

FIGURA 60.3 Metabolismo del amonio en los humanos. El cerebro se vuelve más sensible al amonio con el tiempo. Aunque las razones son desconocidas, los estudios del metabolismo cerebral del amonio han demostrado que la barrera hematoencefálica es más permeable al amonio en pacientes con enfermedad hepática que en los controles. Por eso, a una cierta concentración arterial de amonio, la entrada en el cerebro es mayor en los pacientes cirróticos que en los pacientes sin cirrosis. Esta observación puede explicar la presencia de encefalopatía en los pacientes con niveles de amonio arterial cerca de la normalidad. Además, el amonio causa anorexia al estimular los centros hipotalámicos, llevando a la reducción de la masa muscular y a una disminución de la capacidad muscular para detoxificar el amonio. GI: gastrointestinal. (Adaptado de: Lockwood, A. H., McDonald, J. M., Reiman, R. E., et al. 1979, «The dynamics of ammonia metabolism in man: Effects of liver disease and hyperammonemia», *J Clin Invest*, vol. 63, págs. 449-460.)

ciones es la glutamino-sintetasa catalizada por adenosín trifosfato (ATP). La BHE es aproximadamente 200 veces más permeable al del gas amonio (NH_3) no cargado eléctricamente, que al ion amonio (NH_4^+); sin embargo, dado que la forma amónica es mucho más abundante que el gas a valores de pH fisiológicos, importantes cantidades de ambas formas cruzan la BHE en humanos. Debido a esta diferencia de permeabilidad y dado que el amonio es una base débil, relativamente pequeñas variaciones en el pH sanguíneo del cerebro tienen un efecto significativo en la extracción de amonio cerebral. Cuando la sangre se vuelve más alcalina, más amonio se presenta como gas y la extracción de amonio cerebral aumenta; sin embargo, se desconoce el papel que tiene esto en el desarrollo de EH. El producto de superficie-área de permeabilidad (SP) de la barrera hematoencefálica puede afectarse con una hepatopatía prolongada. Sin embargo, los datos experimentales sobre este cambio son contradictorios: un estudio mostró un aumento del producto SP, y en otro, ningún cambio. Un producto SP aumentado podría explicar, en parte, la hipersensibilidad a las toxinas que se desarrolla con el tiempo.

Otros mecanismos fisiopatológicos

Alteraciones de la neurotransmisión

Desde el comienzo de la década de 1970, varias hipótesis han sugerido que la EH es producto de alteraciones en la neurotransmisión.

Aunque las primeras hipótesis, relacionadas con supuestos falsos neurotransmisores, se descartaron, todavía se sigue investigando en esta dirección.

A partir de la hipótesis de los falsos neurotransmisores, se ha descrito que la proporción de aminoácidos plasmáticos (valina + leucina + isoleucina) sobre (fenilalanina + tirosina) era anormal en pacientes con encefalopatía, lo que llevó al desarrollo de soluciones de aminoácidos para normalizar esta proporción que actualmente se comercializan. Aunque la infusión de las soluciones normaliza la proporción y el paciente puede mejorar, los resultados de varios estudios clínicos controlados no son concluyentes; no queda claro en estos estudios si los aminoácidos o los cuidados asociados fueron los responsables de la mejoría apreciada.

Se han realizado sustanciales esfuerzos centrados en las potenciales alteraciones del complejo GABA-benzodiacepinas. La atención inicial se dirigió sobre el GABA. Los estudios iniciales que informaban de que la concentración de GABA estaba elevada en pacientes con encefalopatía hepática han sido refutados, por lo que la atención se volcó en la presencia de benzodiacepinas o componentes similares. Varias publicaciones anecdóticas describieron grandes mejorías en pacientes refractarios a la terapia convencional con la administración de flumazenilo. En algunos casos, los pacientes habían recibido benzodiacepinas durante su tratamiento, pero aunque esto hubiera ocurrido, pueden existir bajas concentraciones de benzodiacepinas y de

sus metabolitos en sangre y LCR de pacientes con encefalopatía, incluso menores a las concentraciones que son necesarias para aliviar la ansiedad, y parecen demasiado bajas como para producir coma. En estudios controlados, los pacientes que reciben flumazenilo mejoran más que los que reciben placebo, pero aún no está claro que el mecanismo sea el desplazamiento de benzodiazepinas, debido a que estos pacientes habitualmente no tienen niveles sanguíneos de benzodiazepinas clínicamente significativos. Esto aumenta la posibilidad de que cualquiera de las acciones beneficiosas del flumazenilo pueda estar relacionada con una acción diferente de este fármaco. Teorías más recientes han relacionado la presencia de una expresión aumentada de receptores periféricos de benzodiazepinas a la EH. Estos receptores se encuentran en las membranas mitocondriales y están implicados en el metabolismo intermedio y en la síntesis de neuroesteroides. La hiperamonemia causa un aumento en los tipos periféricos de receptores de benzodiazepinas y genera un potencial incremento en el tono inhibitorio del cerebro. Además, hay alteraciones significativas en el metabolismo cerebral de la serotonina y la dopamina y una reducción en los receptores postsinápticos de glutamato del tipo NMDA . Por ello, ha aumentado el interés en el papel potencial de los neurotransmisores en la patogénesis de EH, aunque aún no hay una unificación de las hipótesis ni un abordaje terapéutico correcto que se base en alteraciones de la neurotransmisión.

Ácidos grasos

Los ácidos grasos de cadena corta afectan varios procesos metabólicos, incluido el desacople de la fosforilación oxidativa, y alteran el estado respiratorio mitocondrial y el estado de los mecanismos de control, a la vez que inhiben el ciclo de la urea, lo que puede llevar a la hiperamonemia. Los ácidos grasos trabajan sinérgicamente con el amonio en la producción de coma en animales de experimentación. El déficit de la actividad deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media puede llevar al desarrollo de un síndrome clínico semejante al síndrome de Reye (v. Capítulo 53B). De hecho, muchos casos tempranos de síndrome de Reye podrían haber sido causados por esta deficiencia metabólica.

Mercaptanos

Los mercaptanos son tioalcoholes. En esta clase de compuestos, el grupo OH es reemplazado por un grupo SH. El metanetiol es el principal mercaptano en humanos, se forma por el catabolismo de la metionina y aparece en cantidades detectables en sangre y en el aire espirado, causando hedor hepático. La inhalación o la inyección de mercaptano produce coma en animales e inicialmente algunas publicaciones relacionaron las concentraciones de mercaptanos en sangre con la gravedad de la encefalopatía en pacientes individuales. Dado que los mercaptanos actúan sinérgicamente con los ácidos grasos de cadena corta, el amonio, o ambos en la producción del coma, es probable que su efecto sinérgico sea impórtate en humanos.

Neuropatología

El astrocito tipo II de Alzheimer es la característica neuropatológica del coma hepático. Adams y Foley revisaron en 1953 la descripción original de este cambio y la tradujeron. En esta publicación presentaron sus propios hallazgos de este cambio astrocítico en la corteza cerebral y en los núcleos lenticular, talámico lateral, dentado y rojo, ofreciendo la propuesta provisional de que la gravedad de estos cambios podría estar relacionada con la duración del coma. La causa del cambio astrocítico se estableció mediante estudios que reprodujeron

las características clínicas y patológicas de la EH en primates por infusión continua de amonio. En estudios en ratas con derivaciones portocava, los cambios astrocíticos se hacían más evidentes después de la quinta semana. Antes del desarrollo del coma, hay un incremento en el protoplasma astrocítico y una proliferación del retículo endoplásmico y las mitocondrias, lo que sugiere que estas células están metabólicamente activadas. Después de instalado el coma, aparece el característico signo de cambios tipo II de Alzheimer secundario a la degeneración nuclear y mitocondrial. Norenberg (1998) sugirió que la EH es una enfermedad de los astrocitos, aunque las células oligodendrogiales también están afectadas. Pruebas más recientes de este laboratorio han demostrado que el amoníaco afecta a una amplia variedad de funciones astrocíticas.

La relación neuropatológica-neuroquímica entre astrocitos y la producción de coma hiperamonémico se refuerza por los estudios inmunohistoquímicos que localizan la glutamina sintetasa en las prolongaciones terminales de los astrocitos. Se han descrito hallazgos similares para la glutamato deshidrogenasa. La EH recurrente o de larga duración puede llevar a cambios degenerativos en el cerebro característicos de una alteración hepatocerebral no wilsoniana. El cerebro en estos pacientes presenta cambios degenerativos polimicrocavitarios en los estratos cinco y seis de la corteza, en la sustancia blanca subyacente, los ganglios basales y el cerebelo. También se han observado inclusiones intranucleares positivas para la prueba del ácido periódico de Schiff cuando hay alteraciones en los tractos de la médula espinal.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con cirrosis debe abarcar un esfuerzo cooperativo entre patólogos, cirujanos, neurólogos y psicólogos, con la contribución añadida de enfermeros y nutricionistas. Las guías prácticas publicadas por el American College of Gastroenterology identifican cuatro metas: 1) proporcionar un tratamiento de soporte; 2) identificar y tratar los factores desencadenantes; 3) reducir la carga de nitrógeno del intestino, y 4) valorar la necesidad de una terapia de tiempo prolongado (Blei y Cordoba 2001; Ferenci et al, 2002).

El diagnóstico inicial y los esfuerzos terapéuticos deben dirigirse a la identificación y la eliminación de los factores precipitantes y a reducir el contenido de nitrógeno del tracto gastrointestinal. Para esto se retiran en forma temporal las proteínas de la dieta y se administran enemas de limpieza, seguido de la administración de lactulosa. Pueden utilizarse antibióticos como alternativa a la lactulosa. Después de una fase aguda de EH, los pacientes deberían recibir la máxima cantidad de proteínas que pudieran tolerar a la vez que deben evitarse períodos prolongados de restricción proteica. Las proteínas son necesarias para la regeneración de los hepatocitos y la prevención de un estado catabólico y pérdida muscular.

En pacientes con cirrosis sin encefalopatía evidente, los esfuerzos diagnósticos deberían dirigirse a identificar pacientes con encefalopatía mínima y a monitorizar los efectos del tratamiento. Los términos EH *subclínica* o *latente* se han utilizado excesivamente y de forma inapropiada para denominar a los pacientes con encefalopatía mínima. Estos individuos padecen una disminución de la calidad de vida y se benefician de la terapia consistente en lactulosa. Aunque no se han desarrollado criterios rigurosos para establecer el diagnóstico, las alteraciones en las pruebas neuropsicológicas se utilizan generalmente como criterio. Algunos defienden el uso del EEG computarizado para este propósito buscando un enlentecimiento anormal al analizar el espectro. Es necesario realizar estudios de seguimiento para monitorizar el tratamiento.

Lactulosa

La lactulosa es esencial en el tratamiento de las formas agudas y crónicas de EH. Se trata de un disacárido sintético metabolizado por las bacterias colónicas para producir ácido y que causa diarrea osmótica. Una teoría generalizada, aunque incorrecta, sostiene que el mecanismo de acción de la lactulosa se debe a su capacidad de acidificar el colon. La acidificación en teoría atraparía el amonio en forma de ion amonio no absorbible, y así evitaría su absorción. Esto se ha cuestionado, ya que el tratamiento con lactulosa no aumenta la concentración fecal de amonio ni el amonio total eliminado. El efecto de la lactulosa se atribuye a su papel como sustrato del metabolismo bacteriano, llevando a la asimilación de amonio por las bacterias o reduciendo la desaminación de compuestos nitrogenados. La lactulosa es probablemente el agente más importante en el tratamiento de la encefalopatía aguda y crónica. La dosis habitual es de 20-30 gramos tres o cuatro veces al día, o la cantidad necesaria para producir dos o tres defecaciones diarias. La lactulosa también puede administrarse en forma de enema. El lactitol, otro disacárido sintético, también es efectivo y puede tener algunas ventajas sobre la lactulosa. Su preparación en forma cristalina lo hace más tolerable, sobre todo por los pacientes que rechazan el sabor de los preparados de lactulosa. Aún no está disponible en Estados Unidos.

