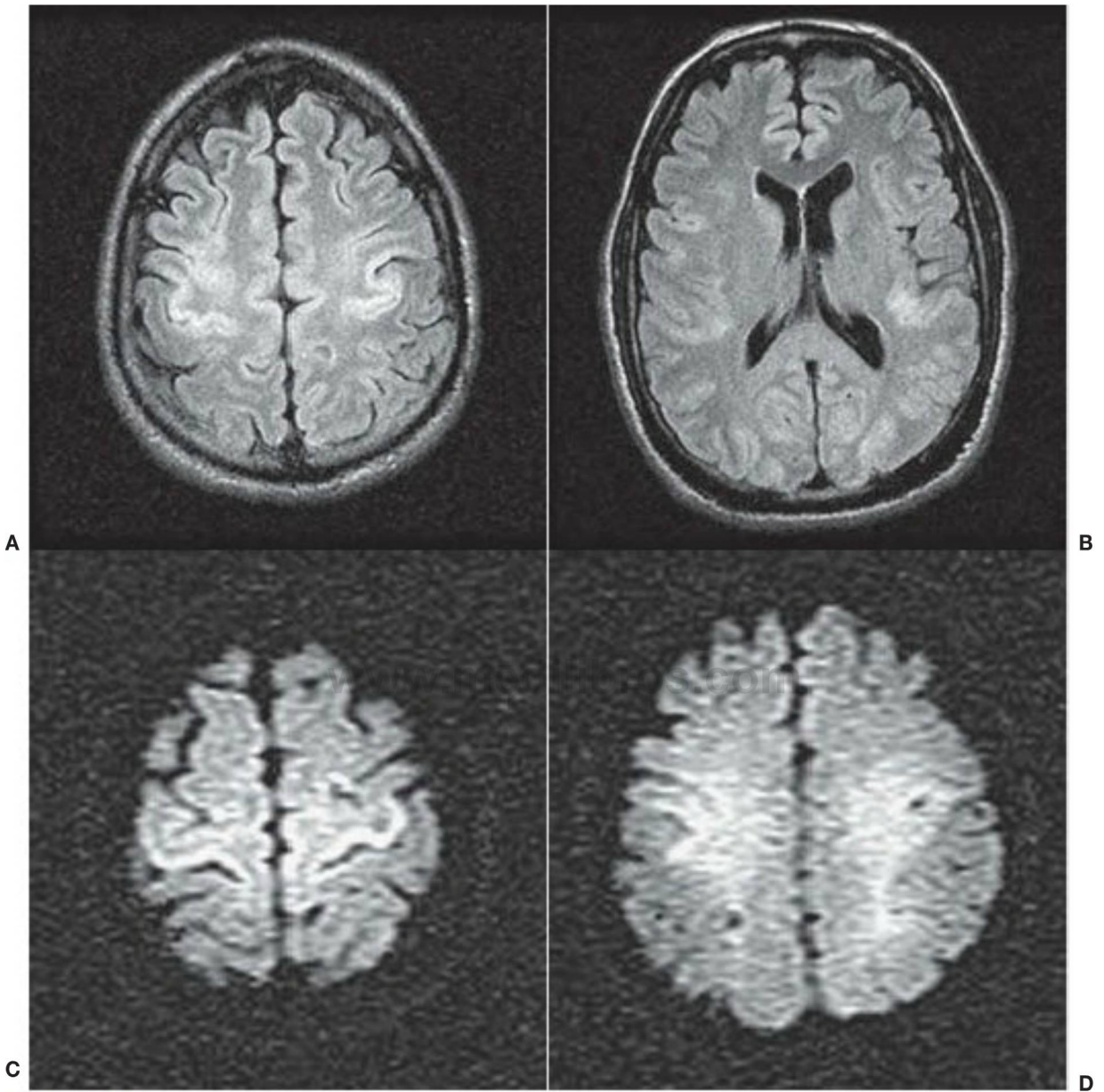


FIGURA 59.3 Imagen de resonancia magnética por recuperación de inversión con atenuación del líquido en una lesión anóxica-isquémica. Se ven hiperintensidades en la corteza por la necrosis laminar.

Continúa



E

FIGURA 59.3 cont. Las hiperintensidades son indicativas de lesión cortical.

claro. Se han llevado a cabo estudios en pequeñas poblaciones seleccionadas de pacientes y el transporte de los pacientes (que a menudo requieren de bombas vasopresoras) puede ser difícil. Muchos pacientes no están lo suficientemente estables como para moverse al lugar de la RM. Los estudios con TC a menudo son normales, pero pueden mostrar edema cerebral precoz y un edema cerebral significativo en 3 a 4 días en los casos más extremos. La desaparición de la unión entre sustancia gris y blanca se asocia con la incapacidad de despertarse.

OPCIONES DE TRATAMIENTO

El tratamiento óptimo de la lesión anóxica-isquémica no está claro y existen pocas recomendaciones disponibles de ensayos clínicos. La mayor parte del tratamiento inicial de los pacientes con parada cardíaca es estabilizar la tensión arterial mediante la reanimación con líquidos. Los protocolos generalmente dictan el mantenimiento de normotensión o la inducción de hipertensión con el uso adicional de vasopresores. Se recomienda la prevención de la hiperglucemia que puede reducir el flujo sanguíneo cerebral regional. Esto incluye evitar el uso de soluciones que contengan dextrosa y el uso de goteos de insulina para mantener una situación normoglucémica. La temperatura se debe corregir, pero la hipotermia inducida, si está disponible, se debe ofrecer. La hipotermia inducida es un procedimiento complejo que se utiliza poco en Estados Unidos, pero que se usa con frecuencia en los países europeos. La razón de la reticencia de Estados Unidos a usar este método de tratamiento no está clara, pero puede deberse a que los datos disponibles son insuficientes y cuestionables (Abella et al, 2005). En la Tabla 59.3 se muestra un protocolo de hipotermia inducida para las paradas cardiorrespiratorias fuera del hospital. Requiere la reducción de la temperatura corporal central con paquetes de hielo, la rápida infusión de líquidos intravenosos fríos y el uso de dispositivos de enfriamiento externo

TABLA 59.3

Protocolos de hipotermia inducida para la parada cardiorrespiratoria fuera del hospital

SEDAR AL PACIENTE ANTES DE INICIAR LA PARÁLISIS

Dosis inicial de midazolam de 0,01-0,03 mg/kg intravenoso, luego 0,02 mg/kg/h intravenoso que se puede valorar subir hasta 0,1 mg/kg/h intravenoso

o

Propofol 5 pg/kg/min que se puede valorar subir a 5 pg/kg/min cada 5 minutos hasta un objetivo de 30-50 pg/kg/min si se tolera por la tensión arterial

o

Fentanilo 0,1 pg/kg/h intravenoso según tolerancia de la tensión arterial

PARÁLISIS

Atracurio 0,2 mg/kg en bolo seguido de una infusión de hasta 0,3 mg/kg/h

o

Vecuronio 0,1 mg/kg en bolo y luego 1 pg/kg/min. Valorar parálisis a 1-2/4 TOF cada hora para suprimir la tiritona

Lubricante ocular

ENFRIAMIENTO

Poner en marcha el dispositivo de enfriamiento Arctic Sun

Colocar una sonda vesical para controlar la temperatura

o de sistemas de enfriamiento intravascular (Holzer et al, 2006). La hipotermia se inicia a las 2 o 3 horas para reducir las temperaturas centrales a 32-34 °C y se mantiene durante 24 horas seguida de un recalentamiento gradual. Dos ensayos importantes han encontrado una mejoría de la supervivencia, pero los detalles sobre la situación neurológica del paciente no están claros, dado que la valoración neurológica en ambos ensayos era insuficiente (Böttiger et al, 2001; Maramattom y Wijidicks et al, 2005). El beneficio de la hipotermia no se ha establecido en pacientes tras una reanimación cardiopulmonar (RCP) intrahospitalaria.

ABORDAJE SISTEMÁTICO PARA PREDECIR EL PRONÓSTICO

La valoración del pronóstico se ha resumido en un reciente algoritmo encargado por el Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology (Fig. 59.4) (Wijidicks et al, 2006). La extensa revisión de la bibliografía encontró que las circunstancias que rodeaban a una RCP no predecían el pronóstico. Varias características clínicas eran muy predictivas. La presencia de un estatus epiléptico mioclónico en las primeras 24 horas de la parada circulatoria, la ausencia de respuesta pupilar en los días 1-3 tras la parada cardiorrespiratoria, la ausencia de reflejo corneal en los 1-3 días siguientes y respuestas motoras ausentes o en extensión tras 3 días se asocian invariablemente con un mal pronóstico. Las anomalías de los movimientos oculares fueron insuficientemente predictoras, pero los estudios clínicos de estos pacientes no se han centrado en la predicción de las anomalías motoras específicas de los ojos.

El brote-supresión o las descargas epileptógenas generalizadas en el EEG predijeron un mal pronóstico, pero los criterios pronósticos

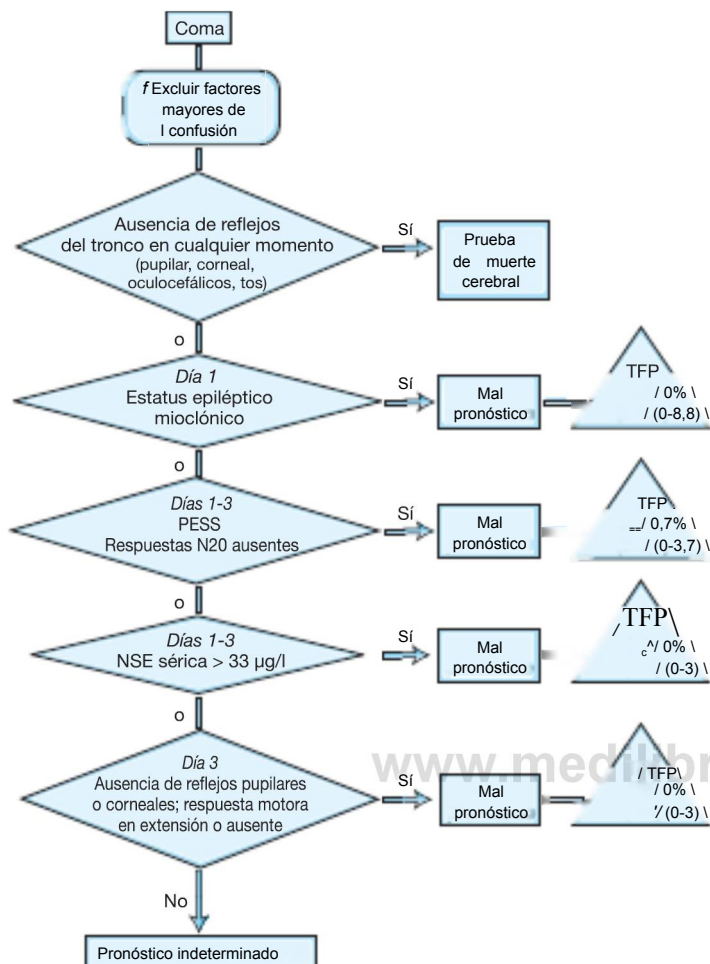


FIGURA 59.4 Algoritmo para el establecimiento del pronóstico. El algoritmo de decisión se utiliza en el pronóstico de los supervivientes comatosos tras una reanimación cardiopulmonar. Los números en los triángulos son porcentajes. Los números en los paréntesis son intervalos de confianza del 95%. Los mayores factores de confusión podrían incluir el uso previo de sedantes o de fármacos bloqueadores neuromusculares, el tratamiento con hipotermia inducida, la presencia de un fallo orgánico (p. ej., insuficiencia renal o hepática aguda) o el shock (p. ej., shock cardiogénico que requiere inotrópicos). Los estudios en pacientes comatosos tras la reanimación cardiopulmonar no han valorado sistemáticamente el efecto de estos factores en la fiabilidad de la exploración neurológica clínica ni en las pruebas. Por lo tanto, estos factores de confusión pueden disminuir potencialmente la precisión diagnóstica de este algoritmo. Las pruebas séricas de enolasa específica neuronal (NSE) pueden no estar suficientemente estandarizadas. TFP: tasa de falsos positivos; PESS: potenciales evocados somatosensoriales (De: Wijdicks, E. F., Hijdra, A. Young, G. B., et al. 2006, «Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review)», *Neurology*, vol. 67, págs. 203-210.)

no fueron suficientemente precisos. Se ha visto mejoría en pacientes que tenían un patrón de coma alfa e incluso en pacientes con EEG muy suprimidos (10-20 mV). Los patrones electroencefalográficos desfavorables mostraron una tasa de resultados positivos falsos del 3% (intervalo de confianza, 95%, 0,9-11%). La medición de los PESS tras 24 horas y hasta los 3 días de la RCP era muy predictor de mal pronóstico; la ausencia bilateral del componente N20 del PESS con la estimulación del nervio mediano predecía un mal pronóstico (Wijdicks et al, 2006). Sólo la NSE predecía el pronóstico, pero la CKBB o S100 no eran indicadores fiables. Las imágenes radiológicas se pueden convertir en una importante prueba confirmatoria, pero actualmente no hay datos suficientes para establecer el pronóstico mediante las técnicas de neuroimagen.