Aminoácidos

La hipótesis de que la proporción alterada de aminoácidos en plasma (discutida anteriormente), especialmente la ratio (valina + leucina + isoleucina) a (fenilalanina + tirosina) afecta a las reservas de neurotransmisores cerebrales ha llevado a intentar tratar la encefalopatía normalizando el perfil de aminoácidos sanguíneos con aminoácidos de cadena ramificada. Inicialmente algunos estudios abiertos sugirieron un posible beneficio, por lo que se llevaron a cabo un gran número de estudios controlados. Aunque estos últimos no pudieron demostrar un claro efecto beneficioso, estas soluciones (orales y parenterales) se continúan utilizando.

Complicaciones y pronóstico

El coma hepático grave comporta un riesgo sustancial de muerte. La incidencia de EH probablemente se subestima debido a que los médicos de cabecera de estos pacientes no son neurólogos y pueden pasarles desapercibidos signos sutiles de disfunción cerebral presentes en etapas tempranas. Es importante establecer el diagnóstico de EH rápidamente y proceder a un tratamiento enérgico. Aunque la EH es potencialmente reversible, los episodios repetidos o prolongados pueden transformar esta característica de reversible en una degeneración hepatocerebral no wilsoniana, que constituye una alteración grave con déficits neurológicos fijos o progresivos entre los que se incluyen demencia, disartria, marcha atáxica con temblor intencional y coreoatetosis. Otros pacientes pueden desarrollar daño de la médula espinal, habitualmente evidenciado por una paraplejía espástica. Estas complicaciones pueden ser una parte del espectro de la degeneración hepatocerebral. No siempre es posible diferenciar claramente entre una mielopatía temprana o una degeneración hepatocerebral y las anomalías motoras que caracterizan una encefalopatía reversible. Dada la alta sensibilidad de la RM, es posible que esta tecnología pudiera ayudar en esta dificultosa tarea. Los pacientes con EH pueden desarrollar hipersensibilidad a tóxicos y niveles de toxina que previamente eran inocuos pueden causar síntomas. Este concepto implica que tal vez haya un riesgo creciente y constante de desarrollar daño neurológico permanente relacionado con una progresiva hipersensibilidad a toxinas.

Insuficiencia hepática aguda

La insuficiencia hepática fulminante suele ser el resultado de una necrosis masiva de hepatocitos y se define como un síndrome en el que los signos de encefalopatía se desarrollan en las 8 semanas siguientes al inicio de los síntomas de una hepatopatía en un paciente con un hígado previamente normal. Esta patología se ha descrito como un «caos metabólico», por los trastornos ácido-base, renales, electrolíticos, cardíacos y hematológicos coexistentes, que normalmente culminan con hemorragia GI, ascitis, sepsis y muerte, causada con frecuencia por edema cerebral. A pesar del tratamiento intensivo, los pacientes que se vuelven comatosos tienen una tasa de mortalidad del 80-85%. Las mejorías en el trasplante hepático han llevado a un mejor tratamiento y a una mayor probabilidad de supervivencia en estos pacientes. El trasplante se asocia a su propio espectro de problemas neurológicos (v. Capítulo 53A).

La evaluación de estos pacientes se centra en las medidas de sostén y en determinar la idoneidad para el trasplante y el traslado a un centro de trasplantes, si procede. Los estudios de neuroimagen son útiles para determinar si hay edema cerebral, una característica llamativa del trastorno. El edema se asocia a un aumento cerebral de agua y del contenido astrocítico de glutamina. El ingreso en la unidad de cuidados intensivos es común y debe realizarse si se monitoriza la presión intracraneal (PIC), que no carece de controversia, dado que estos pacientes con una alteración de la hemostasia pueden desarrollar hemorragias intracraneales. En una serie reciente de 324 pacientes con insuficiencia hepática aguda, un 28% se sometieron a monitorización de la PIC. En un subgrupo de éstos, un 10,3% tenía signos radiológicos de hemorragia intracraneal, la mitad de los que fueron hallazgos casuales.

El tratamiento neurológico comporta el uso de diuréticos osmóticos para reducir el edema cerebral, e hiperventilación para reducir el volumen sanguíneo cerebral. Aunque la hiperventilación reduce el flujo sanguíneo cerebral, no parece conducir al desarrollo de una lesión cerebral hipóxico-isquémica entre los supervivientes. Otros tratamientos pueden incluir la exanguinotransfusión. Los esfuerzos de investigación se han dedicado al desarrollo de hígados artificiales o sistemas de perfusión basados en células diseñados para eliminar toxinas de la sangre circulante. Estos tratamientos siguen siendo experimentales.

Encefalopatía urémica

Las alteraciones neurológicas en pacientes con fallo renal pueden presentar más problemas para los neurólogos que los pacientes con fallo de cualquier otro órgano o sistema. Esto se debe a la complejidad del estado clínico de algunos pacientes. Muchas alteraciones que condicionan un fallo renal, como la hipertensión, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes mellitus u otras enfermedades, se asocian frecuentemente con alteraciones del sistema nervioso, y puede ser difícil determinar qué problemas neurológicos se originan por la alteración primaria o son secundarios a los efectos de la uremia. De igual manera, es difícil determinar qué problemas neurológicos son consecuencia de la progresión de la enfermedad renal y de la azoemia progresiva o del tratamiento, por ejemplo los desequilibrios o la demencia asociada a la diálisis, o ser complicaciones del trasplante o la inmunosupresión. Con el incremento del número de trasplantes renales y la mejoría en los tratamientos para prevenir el rechazo, esta complejidad continuará aumentando. Por esta razón, es muy importante una buena cooperación y comunicación entre los neurólogos.

los nefrólogos y el equipo de trasplante involucrados en la atención de estos pacientes.

Si bien la bibliografía sobre la encefalopatía asociada a la hepatopatía es rica y variada, hay muy pocos estudios sobre este aspecto de la insuficiencia renal. Un reciente estudio cubre parcialmente esta carencia (Murray et al, 2006). Entre 374 pacientes de diálisis con una edad mínima de 55 años, en los que se estudiaron los dominios de memoria, función ejecutiva y lenguaje, sólo un 12,7% eran normales. Casi un 14%- presentaba un deterioro leve, un 36,1% tenía un deterioro moderado y un 37,3% tenía un deterioro grave, definido como una o más pruebas en dos o más dominios que estuvieron dos o más desviaciones estándar por debajo de las medias ajustadas a la edad. Dado que la uremia casi siempre se asocia a anemia y a una menor capacidad para liberar oxígeno al cerebro, muchos pacientes se tratan con eritropoyetina. Entre los pacientes en diálisis, el tratamiento con eritropoyetina se asoció a una reducción en la latencia de una respuesta P300 y un aumento en su amplitud. Se observaron respuestas similares, aunque menores, en pacientes prediálisis. Dado que P300 se asocia a un procesamiento cognitivo, los autores concluyeron que la eritropoyetina tenía un efecto beneficioso en la función cerebral. Entre pacientes con cefalea, confusión, alteraciones visuales y convulsiones, está justificado realizar una RM para detectar un síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP). Las lesiones, que se ven mejor en secuencias potenciadas en T2, se caracterizan por hiperintensidad de señal en la sustancia blanca occipital con cierta invasión de la sustancia gris. Las imágenes potenciadas en difusión suelen mostrar lesiones iso o hipointensas, con un aumento en el coeficiente de difusión aparente para el agua, indicativo de edema cerebral vasogénico. Otras patologías asociadas a la SERP incluyen eclampsia, encefalopatía hipertensiva y el uso de inmunosupresores y citotóxicos. El síndrome suele revertir con la corrección de la presión arterial o la interrupción del fármaco causal.

Otras alteraciones detectadas en la exploración de los pacientes urémicos incluyen asterixis, temblor (que puede aparecer antes de la asterixis) y mioclonías. Estos signos no requieren terapia específica y suelen desaparecer cuando el estado mental responde a la diálisis o al trasplante. También pueden producirse tetania y espasmos carpopodales espontáneos.

Fisiopatología

Clinicamente, los pacientes con encefalopatía urémica muestran algunos de los signos y síntomas descritos anteriormente en este capítulo. Tal vez la diferencia más notable entre estos pacientes y los que presentan otras formas de encefalopatía metabólica es la frecuente coexistencia de signos de obnubilación (que sugiere una depresión del sistema nervioso) y movimientos repentinos, mioclonía, agitación y ocasionalmente convulsiones (sugerentes de excitación neuronal). Poco es lo que se sabe sobre la fisiopatología de la encefalopatía urémica. Al igual que en la EH, el fallo renal, debido a la complejidad del funcionamiento de este órgano lleva a la producción de diversas alteraciones que ejercen efectos sinérgicos deletéreos sobre el cerebro.

Como en otras encefalopatías metabólicas y en otras patologías asociadas con depresión de la consciencia, el FSC y el metabolismo están reducidos.

Agua, electrolitos y equilibrio ácido-base

Aunque los desequilibrios en las concentraciones de electrolitos, agua y equilibrio ácido-base son comunes en los pacientes con fallo renal, éstos no contribuyen en forma sustancial al desarrollo de la

encefalopatía urémica, aunque las alteraciones del balance hídrico son el principal factor responsable de las alteraciones relacionadas a la diálisis. Muchos pacientes refieren cefalea, fatiga y otros síntomas relativamente poco específicos durante la diálisis y estos síntomas se atribuyen a la remoción del agua libre y solutos del compartimiento vascular y a un retardo en reestablecer un nuevo estado de equilibrio osmótico con el cerebro. Las formas graves de desequilibrios durante la diálisis son infrecuentes en la actualidad. Cuando el nivel de sofisticación del equipamiento, las membranas y los elementos para diálisis aún no estaban tan desarrollados, ocurrían casos de alteraciones graves del EEG, crisis epilépticas, coma y a veces hasta muerte como resultado de este síndrome.

Calcio y hormona paratiroidea

El control anormal del metabolismo del calcio y de las glándulas paratiroides es frecuente en los pacientes urémicos, incluso en los que se someten a diálisis. Algunos estudios experimentales han demostrado un incremento del doble en el contenido de calcio en el cerebro y en los niveles de hormona paratiroidea durante los primeros días del fallo renal agudo. Los aumentos séricos del contenido de fragmento N terminal de hormona paratiroidea se relacionan con enlentecimiento en el EEG. El tratamiento con 1,25 dihidroxivitamina D mejora el EEG y reduce las concentraciones de fragmento N terminal de hormona paratiroidea. Las concentraciones cerebrales de calcio pueden estar relacionadas con la actividad de una proteína transportadora sodio-calcio dependiente de la ATP.

Neurotransmisores

Las alteraciones plasmáticas de las concentraciones de aminoácidos, principalmente el nivel de glutamina, glicina, aminoácidos aromáticos de cadena ramificada y su potencial relación con el GABA, la dopamina y la serotonina, han llevado a proponer una alteración funcional en la neurotransmisión en pacientes con encefalopatía urémica. También se ha sugerido que las alteraciones de calcio cerebral pueden afectar la eliminación de los neurotransmisores. Ambas hipótesis permanecen sin comprobar.

Tratamiento y sus complicaciones

La diálisis es el tratamiento primario de la encefalopatía urémica. Puede ser precedida por un período de diálisis peritoneal, que puede administrarse en pacientes ambulatorios. Finalmente algunos pacientes requerirán trasplante renal.

Las crisis epilépticas ocurren en más de un tercio de los pacientes urémicos. Durante la evaluación de estos pacientes, es fundamental determinar si las crisis son resultado de la uremia o secundarias a otras causas como la hipertensión maligna con encefalopatía, infecciones intercurrentes, alteraciones de la diálisis o infarto cerebral. Generalmente, las crisis ocasionadas por la uremia no complicada son generalizadas, aunque pueden presentarse crisis focales motoras o epilepsia parcial.