La valoración del mal pronóstico en los supervivientes comatosos de la RCP es importante en la práctica clínica. Permite la discusión sobre el nivel de cuidado, si el paciente debería ser sometido a otros esfuerzos de reanimación o si se deberían administrar antibióticos cuando se produzcan infecciones. En la gran mayoría de los casos, la

familia decidirá si se retiran las medidas de soporte. Sin embargo, con todos estos estudios pronósticos, sigue habiendo una constante preocupación sobre el error pronóstico. El pronóstico puede ser difícil en los pacientes que han recibido fármacos sedantes, a pesar de que la exploración se haga después de la vida media de eliminación, y en los pacientes que tienen una parada cardiorrespiratoria en el contexto de una sobredosis de fármacos. En estos pacientes, se debería ser prudente a la hora de hacer una valoración definitiva.

En conclusión, la lesión anóxica-isquémica del cerebro es dañina en el momento, a menudo produce un coma prolongado y en muchos pacientes se puede prever una inconsciencia persistente si no se retiran los cuidados. El cuidado continuo de los pacientes comatosos tras la reanimación cardiopulmonar constituye una gran carga para los hospitales y las residencias, y los miembros de la familia deberían ser adecuadamente informados sobre las oportunidades de recuperación. Existen algunas indicaciones de que hay nuevos tratamientos en perspectiva, pero por ahora el restablecimiento precoz de la circulación es la mejor garantía de despertar.

Bibliografía

- Abella, B. S., Rhee, J. W., & Huang, K. N. 2005, Induced hypothermia is underused after resuscitation from cardiac arrest: a current practice survey, *Resuscitation*, vol. 64, pp. 181-186
- Bernard, S. A., Gray, T. W., Buist, M. D., et al. 2002, Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia, *N Engl J Med*, vol. 346, pp. 557-563
- Böttiger, B. W., Mobes, S., Glatzer, R., et al. 2001, Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans, *Circulation*, vol. 103, pp. 2694-2698
- Broccard, A. 2006, Therapeutic hypothermia for anoxic brain injury following cardiac arrest: a "cool" transition toward cardiopulmonary cerebral resuscitation, *Crit Care Med*, vol. 34, pp. 2008-2009
- Callans, D. J. 2004, Out-of-hospital cardiac arrest—the solution is shocking, *N Engl J Med*, vol. 351, pp. 632-634
- Chen, R., Bolton, C. F., & Young, B. 1996, Prediction of outcome in patients with anoxic coma: a clinical and electrophysiologic study, *Crit Care Med*, vol. 24, pp. 672-678
- Diesing, T. S., & Wijdicks, E. F. 2004, Ping-Pong gaze in coma may not indicate persistent hemispheric damage, *Neurology*, vol. 63, pp. 1537-1538
- Group THACAS. 2002, Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest, *N Engl J Med*, vol. 346, pp. 549-556
- Holzer, M., Mullner, M., Sterz, F., et al. 2006, Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest. Cohort study and bayesian approach, *Stroke*, vol. 37, pp. 1792-1797
- Johkura, K., Komiyama, A., & Kuroiwa, Y. 2004, Vertical conjugate eye deviation in post resuscitation coma, *Ann Neurol*, vol. 56, pp. 878-881
- Madl, C., & Holzer, M. 2004, Brain function after resuscitation from cardiac arrest, *Curr Opin Crit Care*, vol. 10, pp. 213-217
- Maramattom, B. V., & Wijdicks, E. F. 2005, Postresuscitation encephalopathy. Current views, management, and prognostication, *Neurologist*, vol. 11, pp. 234-243
- Ogawa, S., Kitao, Y., & Hori, O. 2007, Ischemia-induced neuronal cell death and stress response. *Antioxid Redox Signal*, vol. 9, pp. 573-587
- Peberdy, M. A., Kaye, W., & Ornato, J. P. 2003, Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14,720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation, *Resuscitation*, vol. 58, pp. 297-308
- Rogove, H. J., Safar, P., Sutton-Tyrrell, K., et al. 1995, Old age does not negate good cerebral outcome after cardiopulmonary resuscitation: analyses from the brain resuscitation clinical trials. The Brain Resuscitation Clinical Trial I and II Study Groups, *Crit Care Med*, vol. 23, pp. 18-25
- Teschendorf, P., Popp, E., & Motsh, J. 2001, Effective inhibition of caspases on neuronal degeneration and outcome following global cerebral ischemia due to cardiocirculatory arrest in rats, *Anesthesiology*, vol. 95, Abstract, p. 788
- Thomke, F., Marx, J. J., Sauer, O., et al. 2005, Observations on comatose survivors of cardiopulmonary resuscitation with generalized myoclonus, *BMJ Neurol*, vol. 5, p. 14
- Tiainen, M., Roine, R. O., Pettila, V., et al. 2003, Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia, *Stroke*, vol. 34, pp. 2881-2886
- Wang, J. T., Young, G. B., & Connolly, J. F. 2004, Prognostic value of evoked responses and event-related brain potentials in coma, *Can J Neurol Sci*, vol. 31, pp. 438-450
- Wijdicks, E. F. 2002, *Neurologic Complications of Critical Illness*, 2nd ed., Oxford University Press, New York
- Wijdicks, E. F., Campeau, N. G., & Miller, G. M. 2001, MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation, *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 22, pp. 1561-1565
- Wijdicks, E. F., Hijdra, A., Young, G. B., et al. 2006, Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review), *Neurology*, vol. 67, pp. 203-210
- Young, G. B., Doig, G. S., & Ragazzoni, A. 2005, Anoxic-ischemic encephalopathy: clinical and electrophysiological associations with outcome, *Neurocrit Care*, vol. 2, pp. 159-164
- Zandbergen, E. G., Hijdra, A., & Koelman, J. H. 2006, Prediction of poor outcome within the first three days of postanoxic coma, *Neurology*, vol. 66, pp. 62-68

Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en www.nicp.com.

Manifestaciones clínicas 1635

Encefalopatías tóxicas 1636 Alteraciones del metabolismo de la glucosa 1645

Encefalopatía hepática 1636 Alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico 1649

Insuficiencia hepática aguda 1643

Encefalopatía urémica 1643

Alteraciones metabólicas 1645

Sobredosis de fármacos y exposición a tóxicos 1652

Miscelánea 1653

Las encefalopatías tóxicas y metabólicas son un grupo de trastornos neurológicos caracterizados por una alteración del estado mental, es decir, *delirium*, definido como una alteración de la consciencia caracterizada por una menor capacidad para centrar, mantener o desviar la atención que no puede explicarse por una demencia preexistente o en evolución y que está causada por consecuencias fisiológicas directas de una patología médica general (v. Capítulo 4). La fluctuación de los signos y síntomas del delirio en periodos de tiempo relativamente cortos es característica. Aunque la barrera hematoencefálica (BHE) separa al cerebro del resto del organismo, el sistema nervioso puede ser afectado en forma grave cuando el fallo de un órgano permite la acumulación de sustancias tóxicas que en situaciones normales son eliminadas del organismo, como es el caso de los fallos hepático o renal. El daño de los mecanismos homeostáticos que afectan el entorno del cerebro, como las alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico secundarias al fallo renal o el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIHA), también afectan el funcionamiento cerebral. En algunos casos el factor precipitante es el déficit de un sustrato indispensable, secundario al fallo muy grave de un órgano, como por ejemplo la hipoglucemia causada por fallo hepático fulminante. Frecuentemente, la historia clínica y el examen físico brindan información que permite identificar el órgano sistémico afectado. En otros casos, la causa sólo es evidente después de examinar los datos de laboratorio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La encefalopatía que se desarrolla de manera insidiosa puede ser difícil de detectar. La lentitud con la que se desarrollan algunas alteraciones y reemplazan el normal funcionamiento cerebral dificulta el reconocimiento de los déficits a los pacientes y familiares. Cuando se examinan pacientes con enfermedades de órganos que comúnmente se asocian con encefalopatía, los neurólogos deben incluir la encefalopatía en el diagnóstico diferencial.

Las alteraciones del estado mental están siempre presentes y pueden variar desde afectaciones sutiles, detectadas por pruebas neurofisiológicas, hasta el coma profundo. Los niveles y contenidos de la

consciencia reflejan la afectación del sistema reticular activador y de la corteza cerebral. Los déficits en la esfera de la atención selectiva y en la capacidad de procesar la información pueden aparecer en algunas encefalopatías metabólicas y afectan la realización de algunas tareas. Estos déficits se manifiestan como alteraciones en la orientación, las funciones cognitivas, la memoria, los afectos, la percepción, el juicio y la capacidad para concentrarse sobre tareas específicas. Algunos estudios en pacientes con cirrosis (v. Encefalopatía hepática más adelante en este capítulo) sugieren que las encefalopatías metabólicas son el resultado de un desorden cortical multifocal, más que una afectación uniforme de todas las regiones del cerebro. Recientemente se ha informado de que hasta dos tercios de los pacientes con coma de causa desconocida tienen un origen metabólico como agente causal. En el Capítulo 5 se realiza una completa discusión sobre el coma.

El examen neurooftalmológico es extremadamente importante para diferenciar a los pacientes con alteraciones metabólicas de aquellos con lesiones estructurales. En los primeros, el reflejo pupilar a la luz y la respuesta vestibular están casi siempre presentes, incluso en los pacientes en coma profundo, aunque frecuentemente están alterados. Hay excepciones como la hipoxia severa, la ingestión de cantidades excesivas de atropina o escopolamina y el coma profundo por barbitúricos, que generalmente se asocia con colapso circulatorio y electroencefalograma (EEG) isoelectrico. Las pupilas son frecuentemente algo más pequeñas de lo normal y a menudo pueden ser irregulares. Los ojos pueden estar alineados en forma normal en pacientes con encefalopatía leve. Cuando la encefalopatía es grave, pueden encontrarse movimientos no conjugados horizontales de la mirada. Los pacientes pueden presentar otras alteraciones de los nervios craneales, aunque no son de mucha utilidad para realizar los diagnósticos diferenciales.

Se observan frecuentemente alteraciones del sistema motor, particularmente ligeros aumentos en el tono. Otros signos y síntomas de alteraciones metabólicas pueden incluir la espasticidad con signos de extensión plantar (en pacientes con enfermedades hepáticas), la mioclonia multifocal (en pacientes con uremia), los calambres musculares (en pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas), la presencia del signo de Trousseau (en pacientes con hipocalcemia), temblor y debilidad.

La asterixis, la pérdida súbita del tono muscular, es frecuente. Para observar este signo, el paciente debería extender los brazos y codos con dorsiflexión de muñecas y extensión de dedos. Los movimientos laterales menores de los dedos pueden interpretarse como una manifestación temprana. La respuesta característica es la flexión súbita de las muñecas con un retomo rápido de las mismas a la posición de extensión. La asterixis puede también ponerse en evidencia con la extrusión forzada de la lengua, el cierre ocular forzado o cuando se pide al paciente que, en la posición acostado boca abajo, mantenga la rodilla en flexión. Los estudios electrofisiológicos han demostrado el comienzo súbito del silencio eléctrico completo de la musculatura, que coincide con la pérdida de la postura. Este signo, que inicialmente se atribuyó de forma patognomónica a encefalopatía hepática (EH), ocurre en una amplia variedad de trastornos incluidos la uremia, otras encefalopatías metabólicas y la intoxicación por drogas. La asterixis también puede presentarse en pacientes con lesiones cerebrales estructurales.

Las crisis generalizadas pueden ocurrir en pacientes con intoxicación hídrica, hipoxia, uremia e hipoglucemia, y muy raramente se presentan como una manifestación de fallo hepático crónico. Las crisis en pacientes con insuficiencia hepática generalmente se originan por la abstinencia de alcohol u otras drogas, o por edema cerebral asociado a insuficiencia hepática aguda. Las crisis focales, incluida la epilepsia parcial continua, pueden presentarse en pacientes con hipoglucemia y las crisis mioclónicas multifocales pueden presentarse en pacientes con uremia. El estatus epiléptico mioclónico puede complicar la lesión cerebral hipóxica (v. Capítulo 59).