El tratamiento de las crisis urémicas es complicado por la alteración del metabolismo de los antiepilépticos y de la unión plasmática en los pacientes con fallo renal; la fenitoína, un fármaco habitual para las crisis, está particularmente afectada. Independientemente de la vía de administración de la fenitoína, los pacientes urémicos tienen niveles más bajos que los controles normales y niveles más altos del metabolito 5-fenil-5-para-hidroxifenilhidantoina. La vida media de la fenitoína esta disminuida en la uremia y no se relaciona con la unión de la fenitoína a las proteínas plasmáticas o al volumen de

distribución. El estudio de la unión a proteína plasmática de la fenitoína en pacientes sanos o urémicos muestra que los pacientes sanos tienen aproximadamente un 8% del fármaco no ligado o libre, mientras que los pacientes urémicos tienen un 8-25% en forma no-ligada. La fracción no ligada se relaciona con una concentración sérica de urea sanguínea nitrogenada y creatinina, siendo la correlación mayor con la creatinina sérica que con la urea nitrogenada. Al regular la dosis de fenitoína en pacientes urémicos, es imprescindible utilizar los niveles de fármaco libre en vez de los comúnmente utilizados niveles totales del fármaco. Como regla general, los niveles de fármaco libre deberían mantenerse entre 1 y 2 $\mu\text{g/ml}$, aproximadamente un 10% de los niveles terapéuticos establecidos para la fenitoína total. La toxicidad de la fenitoína es difícil de manejar en los pacientes urémicos dado que el fármaco no se elimina por la diálisis.

A pesar de ser excretado por el riñón, el fenobarbital también se utiliza en el tratamiento de las crisis en pacientes urémicos. Los niveles plasmáticos de fenobarbital no se alteran por la uremia y pueden ser utilizados para monitorizar la terapia.

En los pacientes con fallo renal, el número de síndromes neurológicos ha aumentado con el tratamiento con diálisis o el trasplante. Dado que un gran número de pacientes se han tratado con estas modalidades, especialmente con la diálisis, es importante reconocer las complicaciones que se describen con más frecuencia y estar alerta ante la posibilidad de que puedan aparecer nuevos síndromes con el desarrollo de estas modalidades de tratamiento. Aunque claramente la diálisis es un importante soporte de vida como modalidad de tratamiento para pacientes con fallo renal, se han reconocido dos importantes síndromes neurológicos relacionados con este tratamiento: las alteraciones hidroelectrolíticas relacionadas con la diálisis y la demencia relacionada con la diálisis. La primera de estas complicaciones representa un síndrome agudo que puede verse durante o después de un tratamiento dialítico; la última aparece en forma subaguda o crónica después de períodos prolongados de tratamiento con diálisis. El tratamiento y la profilaxis de estos síndromes se han vuelto mucho más favorables con la mejor comprensión de su fisiopatología. El síndrome de desequilibrio hidroelectrolítico de la diálisis sucede durante o inmediatamente después del tratamiento por cada hemodiálisis o diálisis peritoneal. La clínica varía desde síntomas leves a muerte, e incluye crisis (generalmente *gran mal*, aunque pueden ocurrir crisis focales), coma y muerte. Otros síntomas que también pueden encontrarse incluyen desorientación, cefalea (a menudo asociada con náuseas, agitación o fatiga), calambres musculares y temblores. Durante el síndrome agudo, puede verse desorganización y enlentecimiento en el EEG y elevación de la presión del LCR. Los EEG registrados durante la hemodiálisis crónica de mantenimiento muestran que son frecuentes las alteraciones durante el tratamiento de pacientes estables, que son más significativas en los pacientes que refieren síntomas.

Los síntomas del síndrome de desequilibrio de la diálisis probablemente son producidos por el desarrollo de edema cerebral. Los pacientes urémicos tienen un aumento sérico y cerebral de la osmolaridad debido a la acumulación de urea y de osmoles idiogénicos. Cuando se compara la hemodiálisis rápida con la lenta, el contenido de agua y de osmoles en el cerebro de los animales tratados por diálisis rápida se halla más aumentado que en los pacientes que reciben diálisis lenta. La concentración de urea en el LCR y en el cerebro excede a la concentración plasmática de urea en ambos tratamientos. La hemodiálisis rápida también se la ha asociado con el desarrollo de acidosis del LCR y de un gradiente osmótico significativo entre la sangre y el cerebro, que no tiene explicación por la concentración de sodio, potasio, cloro o de urea. Estas alteraciones resultan en la reten-

ción obligatoria de agua por el cerebro en relación con la sangre, lo que ocasiona inflamación a nivel cerebral. Los osmoles idiogénicos probablemente son muy importantes en el desarrollo de este síndrome. Bajo condiciones de diálisis lenta, es presumible que el cerebro pueda eliminar más fácilmente los osmoles idiogénicos, lo que lo haría menos susceptible al desarrollo de edema. La presencia de acidosis en el sistema nervioso central también puede ser importante. El reconocimiento de estos mecanismos ha llevado a una reducción en la gravedad e incidencia de este trastorno potencialmente fatal.

El síndrome de demencia de diálisis es un trastorno más serio aunque relativamente infrecuente en la actualidad. Se trata de un síndrome subagudo de pérdida de memoria con cambios en la personalidad, disartria apráxica, mioclonía, crisis (generalmente multifocales) y un EEG caracterizado por enlentecimiento con episodios de enlentecimiento más profundo y puntas. Los niveles de aluminio en el cerebro en estos pacientes son más altos que en los controles, que en pacientes urémicos que no reciben diálisis y que en pacientes urémicos en diálisis pero sin demencia. Además, los estudios epidemiológicos que relacionan el síndrome con el contenido del aluminio del fluido dializado han atribuido a este último la posible fuente de aluminio y la más probable causa del síndrome. Aunque parece claro que la mayoría de los casos de demencia de diálisis puede relacionarse con el aluminio en el fluido de diálisis, en centros con bajos niveles de aluminio aparecen, de forma ocasional, casos esporádicos cuya causa resulta inexplicable. En estos pacientes, los niveles de aluminio en sangre se encuentran elevados, lo que sugeriría que la absorción gastrointestinal de aluminio puede ser ocasionalmente importante en la patogénesis de esta alteración.

El tratamiento de este síndrome ha sido dificultoso y se han publicado pocos casos con éxito.

ALTERACIONES METABÓLICAS

Alteraciones del metabolismo de la glucosa

Bajo condiciones normales, la glucosa es el combustible exclusivo del cerebro. A diferencia de órganos como el hígado y el músculo esquelético, el cerebro tiene unas mínimas reservas de glucosa en forma de glucógeno. El cerebro es muy vulnerable a la interrupción del aporte de glucosa debido a su baja concentración habitual de glucosa, aproximadamente el 25% de la concentración plasmática, y al metabolismo cerebral de la glucosa, que es muy elevado. La hipoglucemia es mejor tolerada por el cerebro que la hipoglucemia, aunque también produce síntomas neurológicos debido a sus efectos osmóticos.

Fisiología

Homeostasis de la glucosa

Después de la ingesta de comida, las concentraciones sanguíneas de glucosa se elevan, lo que unido a varios factores complejos, inducen la liberación de insulina por el páncreas. La insulina tiene efectos combinados de supresión de la producción de glucosa y de promoción de su almacenamiento, particularmente como glucógeno en el hígado. Una vez que la absorción de carbohidratos se ha completado, la homeostasis se mantiene por la glucogenólisis hepática. Normalmente, el hígado contiene suficiente glucógeno almacenado para mantener las concentraciones sanguíneas de glucosa entre 80-90 mg por dl durante 24-36 horas. Después de este período, comienza la gluconeogénesis, el principal mecanismo para mantener concentraciones

adecuadas de glucosa en plasma. La alanina y la glutamina son aminoácidos que, junto con el lactato y el piruvato, son los precursores más importantes de la glucosa. Inicialmente la mayoría de la gluconeogénesis tiene lugar en el hígado, pero en las situaciones de ayuno prolongado, también participa el riñón, que es capaz de producir hasta el 50% de la glucosa. Aproximadamente la mitad de la glucosa producida en el estado postabsortivo se metaboliza en el cerebro. Los procesos metabólicos de la homeostasis de la glucosa son complejos y afectan al páncreas, al hígado y a otros órganos e incluyen la liberación de insulina, la descomposición del glucógeno y la gluconeogénesis, por lo que no es una sorpresa que sean muchas las alteraciones de diversos órganos que pueden presentarse con hipoglucemia.

Metabolismo cerebral de la glucosa

Bajo condiciones normales con un flujo cerebral medio de 50 ml por 100 g de cerebro por minuto y una concentración de glucosa de aproximadamente 5 mmol/litro, en todo momento hay grandes cantidades de glucosa en el cerebro. A medida que la sangre atraviesa el lecho capilar cerebral, aproximadamente el 10% del total se transporta a través de la BHE por una enzima transportadora de glucosa que tiene la cinética de Michaelis-Menten. Una vez en el cerebro, la mayoría de la glucosa se metaboliza a través de la vía glucolítica y luego por el ciclo del ácido tricarboxílico para generar el ATP que se necesita para mantener las funciones cerebrales. Aproximadamente el 85% de la glucosa que llega al cerebro se metaboliza de esta forma, la glucosa remanente se metaboliza por el circuito de la hexosa monofosfato y se convierte en glucógeno. Tras la administración de la glucosa marcada, en menos de un minuto la sustancia marcadora aparece unida en sangre venosa al dióxido de carbono y finalmente a diversos aminoácidos, proteínas y otros compuestos.

La medición del metabolismo cerebral de la glucosa fue revolucionada por el desarrollo del PET con el uso de un ^{18}F -análogo de la glucosa marcado, fluorodesoxiglucosa (FDG). El estudio FDG PET se ha convertido en una importante herramienta durante el estudio preoperatorio en pacientes con trastornos convulsivos intratables.

Aspectos clínicos de la hipoglucemia

El diagnóstico de la hipoglucemia a partir de síntomas clínicos está lleno de riesgos. Aunque la mayoría de los síntomas son atribuibles a una disfunción del sistema nervioso, son extremadamente variables, inespecíficos y no siempre presentes, aun con niveles de glucosa muy bajos. Debido a la estrecha relación entre los síntomas de hipoglucemia y el cerebro, algunos autores utilizan el término *neuroglucopenia* para referirse a la hipoglucemia sintomática. Se pueden diferenciar tres síndromes: agudo, subagudo y crónico.

El síndrome agudo se desarrolla más comúnmente de forma secundaria al efecto de las preparaciones de insulina de acción rápida o a hipoglucemiantes orales y comienza con un leve malestar, sensación de alejamiento del ambiente, inquietud asociada con apetito, nerviosismo que puede conducir a pánico, sudoración y ataxia. Estos síntomas pueden ser reconocidos por los pacientes, y responden rápidamente a la administración parenteral u oral de glucosa. Un EEG durante este período puede revelar alteraciones inespecíficas. Las crisis pueden terminar en forma espontánea o cambiar rápidamente a convulsiones generalizadas y coma, con un riesgo probable de lesión cerebral permanente. Estos pacientes pueden llegar en coma, sin antecedentes, a los servicios de urgencia.

El síndrome subagudo es la forma más común de presentación y ocurre en los estados de ayuno. La mayoría de los síntomas descritos

para el síndrome agudo están ausentes. En su lugar, hay un entumecimiento de los procesos de pensamiento y una gradual disminución de la consciencia con preservación de la alerta. La amnesia del episodio es común. El diagnóstico puede ser difícil de establecer hasta que se considere la posibilidad de hipoglucemia o cuando las pruebas habituales revelan esta alteración. La hipotermia se encuentra con frecuencia en esta patología. En pacientes con temperatura corporal baja de causa inexplicada, debería realizarse rápidamente una medición sanguínea de la concentración de glucosa.

La hipoglucemia crónica es una forma infrecuente y, si se confirma, sugiere la probabilidad de un tumor secretante de insulina o un buen control obsesivo por parte de un diabético. Las concentraciones de hemoglobina plasmática A_{1c} son útiles para hacer el diagnóstico diferencial. Este síndrome se caracteriza por cambios insidiosos en la personalidad, en la memoria y conducta que pueden ser interpretados erróneamente como demencia. A diferencia de los síntomas presentes en la forma aguda y subaguda en estos pacientes, éstos no mejoran con la administración de glucosa, lo que sugiere la presencia de daño neuronal. La mejoría clínica después de eliminar la fuente de insulina exógena es gradual y se extiende a períodos de hasta 1 año.

Los síntomas de sudoración, temblores y sensación de calor se pueden atribuir a la actividad del sistema nervioso autónomo. La alteración de la concentración, la debilidad y la somnolencia se atribuyen a la neuroglucopenia. El hambre, la visión borrosa y los restantes síntomas son de origen desconocido.

Los diabéticos pueden desarrollar hipoglucemia sin tener conciencia de síntomas habituales, condición conocida como *hipoglucemia inadvertida*, que puede ocurrir de forma parcial o completa en más del 17% de todos los episodios en pacientes con diabetes tipo 1. Los mecanismos subyacentes parecen estar relacionados con la existencia de episodios previos de hipoglucemia, la alteración de la respuesta neuroendocrina que regula los niveles de glucosa en sangre y la disfunción del sistema nervioso central que pueden interferir con la detección de los síntomas y análisis. Estudios de imagen recientes, con PET y FDG, sugieren que una región subalámica puede ser el sensor de la glucosa cerebral y que en estos pacientes funciona anormalmente.

Algunos problemas especiales se asocian con la detección de hipoglucemia en neonatos y niños que se basan en la inespecificidad de los síntomas (p. ej., palidez, irritabilidad y dificultades en la alimentación) y en la variable sensibilidad de los niños de forma individual a la concentración plasmática de glucosa. Como en los adultos, el diagnóstico correcto se realiza con más probabilidad cuando el médico mantiene de forma consciente un alto índice de sospecha y cuando la medición de glucosa se realiza de forma habitual en los casos en que existe alguna duda sobre el diagnóstico. El riesgo de daño neuronal irreversible asociado a un fallo en el diagnóstico justifica el uso amplio de las medidas de identificación sistemática y, en algunos casos, el tratamiento empírico con glucosa parenteral.

Debido a la complejidad de la homeostasis de la glucosa, las causas de hipoglucemia son múltiples y variadas, y una discusión detallada se escapa del objetivo de este capítulo. En general, la mayoría de los autores presentan una clasificación fisiológica como la que se muestra en la tabla 60.3.

Los fármacos se citan frecuentemente como una importante causa de hipoglucemia. En algunos casos, el efecto de un fármaco puede ser potenciado por una restricción de la ingesta. Las causas varían con la edad y deberían ayudar en el diagnóstico de la alteración. En el período neonatal, la administración de sulfonilureas a la madre domina como la causa de hipoglucemia. Desde los 0-2 años prevalece la ingestión de salicilatos. Es sorprendente que la causa más fie-

TABLA 60.3

Causas de hipoglucemia**HIPOGLUCEMIA POSPRANDIAL (REACTIVA)**

Vaciado gástrico rápido de causa posquirúrgica (hiperinsulinismo alimentario)
 Intolerancia a la fructosa
 Galactosemia
 Intolerancia a la leucina
 Idiopática

HIPOGLUCEMIA EN AYUNAS

Consumo excesivo de glucosa
 Niveles elevados de insulina
 Insulina exógena (tratamiento, hipoglucemia ficticia)
 Hipoglucemiantes orales (tratamiento, hipoglucemia ficticia)
 Alteraciones de las células de los Islotes (adenoma, nesidioblastosis, cáncer)
 Aumento de la función de las células de los Islotes (prediabetes, obesidad)
 Anticuerpos contra insulina endógena
 Niveles normales o bajos de Insulina
 Hipoglucemia cetósica
 Estado hipermetabólico (sepsis)
 Tumores extrapancreáticos poco frecuentes
 Déficit de carnitina
 Anticuerpos contra insulina endógena

DISMINUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE GLUCOSA

Deficiencia hormonal (hormona de crecimiento, glucagón, hipoadrenalismo)
 Alteraciones enzimáticas
 Metabolismo del glucógeno (glucógeno-fosforilasa, glucógeno-sintetasa)
 Metabolismo de las hexosas (glucosa-6-fosfatasa, fructosa-1,6-bisfosfatasa)
 Glucólisis, ciclo de Krebs (fosfoenolpiruvato carboxilasa, piruvato carboxilasa, malato dehidrogenasa)
 Alcohol y otras drogas
 Enfermedad hepática (cirrosis, fallo hepático fulminante)
 Desnutrición grave

tes con episodios graves de hipoglucemia, la presencia de lesiones y crisis fue de 0,04 y 0,02 episodios por paciente/año, respectivamente. Cinco individuos sufrieron accidentes automovilísticos causados por hipoglucemia. Los sujetos con episodios graves de hipoglucemia presentaban con mayor frecuencia un episodio previo grave, un uso más prolongado de insulina y una concentración menor de hemoglobina A_{1C} . En una serie de 54.850 autopsias en el sur de California, se hallaron 123 muertes causadas por hipoglucemia. El riesgo de muerte es mayor en pacientes con hipoglucemia grave y con mayor número de factores de riesgo. Entre los pacientes hospitalizados, los de raza blanca tenían la menor mortalidad (aproximadamente el 6%), mientras que los pacientes negros y latinos presentaban mortalidades del 30 y el 46%, respectivamente. La hipoglucemia es una emergencia médica y este diagnóstico debe considerarse entre prácticamente todos los pacientes con un estado mental alterado de causa desconocida. La mayoría de estos individuos deberían tratarse con glucosa parenteral una vez que se extraen las muestras de sangre para estudios de laboratorio. Sería prudente reservar muestras de sangre para medir niveles de insulina y hemoglobina A_{1C} según la evolución del paciente. Estas medidas son particularmente importantes en pacientes que presentan una historia confusa y en los que puede estar presente una hipoglucemia ficticia. Si la concentración de glucosa en plasma es normal o elevada, la cantidad de glucosa administrada tendrá una mínima consecuencia en el paciente. La administración exógena de glucosa puede ser dañina para el cerebro durante la hipoxia o la isquemia y debería tenerse precaución cuando se administra glucosa a estos pacientes.

Aspectos clínicos de la hiperglucemia

Aunque existen muchas causas de hiperglucemia, la cetoacidosis diabética (CAD), el coma hiperosmolar no cetósico y factores iatrogénicos como la hiperalimentación parenteral son las causas más importantes. La CAD es una alteración relativamente frecuente que afecta a pacientes con diabetes tipo 1. En los pacientes que están estables, la CAD se puede desencadenar por un proceso infeccioso y es precedida varios días por poliuria y la polidipsia secundaria a la diuresis osmótica que genera la glucosuria. Estos síntomas se siguen de anorexia, náuseas, desorientación y coma. En el examen físico es común una hiperventilación sostenida, especialmente en los pacientes con acidosis grave. El diagnóstico se sospecha a partir de los hallazgos clínicos, pero los datos de laboratorio que incluyen la concentración de glucosa plasmática, gases arteriales, electrolitos y una prueba para medir cuerpos cetónicos son necesarios para confirmar el diagnóstico y para un adecuado tratamiento.

El coma hiperosmolar no cetósico, a diferencia del anterior, es característico de la diabetes tipo 2 y por esta razón se presenta en individuos ancianos y, con mucha frecuencia, es la primera manifestación de la enfermedad. Este síndrome se desarrolla más lentamente que la CAD, y el período de la poliuria es más prolongado, lo que lleva a una deshidratación más grave. Debido a que la glucosa produce menos sed que otros solutos, en este grupo de pacientes el aumento de la ingesta de agua no es tan frecuente como en los pacientes con hiperosmolaridad hipernatémica, lo que lleva al desarrollo de la deshidratación. La disminución de la ingesta de agua, combinada con el efecto inhibitorio de la hipertonidad en la liberación de insulina, puede llevar a una deshidratación grave y a una hiperglucemia que puede ser superior a 2.000 mg/dl. Los signos y síntomas de esta alteración son los mismos que los de la hiperosmolaridad, hipovolemia y alteración cerebral, y en algunos individuos pueden presentarse convulsiones. Los factores precipitantes incluyen infecciones, gas-

cuento desde los 2-7 años sea el consumo de alcohol, ya sea en forma de bebidas alcohólicas o por el contenido en jarabes para la tos.

Las sulfonilureas son otra vez la causa principal en el grupo de 11 a 30 años y en los mayores de 50. Entre los 30 y los 50 años el consumo de alcohol fue la principal causa. El enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia por el bloqueo beta con propanolol estaba presente en un significativo número de pacientes en la mayoría de los grupos de edad. El uso de betabloqueadores en pacientes que reciben insulina o hipoglucemiantes orales debería evitarse. Se han reconocido varios factores de riesgo que predisponen al desarrollo de hipoglucemia. Entre ellos (además de la diabetes), una ingesta calórica disminuida (generalmente relacionada con la gravedad de algunas enfermedades o la alteración de los hábitos dietéticos), uremia, enfermedades hepáticas, infecciones, shock, embarazo, neoplasias y quemaduras.

La hipoglucemia se asocia a una importante morbilidad. Un estudio de 600 pacientes con diabetes ha mostrado que la frecuencia de hipoglucemia grave fue de 1,60 episodios por paciente/año, y ocurrió el doble de veces en los individuos con diabetes tipo 1. Entre los pacien-

troenteritis, pancreatitis y, en ocasiones, el tratamiento con glucocorticoides y fenitoína. Ya que muchos protocolos con nutrición parenteral total utilizan soluciones con alto contenido de glucosa, la hiperglucemia es una complicación potencial de su uso.

La CAD es un estado deficiente de insulina, por lo que su reposición es la base de su tratamiento. En ausencia de insulina, la captación periférica de glucosa y la captación de glucógeno están reducidas, y la glucogenólisis y la lipólisis están aumentadas, lo que lleva a la formación de cuerpos cetónicos ácidos e hiperglucemia. Cuando la glucosa plasmática excede el umbral renal (en general 180 mg/dl) aparece glucosuria, lo que causa una diuresis osmótica forzada. El tratamiento de la CAD se diseña para revertir las alteraciones fisiopatológicas. Consiste en la administración de insulina para aumentar la captación de glucosa y la formación de glucógeno en los tejidos no cerebrales. Con ello se reduce la formación de cuerpos cetónicos que ocurre durante el estado de déficit de insulina y los altos niveles de glucagón que promueven la entrada de ácidos grasos a las mitocondrias, donde son convertidos en cetonas. Es necesaria la reposición de líquidos y electrolitos, así como también de los factores precipitantes. Es importante recordar que un tratamiento demasiado agresivo con una restauración rápida de la osmolaridad plasmática a niveles normales puede desarrollar edema cerebral (v. Complicaciones del tratamiento más adelante en este capítulo).