ENCEFALOPATÍAS TÓXICAS

Encefalopatía hepática

Las enfermedades hepáticas son una causa importante de muerte por enfermedad, que se cobran unas 25.000 vidas al año. En las poblacio-

nes con escasos recursos económicos, la incidencia de cirrosis puede llegar a ser 10 veces más elevada que el promedio de Estados Unidos y representa casi el 20% de su exceso de mortalidad. Cuando los pacientes con enfermedad hepática crónica ingresan en fase terminal, la encefalopatía representa una importante causa de morbilidad y mortalidad. Es importante enfatizar que la encefalopatía de grado leve es muy frecuente en los pacientes con cirrosis, aunque con frecuencia se pasa por alto. Algunos autores han utilizado un término incorrecto, *encefalopatía subclínica*, para describir esta forma leve de encefalopatía. En esta parte del capítulo se usará el término *encefalopatía hepática* para diferenciar esta patología de trastornos asociados a la insuficiencia hepática aguda, explicada en la próxima sección.

Para subsanar la confusión existente en la bibliografía y en la práctica clínica respecto al diagnóstico de EH, se intentó establecer un consenso clínico multiaxial (Ferenci et al, 2002) que categoriza inicialmente la presencia de enfermedad hepatocelular y derivación portocava. El primer grupo lo forman los pacientes con enfermedad hepática aguda o fallo hepático fulminante, que previamente tenían enzimas hepáticas normales y que presentan signos neurológicos dentro de las 8 semanas de desarrollo de la enfermedad hepática. El segundo grupo comprende un número reducido de pacientes que no presentan enfermedad hepatocelular, pero que tienen una derivación portocava de sangre. La mayoría de los pacientes presentan enfermedad hepatocelular con derivaciones. Las siguientes categorías separan a los individuos en función de aspectos temporales (si la EH es episódica, persistente o leve). Las consideraciones causales se aplican para separar los pacientes con EH secundaria de aquellos con encefalopatía idiopática recurrente y a identificar la gravedad del síndrome. Las características que diferencian a los pacientes con fallo hepático fulminante de aquellos (mucho más frecuentes) con encefalopatía sistémica portal se muestran en la Tabla 60.1. Los criterios clínicos que se utilizan para definir la gravedad de la EH se muestran en la Tabla 60.2. Un episodio de EH puede ser desencadenado por uno o más factores, algunos de los cuales pueden ser iatrogénicos. En una serie, el uso de sedantes fue responsable de casi el 25% de los

TABLA 60.1 Características que diferencian el fallo hepático fulminante de la encefalopatía crónica o portal sistémica		
CARACTERÍSTICAS	FALLO HEPÁTICO FULMINANTE	ENCEFALOPATÍA PORTAL SISTÉMICA
HISTORIA		
Comienzo	Generalmente agudo	Variable, puede ser insidioso o subagudo
Estado mental	Manía que puede evolucionar a coma profundo	Disminución de la consciencia
Factores precipitantes	infección viral o hepatotóxica	Hemorragia gastrointestinal, aporte exógeno de proteínas, fármacos, uremia
Historia de enfermedad hepática	No	Normalmente sí
SÍNTOMAS		
Náuseas y vómitos	Frecuente	Inusual
Dolor abdominal	Frecuente	Inusual
SIGNOS		
Hígado	Pequeño, blando y doloroso	Generalmente grande, duro, indoloro
Estado nutricional	Normal	Caquexia
Circulación colateral	Ausente	Puede estar presente
Ascitis	Ausente	Puede estar presente
RESULTADOS DE LABORATORIO		
Transaminasas	Muy altas	Normal o ligeramente altas
Coagulopatía	Presente	Frecuentemente presente

TABLA 60.2 Alteraciones neuropsiquiátricas asociadas con cirrosis y gravedad de la encefalopatía*

	GRADO 1 (LEVE)	GRADO 2 (MODERADO)	GRADO 3 (GRAVE)
Estado de consciencia	Alerta, mínimas pérdidas del conocimiento, alteraciones transitorias de la atención	Ligeramente disminuido	Letargia, somnolencia
Conducta	Cambios en la personalidad, fatiga, patrones alterados de sueño	Letargia leve, desinhibición	Conductas alteradas, paranoia
Afectividad	Irritabilidad, depresión	Ansiedad, enojo	Alterada
Cognición	Alteraciones visuoespaciales selectivas	Alterada	Demasiado alterado para poder realizar las pruebas
Examen neurológico	Tembor, asterixis, hiperreflexia, signo de Babinski	Disminución del sensorio, lenguaje Incomprensible	Dilatación de las pupilas, nistagmus

*Grado 0: normal en todos los aspectos. Grado 4: coma, sin reflejos pupilares a la luz y oculocefálicos, respuesta inapropiada a los estímulos dolorosos.

casos. Las hemorragias gastrointestinales (HGI) fueron la segunda causa (18%), seguida por la azoemia secundaria a drogas o por otras causas (cada una 15%). El exceso de proteínas de la dieta fue responsable del 10% de los casos; el resto de los casos fueron secundarios a hipocalcemia, estreñimiento, infecciones y otras causas. Con la progresión de la enfermedad hepática, los pacientes parecen ser más susceptibles a los efectos de los factores precipitantes. Este fenómeno se ha señalado como hipersensibilidad a las toxinas. Una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS), un procedimiento intravascular desarrollado para tratar una ascitis grave resistente al tratamiento, predispone a un paciente al desarrollo de encefalopatía, especialmente entre ancianos. Las TIPS son más eficaces que la paracentesis de gran volumen, pero no prolongan la supervivencia. La encefalopatía relacionada con las TIPS con frecuencia responde al tratamiento convencional. Los casos refractarios requieren tratamiento intravascular con espirales para bloquear una parte de sangre derivada.

El diagnóstico de EH se basa en los signos y síntomas de disfunción cerebral en el contexto del fallo hepático. Generalmente los resultados de las pruebas básicas de laboratorio, incluida la bilirrubina sérica y las enzimas hepáticas, son anormales. Los productos de la función hepática normal, la albúmina sérica y los factores de la coagulación frecuentemente se encuentran reducidos y conducen a la prolongación del tiempo de protrombina. La medición de las concentraciones de amonio arterial pueden ayudar en el diagnóstico de EH. Cuando se obtienen las muestras de sangre para la determinación de las concentraciones de amonio arterial, es importante asegurarse de que la muestra sanguínea es de origen arterial (las concentraciones de amonio venoso pueden ser artificialmente elevadas, especialmente después de la depuración de amonio por el músculo como consecuencia de la isquemia producida por la aplicación del torniquete). La muestra se debería colocar en hielo y trasladarse rápidamente en mano al laboratorio para su análisis inmediato. Las demoras pueden resultar en la producción de amonio en la muestra, produciendo resultados falsamente elevados. Las concentraciones de amonio normales o con elevación mínima en pacientes comatosos con una enfermedad de duración prolongada se deben interpretar cuidadosamente. La posibilidad de alteración de la relación dosis-respuesta entre la concentración de amonio arterial, el flujo sanguíneo y el metabolismo del oxígeno se discute en varios apartados de esta sección.