Los neurólogos pueden participar en el diagnóstico y tratamiento del coma hiperosmolar no cetósico cuando un paciente sin historia previa de diabetes llega a urgencias debido a coma o convulsiones de causa desconocida. Como la hiperosmolaridad y la hipovolemia asociada son mucho más graves en esta patología que en la CAD, la prioridad en el tratamiento es mantener la tensión arterial y el gasto cardíaco en niveles adecuados. Se deberían administrar 1 o 2 litros de solución salina normal en forma rápida para restituir el volumen sanguíneo y para comenzar a reducir la osmolaridad plasmática. La reposición adicional de líquidos y la terapia con insulina deben iniciarse posteriormente a partir de los datos clínicos y de laboratorio. Estos pacientes pueden requerir una monitorización intensiva con catéteres arteriales y de Swan-Ganz para controlar el estado del sistema circulatorio y evitar una sobrecarga de volumen; al mismo tiempo, deberían administrarse las cantidades necesarias de fluidos para restablecer la osmolaridad a niveles normales. El mecanismo exacto que lleva al desarrollo de este síndrome, particularmente la ausencia de cetosis, no es completamente conocido.

Complicaciones del tratamiento

A pesar de las mejoras en el tratamiento de la CAD, la mortalidad continúa siendo apreciable. Las causas más frecuentes de muerte son el colapso cardiovascular o las complicaciones de los factores precipitantes. Un pequeño número de pacientes fallece de forma inesperada a pesar de una mejoría inicial en los indicadores clínicos y de laboratorio.

Clinicamente, los pacientes con CAD que fallecen presentan un deterioro neurológico rápido seguido por el deterioro cardiovascular. Las autopsias del cerebro muestran lesiones similares a las observadas en la asfixia aguda, incluida la dilatación capilar con edema perivascular y pericelular. La muerte es precedida por una rápida evolución de signos y síntomas indicativos de un aumento de la presión intracraneal. Aproximadamente, la mitad de los pacientes mueren durante el episodio inicial de CAD. Ni la velocidad ni el grado de disminución de la glucosa plasmática representan factores de riesgo de muerte.

La mayoría de los pacientes con CAD presentan algún grado de edema cerebral acompañando el tratamiento, en ocasiones de hasta 600 mm de presión de LCR, como se muestra en la figura 60.4.

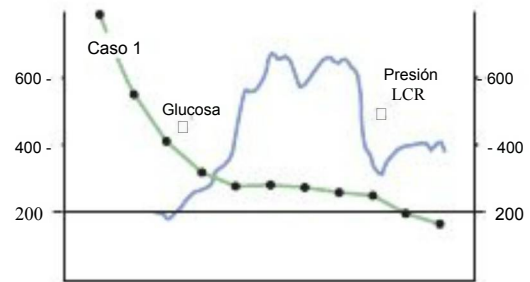


FIGURA 60.4 Glucosa sanguínea y presión intracraneal durante el tratamiento de una cetoacidosis diabética. El estado hiperosmolar no tratado lleva a la acumulación intracraneal de osmoles idiógenos. Con la disminución de las concentraciones sanguíneas de glucosa y la osmolaridad durante el tratamiento, el ingreso del agua libre al cerebro se produce más rápidamente que la eliminación de los osmoles idiógenos, lo que lleva a un aumento de la presión intracraneal por edema cerebral. Estos mecanismos se presentan probablemente en todos los casos en los cuales la osmolaridad se corrige rápidamente. LCR: Líquido cefalorraquídeo. (Con autorización de: Clements, R. S., Jr., Blumenthal, S. A., Morrison, A. D., et al. 1971, «Increased cerebrospinal fluid pressure during treatment of diabetic ketoses», *Lancet*, vol. 2, págs. 671-675.)

Los datos sugieren que en la CAD, la inflamación cerebral leve y clínicamente silente puede ser mucho más frecuente que la clínicamente evidente. En pocas ocasiones, factores desconocidos parecen desencadenar un aumento maligno de la presión intracraneal en un pequeño número de pacientes, lo que produce un síndrome caracterizado por un deterioro neurológico rápido, colapso circulatorio y muerte. La experiencia publicada sugiere que, si se realiza el diagnóstico, debería iniciarse un tratamiento agresivo del edema cerebral utilizando preferentemente la monitorización de la presión intracraneal para guiar la terapia. De todas maneras, la tasa de mortalidad asociada es alta.

Glucosa y resucitación cardiopulmonar

Algunos estudios sugieren que la hiperglucemia se asocia con un aumento en la gravedad de las complicaciones de la isquemia cerebral y la hipoxia. El aumento de glucosa probablemente causa un aumento de lactato durante la crisis hipóxico-isquémico, tanto en sangre como en el cerebro. Esta secuencia se muestra en la figura 60.5, que representa la consecuencia metabólica de la decapitación en animales. La glucosa se metaboliza de forma anaeróbica a lactato, el cual, con la hidrólisis de ATP, causa acidosis. Un gran número de estudios experimentales sugiere que la acidosis cerebral es un determinante importante de daño cerebral, lo que incluye la acidosis asociada con producción de lactato durante la isquemia. Los resultados de estos estudios se extendieron a humanos y se ha demostrado un peor pronóstico para los pacientes con diabetes e hiperglucemia comparados con los pacientes euglicémicos cuando presentaban un accidente vascular cerebral.

Varios estudios en animales han demostrado que el riesgo de daño neurológico durante las maniobras de resucitación de un paro cardiopulmonar aumenta si se administra glucosa exógena. Los investigadores de este tema en humanos aleatorizaron a los pacientes

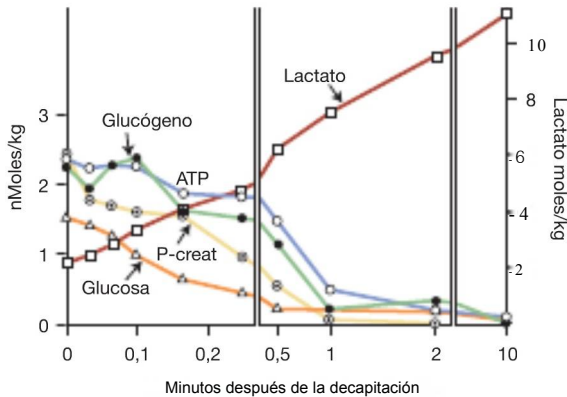


FIGURA 60.5 Consecuencias neuroquímicas de la decapitación. Los animales de experimentación fueron decapitados y congelados en tiempos diferentes. En los cerebros se estudiaron diferentes metabolitos, como se muestra en la figura. Como puede verse, los fosfatos de alta energía disminuyen rápidamente. La glucosa y el glucógeno también se consumen generando lactato, por el cambio del metabolismo aeróbico normal a un estado anaeróbico. Los cambios que se muestran en esta figura son similares a los que se presentan en la hipoxia aguda o el infarto cerebral. ATP: adenosin trifosfato; FC: fosfocreatina. (Datos de: Lowry, O. H. y Pasonneau, J. V. 1964. «The relationships between substrates and enzymes of glycolysis in brain», *J Biol Chem*, vol. 239, págs. 31-42.)

a recibir dextrosa al 5% o solución salina durante el tratamiento prehospitalario del paro cardiopulmonar. No se hallaron diferencias significativas en las medidas de resultado: estado de alerta, supervivencia a la llegada al hospital y alta hospitalaria. Sin embargo, puesto que los pacientes con fibrilación ventricular o asistolia con altas concentraciones de glucosa en sangre en el momento de la admisión presentaban un peor estado de alerta que los pacientes con concentraciones bajas, los autores concluyeron que es apropiado restringir la cantidad de glucosa administrada durante la resucitación cardiopulmonar.

Alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico

Los pacientes con alteraciones en el metabolismo hidroelectrolítico muestran con frecuencia signos y síntomas de disfunción cerebral. Generalmente, estos pacientes tienen un estado de consciencia alterado o crisis que preceden al estado de anomalía. La vulnerabilidad del sistema nervioso a las alteraciones del balance de agua y electrolitos es secundaria a los cambios en el volumen cerebral, especialmente la inflamación cerebral asociada con intoxicación hídrica; las alteraciones son rápidamente sintomáticas debido a que el cerebro está encerrado en un espacio rígido. Los electrolitos también desempeñan un importante papel en el mantenimiento de los potenciales transmembrana, la neurotransmisión y diversas alteraciones metabólicas, entre las que se puede mencionar el papel del calcio y la calmodulina. Aunque la mayoría de los clínicos reconocen la importancia de las alteraciones hidroelectrolíticas como causa de disfunción cerebral, la importancia del cerebro en el control del agua y los electrolitos no es tan bien percibida. Adrogue y Madias (2000) han publicado excelentes revisiones de estos trastornos.

Alteraciones de la osmolalidad

Homeostasis osmótica

El suero, y por lo tanto la osmolalidad corporal total, se regula por complejas interacciones neuroendocrinas y renales que controlan la sed y el equilibrio de agua y electrolitos. Cuando la osmolalidad del suero aumenta, el cerebro pierde volumen; cuando la osmolalidad disminuye, el volumen del cerebro aumenta. Los fenómenos relacionados con la pérdida de agua se observan en la figura 60.6. El cerebro tiene poca protección en términos de cambio de volumen cuando la tensión osmótica es aguda. Ejemplo de esto pueden ser los pacientes con golpe de calor, ingestión inadvertida de solutos (particularmente en niños), ingestión masiva de agua (que puede ser psicogénica), hemodiálisis y diabéticos con coma no cetósico. Algunos artículos recientes también sugieren que en algunos corredores de maratón se produce un consumo excesivo de líquido, que causa una intoxicación aguda de agua. Cuando los cambios en la tensión osmótica se presentan lentamente en un periodo prolongado de tiempo, las variaciones en el volumen son menores a las esperadas. Los mecanismos que subyacen a estas adaptaciones protectoras no se conocen completamente, pero afectan a la ganancia de aminoácidos en el caso de los estados hiperosmolares y la pérdida de potasio en el estado hiperosmolar. Los estudios experimentales no han podido identificar todas las partículas osmóticamente activas que existen en el cerebro tras aplicar una tensión osmótica determinada. Estas moléculas aún sin identificar se han denominado *osmoles idiogénicos*.

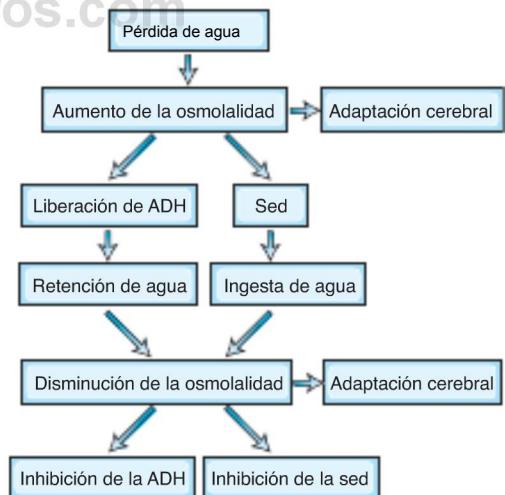


FIGURA 60.6 El cerebro y el equilibrio de agua. Una reducción en el agua (por aumentos de las pérdidas de agua o de aporte de solutos) estimula la sed y la liberación de vasopresina, lo que lleva a un aumento de la ingesta y eliminación de agua, lo cual disminuye los niveles de vasopresina e inhibe la sensación de sed. Una excesiva ingesta de agua o un aumento en las pérdidas produce hipoosmolalidad e hiperosmolalidad, respectivamente, lo que genera en el cerebro la pérdida o ganancia de partículas osmóticamente activas. El tratamiento excesivamente rápido de estos estados puede desencadenar síntomas neurológicos. ADH: hormona antidiurética.

Cuadro clínico. Los signos y síntomas de la alteración de la osmolaridad dependen de la gravedad de la alteración y del tiempo transcurrido entre el inicio y la presentación clínica. Con frecuencia, estos síndromes tienen un inicio insidioso. Las molestias características son inespecíficas e incluyen malestar, náuseas y letargia, que causan obnubilación y coma. En pacientes con hiponatremia pueden encontrarse cefalea por tumefacción cerebral y crisis epilépticas.

Hipoosmolaridad e hiponatremia

La hipoosmolaridad casi siempre se asocia con hiponatremia. El diagnóstico generalmente se realiza a partir de estudios de laboratorio. Las causas de hiponatremia se muestran en la Tabla 60.4. Cuando se detecta hiponatremia, debería realizarse la medición de la osmolaridad sérica a fin de diferenciar osmolaridad verdadera de pseudohipoosmolaridad, que puede hallarse en pacientes con suero lipémico o tratados con manitol.

Puede encontrarse un aumento de la osmolaridad en pacientes con hiponatremia por concentraciones elevadas de urea o etanol que están sujetos a los mismos riesgos que los pacientes con hiponatremia asociada a una reducción de la osmolaridad.

Un gran grupo de enfermedades neurológicas se han asociado con hiponatremia secundaria a SIADH y se presentan en la Tabla 60.5. El SIADH se caracteriza por hiponatremia con un volumen sanguíneo normal o aumentado, función renal normal y ausencia de factores que normalmente producen liberación de hormona antidiurética. El síndrome puede ser relativamente asintomático, en cuyo caso el tratamiento de elección es la restricción en el consumo de agua. En los casos graves, puede ser necesario el tratamiento con solución salina hipertónica combinada con diurético. Los tratamientos muy agresivos pueden causar mielinólisis central pontina, (v. Tratamiento, más adelante en este capítulo). Los síndromes clínicos se han tratado satisfactoriamente con varios fármacos, como la tetraciclina demeclociclina, que interfiere con la acción de la hormona antidiurética en los túbulos renales.

Debe prestarse una atención cuidadosa cuando se considera el diagnóstico de SIADH en los pacientes con hemorragia subaracnoidea. Estos pacientes pueden presentar hiponatremia y reducción del volumen sanguíneo sin presentar SIADH y la restricción de fluidos

TABLA 60.4

Causas de hiponatremia

PÉRDIDA COMBINADA DE AGUA Y SODIO (HIPOVOLEMIA)

Pérdidas renales

- Enfermedad renal primaria
- Diuresis osmótica (glucosa, manitol)
- Insuficiencia adrenal

Pérdidas extrarrenales

- Gastrointestinal (diarrea, succión, vómitos)
- Transcutáneas (sudoración, grandes quemaduras)
- Secuestros (ascitis, peritonitis)

HIPONATREMIA SIN PÉRDIDA DE AGUA

- Edema sin retención de agua ni solutos
- Diilucionales (iatrogénica, psicógena)
- Síndrome de la «célula enferma»
- Hiperosmótica (hiperglucemia o administración de manitol)
- Secreción inapropiada de hormona antidiurética (v. Tabla 60.5)
- Artefactos (errores de laboratorio, hiperlipemia)

TABLA 60.5

Causas de secreción inapropiada de hormona antidiurética

NEOPLASIAS MALIGNAS

- Carcinoma pulmonar de células pequeñas
- Tumores de páncreas
- Timoma
- Mesotelioma
- Linfoma (iinfosarcoma, sarcoma de células reticulares, enfermedad de Hodgkin)
- Vejiga, uréteres, próstata
- Tumores de duodeno
- Sarcoma de Ewing

ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- Infecciones (meningitis, encefalitis, abscesos, fiebre de las Montañas Rocosas)
- Traumatismo
- Hemorragia subaracnoidea
- Infarto
- Síndrome de Guillain-Barré
- Porfiria intermitente aguda
- Hidrocefalia
- Hipoxia neonatal
- Síndrome de Shy-Drager
- Delirium tremens
- Lupus eritematoso sistémico

FÁRMACOS

- Vasopresina
- Oxitocina
- Alcaloides de la vinca
- Tiazidas
- Clorpropamida
- Fenotiazidas
- Carbamazepina
- Clofibrato
- Nicotina
- Inhibidores de la monoaminoxidasa
- Antidepresivos tricíclicos
- Ciclofosfamida
- Narcóticos

ENFERMEDADES PULMONARES

- Tuberculosis
- Otras neumonías
- Abscesos o cavidades
- Empiema
- Fibrosis quística
- Enfermedad obstructiva de la vía aérea
- Neumotoxax
- Asma
- Ventilación con presión positiva

MISCELÁNEA

- Hipotiroidismo
- Psicosis aguda
- Estado posquirúrgico
- Idiopática

puede empeorar el flujo cerebral y ocasionar infarto cerebral durante el período de alto riesgo de vasoespasmio. El mecanismo subyacente a este fenómeno no está claro, pero podría estar relacionado con la complejidad del sistema peptidérgico de neurotransmisión y con la posibilidad del daño de este sistema en la vecindad del tercer ven-

trículo cuando se produce la rotura de un aneurisma. El daño es especialmente frecuente cuando se produce la rotura de un aneurisma en la arteria comunicante anterior.

La hiponatremia ocurre en el 1 % de los pacientes con procedimientos quirúrgicos recientes y puesto que los síntomas son leves o, en general, atribuibles a la cirugía, el diagnóstico puede ser pasado por alto. Generalmente, estos pacientes presentan un buen estado general en el postoperatorio inmediato, pero después presentan síntomas de encefalopatía. Los hombres y las mujeres posmenopáusicas presentan con menos frecuencia hiponatremia postoperatoria que las mujeres en edad fértil. Las complicaciones, como paro respiratorio, se producen con más frecuencia en mujeres que continúan menstruando y ocurren a mayores concentraciones séricas de sodio que en hombres o mujeres posmenopáusicas. Por eso es importante mantener una vigilancia particular cuando una mujer joven presenta encefalopatía postoperatoria.

Tratamiento

El tratamiento de la hiponatremia ha sido siempre controvertido, sobre todo después del descubrimiento de la relación entre la hiponatremia y el desarrollo de mielinolisis central pontina, confirmada por la repetición de este síndrome en estudios experimentales. Los investigadores de un estudio no pudieron identificar la velocidad a la que la concentración de sodio fue corregida, la magnitud absoluta de la corrección ni el tipo de solución infundida como factor predisponente al desarrollo de mielinolisis central pontina. Dichos autores observaron que, indudablemente, hay miles de pacientes con hiponatremia sintomática que se trataron satisfactoriamente con un gran número de protocolos, pero que al no haber sido publicados, es imposible estimar el riesgo de mielinolisis asociado con un régimen determinado. Sin embargo, y dado que tampoco pudieron identificar ningún caso de mielinolisis central pontina entre 185 pacientes con hiponatremia sintomática (publicados desde 1954) sometidos a restricción hídrica para «autocorregir» el trastorno (en contraposición a la infusión de soluciones salinas a diferentes concentraciones), sugirieron que la terapia de elección de la hiponatremia debería ser la restricción hídrica y la suspensión de los tratamientos diuréticos.

Se pueden precisar infusiones de suero salino hipertónico para el tratamiento de la hiponatremia sintomática. Aunque no hay pautas basadas en la evidencia, la práctica general sugiere ajustar las infusiones para aumentar la osmolalidad plasmática no más de 8 mmol/l en un día dado. En pacientes sintomáticos, aumentos de tan sólo 5 mmol/l normalmente alivian los síntomas y entonces puede enlentecerse la frecuencia de corrección. La terapia con suero salino hipertónico puede interrumpirse cuando los pacientes están asintomáticos, cuando el sodio sérico alcanza 120-125 mmol/l o cuando la concentración plasmática de sodio ha aumentado un total de 20 mmol/l. Puede ser precisa la protección de la vía aérea y el apoyo ventilatorio. Tal vez se necesiten diuréticos que actúen sobre el asa de Henle, como la furosemida. Es importante monitorizar los electrolitos a intervalos frecuentes (cada 2 horas) y evitar la administración de cantidades excesivas de sodio y la producción de hipernatremia.

El efecto de una determinada infusión en la concentración sérica de sodio puede calcularse a partir de la fórmula: cambio de la concentración de Na^+ (infusión de Na^+ - Na^+ sérico) \div r (agua corporal total + 1). donde el agua corporal total es de 0.6 en niños, y disminuye a 0.5 y 0.45 en hombres y mujeres ancianos, respectivamente.

Hiperosmolalidad

La hiperosmolalidad es menos común que la hipoosmolalidad, pero puede presentarse con síntomas similares o con evidencia de sangra-

do intracraneal causado por el desgarro de las venas que cruzan el espacio entre el cerebro y los senos duros. En general, la hiperosmolalidad se diagnostica mediante hallazgos de laboratorio que evidencian un sodio sérico elevado, o quizás con más frecuencia, hiperglucemia en diabéticos. Las causas más frecuentes del síndrome son la deshidratación, especialmente en climas cálidos, una diabetes mal controlada con o sin cetosis y, menos frecuentemente, las lesiones en los centros osmóticamente sensibles del cerebro. Al igual que en la hipoosmolalidad, es muy importante ser cauteloso al corregir el defecto, de ser posible, el reemplazo debería hacerse utilizando la vía oral. El tratamiento se basa en las respuestas a dos preguntas: ¿cuál es el déficit de agua? y ¿con qué rapidez debería corregirse? El déficit puede calcularse a partir de la siguiente ecuación: déficit = agua corporal actual ($\text{Na}^+/140 - 1$). Se calcula que el agua corporal actual oscila entre el 50 y el 60% del peso magro corporal. Se ha sugerido un factor de seguridad del 10%; por tanto, el agua corporal actual es de alrededor del 45% del peso magro corporal. Por tanto, una persona de 70 kg con una concentración de sodio de 160 mEq/l requeriría unos 4,5 litros de agua libre. Igual que en la hipoosmolalidad, las pautas clínicas generales, desarrolladas en el grupo de edad pediátrico, sugieren que la tasa de corrección no sea mayor de 0,5 mEq/hora. La ecuación anterior para calcular el efecto de una infusión en la concentración sérica de sodio se aplica al estado hiperosmolar.

La hiperosmolalidad crónica se asocia con un mantenimiento relativo del volumen cerebral debido a la producción de osmoles idiógenicos, como se describió anteriormente. La administración de agua libre a una velocidad superior a la cual el cerebro elimina los osmoles idiógenicos se asocia con el desarrollo de un edema cerebral paradójico, que ocurre cuando las concentraciones séricas de glucosa y electrolitos se normalizan. Estos datos se ilustran en el caso de la Figura 60.4, en el que la presión del LCR se midió en forma continua mientras la hiperglucemia secundaria a diabetes mellitus se corregía. El aumento de la presión intracraneal es causado indudablemente por células cerebrales adaptadas embebidas en agua libre cuando la osmolalidad sérica disminuye de manera secundaria a la terapia. Debería considerarse el diagnóstico de edema cerebral en todos los pacientes sometidos a tratamiento del estado hiperosmolar que desarrollan nuevos signos neurológicos, incluida la alteración de la consciencia y las crisis epilépticas. En ocasiones puede ser necesario utilizar manitol para restaurar la osmolalidad al nivel elevado previo para evitar la muerte causada por el edema cerebral.

Para evitar la producción de edema cerebral, convulsiones y otras complicaciones, la tasa de corrección no debería ser mayor de 0,5 mmol/l en una hora y no superior a 10 mmol/l/día.

Alteraciones del calcio

Tanto la hiper como la hipocalcemia están asociadas a alteraciones de la función de la glándula paratiroidea y a otras causas. En situaciones normales la mitad del calcio sérico total está unido a proteínas, principalmente la albúmina, y la otra mitad se encuentra en la forma ionizada, que representa su estado activo. Cuando existe alguna duda sobre la concentración ionizada de calcio, como por ejemplo en los pacientes con hipalbuminemia, puede ser necesario medir de forma directa el calcio ionizado a través de electrodos sensibles a iones.

La hipercalcemia se asocia con hiperparatiroidismo, enfermedades granulomatosas (especialmente sarcoidosis), tratamiento con fármacos (entre los que se incluyen los diuréticos tiazídicos), vitamina D, la administración de calcio, tumores con metástasis óseas y enfermedad tiroidea. Muchos casos son idiopáticos.