El EEG es tal vez el más útil de los métodos utilizados. Las descargas de amplitud moderada a elevada (100-300 V) y las ondas de baja frecuencia (1,5 a 2,5 Hz) de los trazados son las anomalías más características. Hay tres estadios en la evolución de los EEG: el estadio theta con ondas difusas de 4 a 7 Hz; una fase trifásica con

deflexiones máximas superficiales positivas y un estadio delta caracterizado por un enlentecimiento arritmico con poca sincronía bilateral. El análisis computarizado del EEG, diseñado para identificar anomalías en el espectro, puede convertirse en un valioso método para identificar pacientes con encefalopatía leve.

Las pruebas neurofisiológicas son herramientas valiosas, aunque poco utilizadas, para el diagnóstico de encefalopatía y la monitorización de la respuesta terapéutica (v. Capítulo 37). Más del 60% de los pacientes con cirrosis sin pruebas claras de encefalopatía muestran anomalías significativas cuando se les somete a una batería de pruebas neuropsicológicas. Las pruebas de atención, concentración y percepción visuoespacial son las más frecuentemente alteradas. Se ha recomendado una batería de pruebas que consiste en Trailmaking Test A y B, puntos seriados, trazado de líneas y el subtest de dígitos-símbolos de la Wechsler Adult Intelligence Scale, revisada, para evaluar a pacientes que pueden tener una encefalopatía hepática. Esta prueba es sensible y relativamente específica del trastorno, en comparación con otras encefalopatías metabólicas. Los pacientes con cirrosis alcohólica presentan característicamente mayores déficits de memoria que los que sufren cirrosis no alcohólica. Aunque la apariencia de los pacientes sea normal, el grado de afectación, particularmente de la esfera visuoespacial, puede ser lo suficientemente grave como para interferir en las actividades que requieren precisión, como conducir automóviles o equipos peligrosos. En un reciente estudio que comparaba a pacientes con encefalopatía mínima y a pacientes no encefalopáticos con cirrosis, y a un tercer grupo con enfermedad gastrointestinal, se encontró que los que tenían una encefalopatía mínima obtuvieron el peor resultado durante una prueba de conducción en carretera. Los problemas específicos se centraron en el control, la adaptación a las condiciones de la carretera y la evitación de accidentes. Las funciones del lenguaje en general son normales. El tratamiento con lactulosa disminuye el grado de afectación de las pruebas en algunos casos. Estos datos, en combinación con otros estudios, muestran que la calidad de vida está afectada por estas alteraciones, sugiriendo que las pruebas neurofisiológicas deberían utilizarse más frecuentemente para la evaluación de rutina de todos los pacientes con cirrosis, fundamentalmente en aquellos sin una manifestación evidente de EH. Los potenciales evocados relacionados con eventos (ERP) pueden estar alterados en pacientes con encefalopatía muy leve. Puede ser útil una combinación de potenciales evocados visuales, P300 auditivos y pruebas neuropsicológicas seleccionadas (como Trailmaking Test A y B) en la detección de la encefalopatía mínima en sujetos cirróticos. Aunque ha habido menos experiencia con grabación de potenciales auditivos P300, en la cual se les pide a los pacientes que discriminen entre un tono infrecuente y uno común, la diferencia en latencias y forma de las

ondas también se han relacionado con encefalopatía. Queda por determinar si este abordaje menos complejo para detectar la encefalopatía leve resultará más fidedigno y rentable que una batería de pruebas neuropsicológicas enfocadas en el problema.

Neuroimagen

Aunque clásicamente el diagnóstico de EH se realiza basándose en criterios clínicos, la realización de neuroimagen es necesaria para descartar lesiones estructurales. Las imágenes de resonancia magnética (RM) y los estudios de espectroscopia han abierto nuevas perspectivas en la fisiopatología de la EH (Lockwood et al, 1997). En las imágenes T1 de la RM frecuentemente se encuentran lesiones anormalmente hiperintensas en el pálido. Las lesiones se ven como áreas más blancas de lo normal en esta porción del cerebro, como se muestra en la Figura 60.1. Además de estas alteraciones evidentes, un estudio sistemático de las imágenes de RM muestra que la anormalidad de la señal T1 es bastante extensa, localizada en el sistema límbico y extrapiramidal y por toda la sustancia blanca. También presentan un acortamiento generalizado de la señal T2, por lo que en la inspección visual las lesiones son menos evidentes. El acortamiento de la señal T2 se ha relacionado con un incremento en el contenido cerebral de manganeso. Estas alteraciones empeoran con la progresión de la enfermedad y remiten después del trasplante hepático. El hallazgo de señales hiperintensas en T1 en el pálido debería hacer sospechar la presencia de enfermedad hepática.

La espectroscopia por RM de protón se ha utilizado también en los pacientes con cirrosis. En ausencia de medidas absolutas que se refieran a concentraciones, la señal de componentes específicos utiliza como patrón de referencia la creatina y se expresa como la proporción componente creatina. Los estudios realizados demuestran un incremento en la intensidad de la señal aproximadamente a 2,25 ppm que se atribuyen a la glutamina más glutamato. Con una resonancia de mayor potencia, este pico puede descomponerse en sus componentes y el incremento es atribuible a la glutamina, como se esperaba sobre la base de investigaciones animales. La relación entre la concentración de glutamina, considerada un reflejo de la exposición del cerebro al amonio, y la gravedad de la encefalopatía ha llevado a proponer que la RM espectroscópica podría ser útil en el diagnóstico de la EH.