Los síntomas y los signos de la hipercalcemia son variables. La hipercalcemia grave afecta al cerebro de forma directa y, en casos extremos, causa coma. En este grupo de pacientes, los tumores metastásicos son frecuentes, en especial el mieloma múltiple y los tumores de mama y pulmón. Los pacientes con cáncer pueden ser más vulnerables al desarrollo de la hipercalcemia cuando cambian la terapia. Grados menores de hipercalcemia pueden causar una alteración de la consciencia con síndrome de pseudodemenia y debilidad. También pueden presentarse síntomas GI, renales y cardiovasculares.

La hipercalcemia grave es un trastorno que pone en riesgo la vida. El tratamiento inicial consiste en forzar la diuresis con solución salina y diuréticos. Debido a que se requieren grandes volúmenes de solución salina, puede ser necesario colocar un catéter de Swan-Ganz para monitorizar la terapia. Después de la fase inicial del tratamiento, el tratamiento posterior está determinado por la causa de hipercalcemia.

La hipocalcemia en general se asocia con hipoparatiroidismo. Los síntomas neurológicos son secundarios a un aumento de la excitabilidad del sistema nervioso. Los síntomas incluyen parestesias alrededor de la boca, en los dedos, calambres secundarios a una contracción muscular tetánica y, en los casos graves, crisis epilépticas. En los casos de hipocalcemia crónica, puede presentarse cefalea secundaria a un aumento de la presión intracraneal, signos extrapiramidales y síntomas como corea o enfermedad de Parkinson. En una TC de cerebro de estos pacientes se puede observar calcificación de los ganglios basales. En el examen físico deben buscarse los signos de Chvostek y Trousseau. También se pueden observar cataratas y papiledema.

Los casos graves de hipocalcemia deberían tratarse con infusiones de calcio para tratar o prevenir las crisis epilépticas o los espasmos laríngeos, ambas complicaciones poco frecuentes, pero graves. Durante la terapia crónica debe administrarse calcio y vitamina D. Deben evitarse la hipercalcemia y la hipercalcemia. Puede ser prudente consultar con un endocrinólogo, pero es necesaria una atención neurológica continuada, especialmente en pacientes con síndrome extrapiramidal que requieren tratamiento específico.

Alteraciones del metabolismo del magnesio

La hipermagnesemia es una enfermedad infrecuente debido a la facilidad con que los riñones normales mantienen la homeostasis del magnesio. La causa más frecuente de hipermagnesemia es la administración parenteral para tratar los síntomas de eclampsia, por su efecto para disminuir la tensión arterial y el sistema nervioso. Debe tenerse precaución cuando se administra magnesio a pacientes con fallo renal, debido al mayor riesgo de desarrollar hipermagnesemia por la alteración de la función homeostática de los riñones que presentan estos pacientes. La hipocalcemia potencia el efecto del exceso de magnesio. La hipermagnesemia grave pone en riesgo la vida, y concentraciones superiores a 10 mEq/l deben tratarse. En general, suele ser suficiente con interrumpir la administración de los preparados de magnesio. En los casos que presentan arritmias cardíacas o cuando existe riesgo de colapso respiratorio, debe administrarse calcio, en especial cuando hay hipocalcemia.

La hipomagnesemia en forma aislada es infrecuente. El déficit de magnesio en general ocurre en pacientes con déficit de otros electrolitos. La hipomagnesemia puede ser secundaria a una ingesta deficiente, incluida la alimentación parenteral con niveles bajos de magnesio de forma prolongada, malabsorción y alcoholismo. Un aumento de las pérdidas de magnesio a través del tracto gastrointestinal o los riñones también puede llevar a una deficiencia de calcio. El déficit de magnesio forma parte de un complejo desequilibrio de electrolitos y es necesario

hacer un diagnóstico seguro y controlar todos los aspectos de esta situación para lograr una buena recuperación.

El déficit aislado de magnesio se ha producido de forma experimental y se expresa clínicamente como reducciones en el calcio sérico a pesar de niveles adecuados de aporte de calcio. En estos estudios aparecen anorexia, náuseas, signo de Trousseau positivo, debilidad, letargia y temblores, que cesan rápidamente tras la administración de magnesio. Los estudios indican que el déficit de magnesio causa un balance positivo de sodio y calcio y un balance negativo de potasio. El magnesio es necesario para una apropiada movilización y homeostasis del calcio y para la retención intracelular de potasio. Algunos de los efectos del déficit de magnesio son secundarios a alteraciones del metabolismo del potasio y del calcio.

Alteraciones del metabolismo del manganeso

El envenenamiento por manganeso se produce en trabajadores de minas de manganeso y causa enfermedad de Parkinson. Como se mencionó en la sección de EH, se ha demostrado que la acumulación de este metal en el cerebro ocasiona hiperintensidades T1 en la RM y puede estar asociado con alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica.

SOBREDOSIS DE FÁRMACOS Y EXPOSICIÓN A TÓXICOS

El diagnóstico provisional de sobredosis accidental o intencional de fármacos debe considerarse siempre durante la evaluación de casi todos los pacientes que ingresan en un servicio de urgencias por alteraciones en la conducta (v. Capítulo 62B). La mayoría de las sobredosis son atribuibles a uno de los seis grupos que explican más del 80% de los resultados positivos de laboratorio. Estos fármacos son, en orden decreciente de frecuencia: etanol, benzodiazepinas, salicilatos, paracetamol, barbitúricos y antidepresivos tricíclicos. La Tabla 60.6 clasifica los fármacos en cuatro grupos

TABLA 60.6

Características del abuso de drogas

1. Toxicidad determinada por la concentración de droga en sangre: tratamiento específico determinado por el toxicólogo
Paracetamol, digoxina, etilenglicol (no detectado por la mayoría de los sistemas), litio, salicilatos, teofilina.
2. Toxicidad paralela al nivel de la droga: requiere medidas de soporte
Barbitúricos, etanol, fenitoína
3. Toxicología se confirma sólo clínicamente: decisiones clínicas determinadas por la evaluación directa del paciente
Cianuro, narcóticos, organofosforados, antidepresivos tricíclicos
4. La toxicidad se relaciona poco con el nivel de las drogas: las decisiones clínicas se determinan por la evaluación directa del paciente
Anfetaminas, benzodiazepinas, cocaína, alucinógenos, neurolépticos, fenciclidina, fenilpropalamina

Basado en Mahoney, J. D., Gross, P. L., Stern, T. A., et al. 1990. «Quantitative serum screening in the management of suspected drug overdose», *Am J Emer Med*, vol. 8, págs. 16-22.

a partir de la utilidad de la información toxicológica y de la relación entre las concentraciones de fármaco y la sintomatología. Los centros de control toxicológico suelen contar con personal bien formado que puede ser consultado cuando se requiere más información o existen dudas sobre el contenido de productos específicos. La disponibilidad de drogas ilegales varía sustancialmente por región y evoluciona constantemente. Las llamadas drogas de diseño son impredecibles. Como el uso de las benzodiacepinas ha aumentado y ha desplazado a los barbitúricos como pastillas para dormir, la intoxicación por barbitúricos ha disminuido. La prevalencia de las sobredosis varía en función del número de prescripciones.

MISCELÁNEA

En ocasiones, a los neurólogos se les consulta si la exposición a una toxina puede ser un factor contribuyente en pacientes con síntomas inespecíficos como cefalea, alteraciones en la concentración y en la memoria u otros síntomas. Esto puede ocurrir durante el transcurso de una consulta habitual, pleitos o investigaciones sistemáticas realizadas a nivel comunitario. En algunas instancias, la relación médico-paciente es empañada por cuestiones políticas o legales sobre las preguntas realizadas y sus posibles respuestas. Un ejemplo clásico es el dilema de la Guerra del Golfo. Algunos veteranos del conflicto del golfo Pérsico argumentaron que distintos problemas, desde síntomas similares a los anteriores hasta graves alteraciones, esclerosis lateral amiotrófica, diversos tipos de cáncer o defectos congénitos de sus hijos eran consecuencia de la exposición a químicos, entre ellos insecticidas, bromuro de piridostigmina y agentes neurotóxicos. Esta preocupación aumentó al revelarse en el verano de 1997 que la destrucción de un depósito de municiones en Khamsiyah, en Irak, en marzo de 1991, generó una nube de gas sarín que afectó al menos a 100.000 soldados. Aun cuando no hubo ningún caso documentado de afectación aguda en los combatientes expuestos, la sospecha y desconfianza en las autoridades federales encargadas de evaluar a los veteranos de guerra aumentó debido al retraso en darse a conocer la exposición. A pesar de que las investigaciones no pudieron demostrar un aumento de la mortalidad en los veteranos de la Guerra del Golfo, un aumento de defectos congénitos en sus hijos o un mayor número de hospitalizaciones, este tema está lejos de estar resuelto. Los hallazgos del Presidential Advisory Council y de un comité independiente convocado por el National Academy of Sciences Institute of Medicine no han podido conformar a los que pensaban que el síndrome de la Guerra del Golfo es una entidad patológica real. En respuesta a las demandas de grupos de veteranos y a la presión política, el Department of Veterans Affairs mantiene registros de la Guerra del Golfo y sigue patrocinando la investigación en servicio relacionado con problemas de la Guerra del Golfo.

Una situación similar y paralela entre los que argumentaban que la exposición a pesticidas había afectado su salud. Debido a que algunos pesticidas son organofosforados inhibidores de la colinesterasa (OFIC) que difieren de los agentes neurotóxicos en su potencia, se argumentó que había una relación entre la exposición y varios síntomas comunicados u observados. A nivel mundial, los OFIC son una causa frecuente de muerte entre agricultores, en particular en los países subdesarrollados. En los países occidentales, la muerte es menos frecuente, aunque la exposición accidental o intencional puede ocurrir (ingestión por niños, sobre-

dosis en adultos y trabajadores del campo). Los OFIC pueden causar neuropatía periférica, como se describe en el capítulo 62A, y la forma subaguda caracterizada por debilidad proximal y fallo respiratorio se conoce como síndrome intermedio. Las comparaciones entre poblaciones control y los sujetos expuestos han demostrado diferencias en el desarrollo de ciertas pruebas neuropsicológicas, lo que ha aumentado las solicitudes de incapacidad entre los individuos expuestos. Tanto los estudios epidemiológicos de casos y controles como en modelos animales sugieren que la exposición a pesticidas puede relacionarse con el desarrollo posterior de la enfermedad de Parkinson (Lockwood, 2000). Esta asociación se confirmó con un estudio epidemiológico que incluyó a 143.000 individuos en los que se encontró un aumento del 70% del riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson entre los expuestos a pesticidas (Ascherio, 2006). Los esfuerzos para establecer la tolerancia a los pesticidas y su concentración máxima permitida en los alimentos son complicados debido al previsible conflicto entre los fabricantes y los organismos de salud pública. La industria de pesticidas ha financiado experimentos que parecen haber sido diseñados para establecer la tolerancia. En estos estudios, los pesticidas se han administrado a voluntarios que eran monitorizados para detectar efectos adversos. Las cuestiones éticas que plantearon estos estudios aún están sin resolver.

La comunidad de neurólogos clínicos se enfrenta al gran desafío de colaborar con los organismos reguladores para establecer reglas sobre las potenciales toxinas, que respeten los límites de la ciencia y que a la vez proporcionen una adecuada protección pública.

Bibliografía

- Adrogue, H. J., & Madias, N. E. 2000, Hyponatremia, *N Engl J Med*, vol. 342, pp. 1493-1589
- Ascherio, A., Chen, H., Weisskopf, M. G., et al. 2006, Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease, *Ann Neurol*, vol. 60, pp. 197-203
- Blei, A. T., & Cordoba, J. 2001, Practice guidelines: hepatic encephalopathy, *Am J Gastroenterol*, vol. 96, pp. 1968-1975
- Ferenci, P., Lockwood, A., Mullen, K., et al. 2002, Hepatic encephalopathy—Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998, *Hepatology*, vol. 35, pp. 716-721
- Fraser, C. L., & Arieff, A. 1997, Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy, *Am J Med*, vol. 102, pp. 67-77
- Lamy, C., Oppenheim, C., Meder, J. F., et al. 2004, Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome, *J Neuroimaging*, vol. 14, pp. 89-96
- Lockwood, A. H. 2000, Pesticides and parkinsonism: Is there an etiological link? *Curr Opin Neurol*, vol. 13, pp. 687-690
- Lockwood, A. H., Weissenborn, K., & Butterworth, R. F. 1997, An image of the brain in patients with liver disease, *Curr Opin Neurol*, vol. 10, pp. 525-533
- Lockwood, A. H., Weissenborn, K., Bokemeyer, M., et al. 2002, Correlations between cerebral glucose metabolism and neuropsychological test performance in non-alcoholic cirrhotics, *Metab Brain Dis*, vol. 17, pp. 259-270
- Murray, A. M., Tupper, D. E., Knopman, D. S., et al. 2006 Cognitive impairment in hemodialysis patients is common, *Neurology* vol. 67, pp. 216-223
- Norenberg, M. D. 1998, Astroglial dysfunction in hepatic encephalopathy, *Metab Brain Dis*, vol. 13, pp. 319-335

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

ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO SECUNDARIAS A DÉFICITS NUTRICIONALES

Yuen T. Soy Roger P. Simon

-
- Déficit de vitamina B₁₂ 1656
 - Fisiología 1656
 - Causas de deficiencia de vitamina B₁₂ 1656
 - Manifestaciones clínicas 1656
 - Pruebas de laboratorio 1657
 - Patología 1658
 - Tratamiento y pronóstico 1658
 - Déficit de folato y homocisteína 1659
 - Causas de la deficiencia de folato 1659
 - Manifestaciones clínicas 1659
 - Pruebas de laboratorio 1659
 - Tratamiento y mantenimiento 1659
 - Déficit de vitamina E 1659
 - Manifestaciones clínicas 1660
 - Pruebas de laboratorio 1660
 - Patología 1660
 - Tratamiento y mantenimiento 1660
 - Pelagra (déficit de ácido nicotínico) 1660
 - Manifestaciones clínicas 1661
 - Tratamiento y mantenimiento 1661
 - Déficit de vitamina B₆ (piridoxina) 1661
 - Historia 1661
 - Manifestaciones clínicas 1661
 - Beriberi (polineuropatía por déficit de tiamina) 1662
 - Manifestaciones clínicas 1662
 - Pruebas de laboratorio 1662
 - Tratamiento y pronóstico 1662
 - Beriberi infantil 1662
 - Síndrome de Wernicke-Korsakoff 1662
 - Encefalopatía de Wernicke 1663
 - Síndrome de Korsakoff 1664
 - Otras enfermedades asociadas con alcoholismo 1664
 - Neuropatía alcohólica 1665
 - Amблиopía asociada a tabaco-alcohol o nutricional 1665
 - Enfermedad de Marchiafava-Bignami 1665
 - Degeneración cerebelosa alcohólica-nutricional 1666
 - Déficit o toxicidad de vitamina A 1666
 - Déficit de vitamina D 1666
 - Otras enfermedades por déficits 1666
 - Complicaciones después de cirugía bariátrica 1666
 - Mielopatía por deficiencia de cobre 1667
 - Síndrome de Strachan y alteraciones relacionadas 1667
 - Malnutrición calórico-proteica 1667
-

La malnutrición causa un amplio espectro de trastornos neurológicos. A pesar de los avances socioeconómicos, las enfermedades por deficiencia nutricional, como el kwashiorkor y el marasmo, aún son endémicas en muchos países subdesarrollados. El problema en los países occidentales suele ser consecuencia de una dieta insuficiente debido al alcoholismo crónico o malabsorción por enfermedades gastrointestinales (GI). Las vitaminas B (tiamina, piridoxina, ácido nicotínico y vitamina B₁₂), la vitamina E y quizás el ácido fólico son importantes para el funcionamiento normal del sistema nervioso.

Las causas más comunes de deficiencia nutricional, ya sean por la dieta o por malabsorción, no afectan selectivamente sólo a una vitamina. Esto es más evidente entre las poblaciones desnutridas de los países subdesarrollados, donde la dieta carece de varias vitaminas, resultando en una superposición de varios síndromes neurológicos. Una excepción la constituye la anemia perniciosa, en la que la malabsorción está limitada a la vitamina B₁₂.

Los requerimientos individuales de vitaminas están influidos por múltiples factores. Las necesidades diarias de tiamina y ácido

nicotínico, componentes importantes para el metabolismo energético, aumentan proporcionalmente con el incremento de la ingesta calórica y la necesidad de energía. Por ejemplo, los síntomas asociados a deficiencia de tiamina a menudo ocurren en pacientes de alto riesgo durante periodos de ejercicio intenso y alta ingesta de hidratos de carbono. Otros factores, como el crecimiento, la infección o el embarazo, pueden empeorar los síntomas de deficiencia. Los datos de laboratorio siempre deberían interpretarse según los hallazgos clínicos, porque unas concentraciones séricas bajas de vitaminas no se asocian a la presencia de síntomas en muchos individuos.

Los déficits neurológicos más frecuentes se resumen en varias categorías (Tabla 61.1). El más común es la neuropatía periférica, que se relaciona con la deficiencia de varias vitaminas. La disfunción cerebral puede presentarse como lentitud mental a encefalopatía aguda secundaria a déficit de vitamina B₁₂ o en el síndrome de Wernicke-Korsakoff. La mielopatía generalmente se asocia a déficit de vitamina B₁₂, aunque también se ha relacionado con los déficits de vitamina E o ácido fólico.

TABLA 61.1 Manifestaciones neurológicas en enfermedades por déficit

| MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS | DEFICIENCIAS NUTRICIONALES ASOCIADAS |
|------------------------------|--|
| Demencia, encefalopatía | Vitamina B ₁₂ , ácido nicotínico, tiamina, folato |
| Convulsiones | Piridoxina |
| Mielopatía | Vitamina B ₁₂ , vitamina E, folato |
| Miopatía | Vitamina D, vitamina E |
| Neuropatía periférica | Tiamina, vitamina B ₁₂ , vitamina E, piridoxina, folato |
| Neuropatía óptica | Vitamina B ₁₂ , tiamina, folato y probablemente otras |

DÉFICIT DE VITAMINA B₁₂

Los términos *vitamina B₁₂* y *cobalamina* se usan indistintamente en la bibliografía. La carne, el pescado y la mayoría de los productos de origen animal son ricos en cobalamina. Aunque los vegetales contienen escasa cantidad, los vegetarianos estrictos con poca frecuencia desarrollan síntomas clínicos de deficiencia, debido a que las legumbres contienen una cantidad considerable de esta vitamina y a que los requerimientos diarios son de sólo 1 (µg por día).

Fisiología

Para la absorción intestinal de vitamina B₁₂ se requiere la presencia del factor intrínseco, una proteína de unión secretada por las células parietales gástricas. La vitamina B₁₂, que procede de la dieta, se une al factor intrínseco y el complejo se transporta al íleon, donde se absorbe hacia la circulación. Una vez absorbida, la vitamina B₁₂ se une a una proteína transportadora, la transcobalamina, para liberarse en los tejidos. Hasta el 90% de la vitamina B₁₂ corporal total (1-10 mg) se almacena en el hígado. Incluso si la absorción de vitaminas está muy alterada, se necesitan muchos años para vaciar los depósitos corporales. Se tarda unos 5 años de promedio en identificar una recaída clínica de anemia perniciosa después de interrumpir la terapia con vitamina B₁₂.

Las reacciones bioquímicas dependen de la vitamina B₁₂. Una incluye el ácido metilmalónico como precursor en la conversión de metilmalonil coenzima A (CoA) en succinil CoA. No está claro el significado de este hecho en el sistema nervioso. La otra es una reacción dependiente del folato en la que el grupo metil del metiltetrahidrofolato se transfiere a la homocisteína para producir metionina y tetrahidrofolato. La reacción depende de la metionina sintasa, que usa la cobalamina como cofactor. La metionina se convierte en S-adenosilmetionina (SAM), que se usa en las reacciones de mediación en el sistema nervioso.

Causas de deficiencia de vitamina B₁₂

La enfermedad clásica, la anemia perniciosa, se origina por una producción defectuosa de factor intrínseco por las células parietales, lo que causa una malabsorción de la vitamina B₁₂. Estos pacientes pueden tener anticuerpos circulantes anticélulas parietales o infiltrados linfocíticos de la mucosa gástrica, lo que sugiere un trastorno autoinmunitario subyacente. Otra causa de deficiencia del factor intrínseco es la gastrectomía, aunque, si se aísla, pocas veces origina una deficiencia sintomática. Otros casos de malabsorción se deben a la resección quirúrgica del íleon terminal y al síndrome del asa ciega. El uso prolongado de fármacos como colchicina, metformina, neomicina y omeprazol puede causar una deficiencia de vitaminas por interferencia con la absorción intestinal.

También se encuentran concentraciones séricas bajas de vitamina B₁₂ en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), aunque se desconoce su significado. Los niveles séricos de homocisteína y ácido metilmalónico están dentro del margen normal en la mayoría de estos pacientes y los suplementos de cobalamina con frecuencia no inducen una mejoría clínica. Los mecanismos inmunitarios pueden limitar la disponibilidad de SAM en pacientes con SIDA (Di Rocco et al, 2002).

Las personas con abuso de óxido nítrico pueden desarrollar un síndrome clínico de mieloneuropatía, indistinguible del de la deficiencia de vitamina B₁₂. El mecanismo parece ser una interferencia en la conversión de homocisteína en metionina dependiente de la vitamina B₁₂. La otra vía, la conversión de metilmalonil CoA en succinil CoA, no se ve afectada por el óxido nítrico. Debe existir una exposición prolongada al óxido nítrico para que se produzcan síntomas neurológicos en individuos normales. En cambio, los pacientes ya deficientes de vitamina B₁₂ pueden presentar déficits neurológicos después de breves exposiciones durante la anestesia general. Los síntomas suelen aparecer de 2 a 6 semanas después de la cirugía y se resuelven rápidamente con tratamiento con vitamina B₁₂ (Marie et al, 2000).

Manifestaciones clínicas

El comienzo de los síntomas es insidioso, con parestias en las manos o pies en la mayoría de pacientes. Posteriormente aparece debilidad e inestabilidad de la marcha. El signo de Lhermitte puede estar presente. Los síntomas cerebrales, como lentitud mental, depresión, confusión, delirios y alucinaciones, son frecuentes y ocasionalmente el paciente sólo presenta síntomas cognitivos o psiquiátricos. Muchos pacientes también refieren dispepsia, flatulencia, alteración del ritmo intestinal u otros síntomas GI.

En la exploración pueden existir signos de afectación de nervios periféricos y médula espinal, aunque cualquiera puede afectarse primero en la fase inicial del trastorno. Los hallazgos más frecuentes son la pérdida de la sensación vibratoria y/o de la posición de las articulaciones en los miembros inferiores. Si la alteración de la sensibilidad propioceptiva es intensa, los pacientes pueden presentar el signo de Romberg. Si hay alteración motora, se debe a la disfunción de la vía piramidal y es más grave en los miembros inferiores; puede variar desde una leve torpeza e hiperreflexia hasta una parálisis espástica con respuesta extensora plantar. Los reflejos tendinosos se afectan según el grado de afectación piramidal y de los nervios periféricos. En ocasiones pueden existir alteraciones visuales que pueden preceder a otras manifestaciones de deficiencia vitamínica; el examen oftalmológico generalmente muestra pérdida bilateral de la visión, atrofia óptica y escotoma centrocecal. Pueden presentarse signos cerebelosos o del tronco encefálico o incluso coma reversible.