También se observa una disminución de la señal del mioinositol y de la colina, mientras que las resonancias de iV-acetilaspártato (un marcador neuronal) son consecuentemente normales. Los estudios de RM espectroscópica son costosos y difíciles de realizar, por lo que no se utilizan con frecuencia en la práctica diaria. No muestran una clara ventaja sobre las pruebas psicométricas, que son menos costosas y más accesibles. Aunque los estudios de neuroimagen no se solicitan con frecuencia en los pacientes con EH, pueden ser útiles en el diagnóstico de lesiones estructurales coexistentes del cerebro, como hematomas subdurales u otros indicios de traumatismo cerebral, o complicaciones de abuso de alcohol y déficit de tiamina como atrofia cerebral de la línea media, dilatación del tercer ventrículo y atrofia de los cuerpos mamilares, o lesiones hiperintensas en el área periventricular en imágenes T2 FLAIR.

Fisiopatología

Las bases fisiopatológicas para el desarrollo de EH no se conocen aún completamente. Sin embargo, las estrategias terapéuticas para esta patología se basan en mecanismos fisiopatológicos teóricos. Varias hipótesis se han ido proponiendo para explicar el desarrollo de esta altera-

ción. Los factores bajo sospecha incluyen la hiperamonemia; alteración de aminoácidos y neurotransmisores, especialmente las relacionadas con el complejo benzodiacetina-ácido γ -aminobutírico (GABA); mercaptanos, y ácidos grasos de cadena corta. Aunque ninguna de las actuales hipótesis es completamente capaz de explicar el desarrollo de la EH, con mucha probabilidad el amonio desempeña un papel esencial. Dada la complejidad de los trastornos metabólicos que rodean a las enfermedades hepáticas, otros factores pueden contribuir de manera sinérgica al desarrollo de este complejo trastorno.

Metabolismo de la glucosa y flujo cerebral sanguíneo

La medición del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y el metabolismo es normal en pacientes con EH grado 0-1. Están reducidos en pacientes más gravemente afectados. Gracias a técnicas estadísticas complejas diseñadas para analizar imágenes se han podido identificar regiones específicas del cerebro en las cuales el metabolismo de la glucosa es anormal en pacientes con encefalopatía de bajo grado que presentan pruebas de medición neuropsicológica alterada (Lockwood et al, 2002). Los resultados de tomografías por emisión de positrones (PET) muestran de manera clara que las formas mínimas de EH son causadas por un deterioro selectivo de sistemas neurales específicos más que una disfunción cerebral global. Esta disminución ocurre en el giro cingulado, un área del cerebro que constituye un importante elemento en el sistema de atención y en las cortezas de asociación frontal y parietal. Estos resultados de la PET concuerdan con las localizaciones corticales alteradas detectadas por los resultados de las pruebas neuropsicológicas. La Figura 60.2 muestra los resultados de los análisis de correlación entre la información de determinadas pruebas neuropsicológicas y los lugares donde el metabolismo cerebral de la glucosa está reducido.

Papel del amonio

La EH se asocia a hiperamonemia. Los pacientes con encefalopatía presentan concentraciones elevadas de amonio en sangre que se correlacionan con la gravedad de la encefalopatía. Otros productos metabólicos originados del amonio (principalmente la glutamina y el producto de su transaminación, el ácido ketoglutarámico) también están presentes en exceso en el LCR de los pacientes con enfermedad hepática. Las estrategias de tratamiento para disminuir las concentraciones sanguíneas de amonio son el objetivo central de la terapia.

Los estudios desarrollados con amonio marcado (^{15}N -amonio) han ayudado a clarificar el papel de esta toxina en la fisiopatología de la EH. El amonio y otras toxinas se forman en el tracto gastrointestinal y se transportan al hígado por la vena porta hepática, donde las reacciones de desintoxicación tienen lugar. Las derivaciones portosistémicas permiten al amonio sortear el hígado y entrar en el sistema circulatorio sistémico, donde se transporta a los diversos órganos en función del flujo sanguíneo. El hígado es el órgano más importante para la detoxificación del amonio, sin embargo en los pacientes en los que el circuito hepático es sorteado por derivaciones portocava, secundarias a la formación de varices, comunicaciones portocava intrahepáticas o transcutáneas o derivaciones realizadas quirúrgicamente, el músculo esquelético aumenta en importancia. En las condiciones más extremas, el músculo llega a ser el órgano más importante de detoxificación de amonio. Esta es una de las causas por lo que la terapia nutricional de estos pacientes debería prevenir el desarrollo de un estado catabólico.

El amonio siempre es extraído por el cerebro cuando la sangre arterial pasa a través de los capilares cerebrales. Cuando el amonio entra en el cerebro, las reacciones metabólicas convierten al amonio libre en metabolitos (Fig. 60.3). La más importante de estas reac-

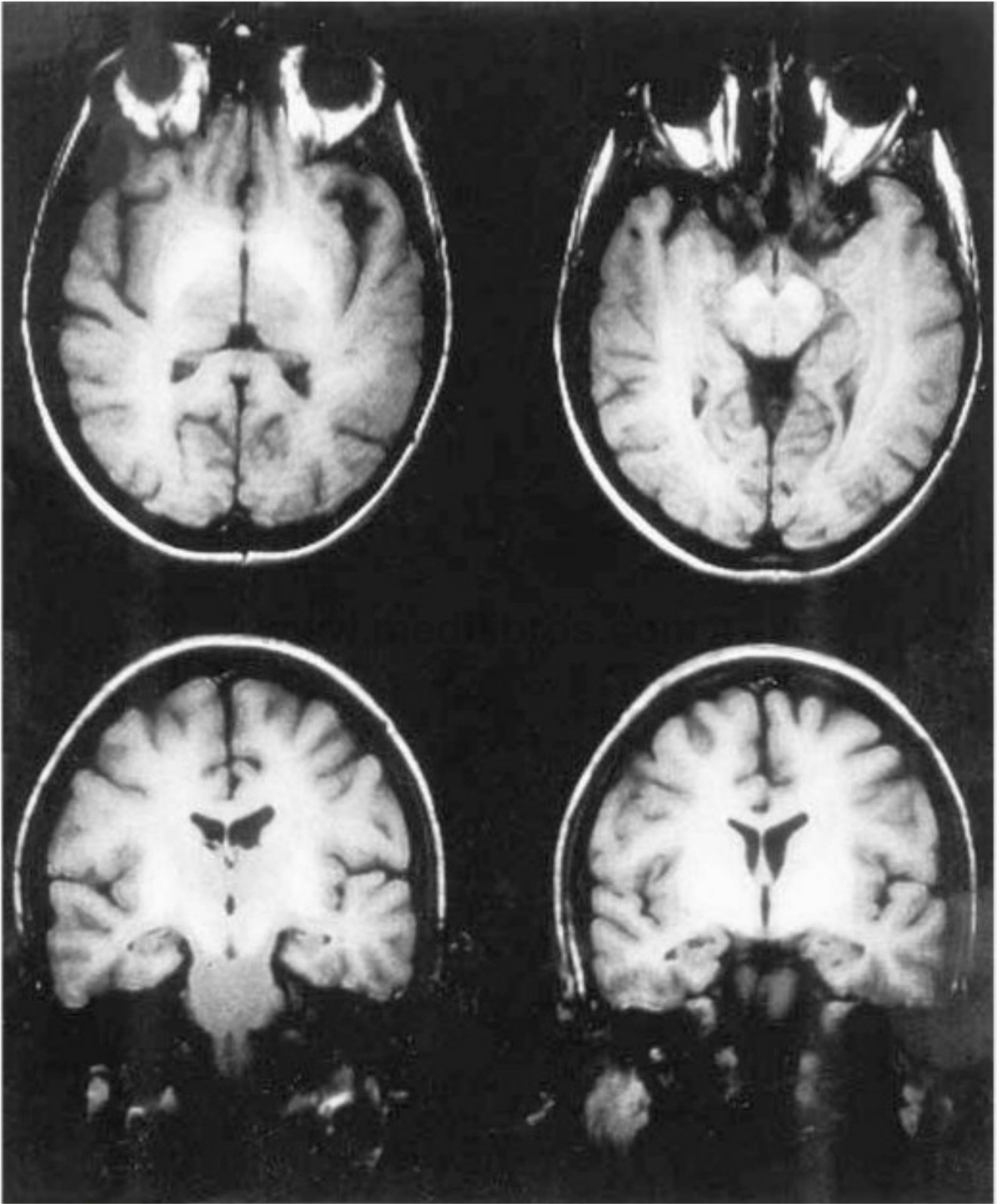


FIGURA 60.1 Imágenes T1 de RM de un paciente con cirrosis hepática. Obsérvense las señales hiperintensas en los ganglios basales, pedúnculos cerebrales y sustancia negra.

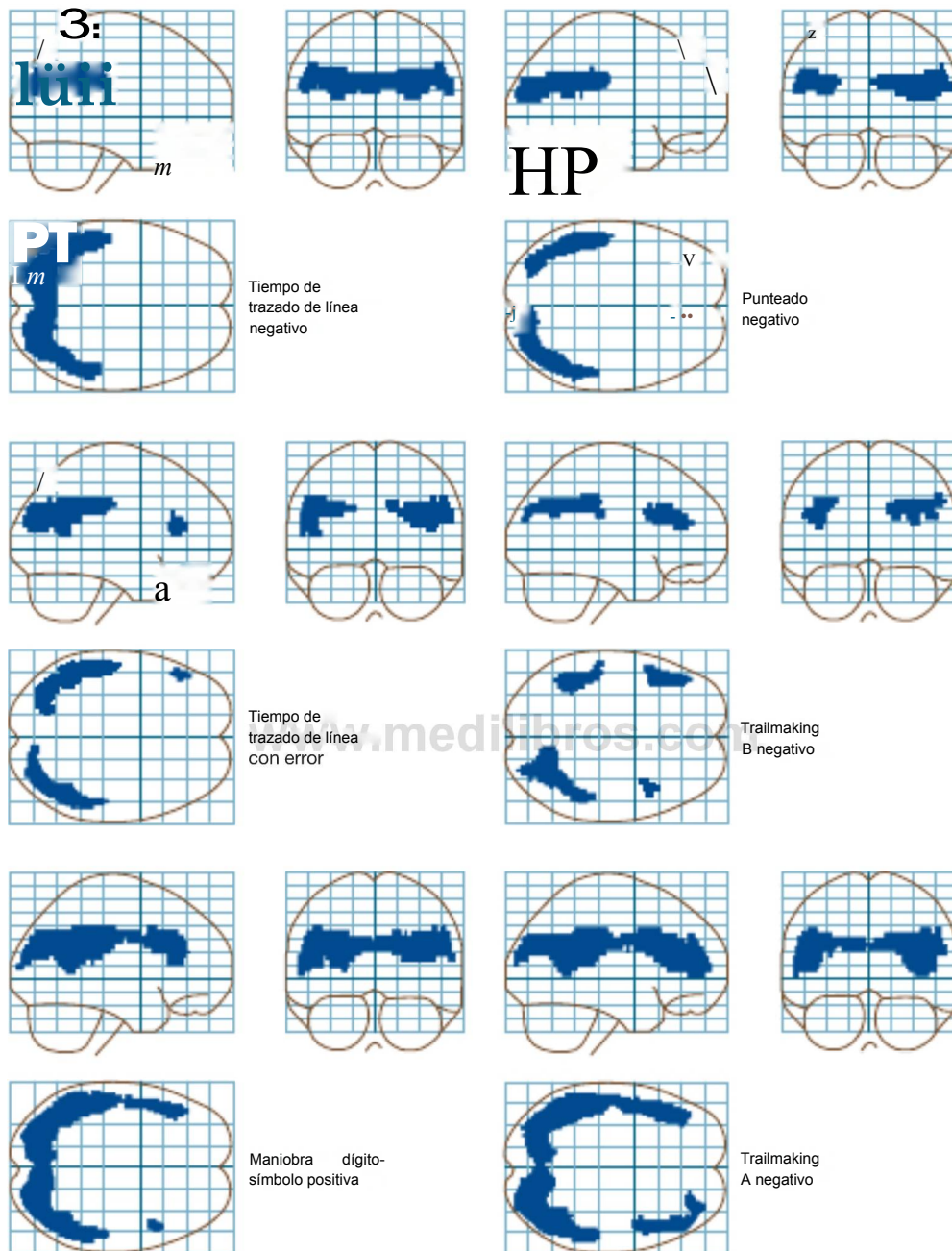


FIGURA 60.2 Correlación entre función, medida por escala z corregida por edad, y metabolismo de varias subpruebas en una batería de compuestos. Sólo los sujetos que pudieron completar las pruebas se incluyeron en el análisis. Las imágenes de las proyecciones SPM Z están como en otras figuras. Todos muestran una correlación significativa con la corteza asociativa parietal bilateral con mayor correlación en las regiones frontales. (Con autorización de: Lockwood, A.H., Weissenborn, K., Bokemeyer, M., et al. 2002, «Correlations between cerebral glucose metabolism and neuropsychological test performance in nonalcoholic cirrhotics», *Metab Brain Dis*, vol. 17, págs. 29-40.)