

## Pruebas de laboratorio

Los estudios de imagen son necesarios para descartar la patología estructural debido a que la mayoría de los pacientes presentan características clínicas sugerentes de mielopatía o encefalopatía. Los resultados de la resonancia magnética (RM) pueden ser normales o se pueden observar alteraciones de la señal T2 en las regiones laterales o posteriores de la médula espinal en los pacientes con degeneración combinada subaguda (Fig. 61.1). Se ha descrito tanto captación de gadolinio como edema de la médula espinal (Locatelli et al, 1999). Los pacientes con encefalopatía o demencia con frecuencia tienen múltiples focos de alteración de señal T2 en la sustancia blanca profunda que pueden confluir con la progresión de la enfermedad. Se observa una mejoría en las pruebas radiológicas en los meses siguientes al inicio del tratamiento.

La manifestación hematológica clásica de la anemia perniciosa es la anemia macrocítica. Puede existir macrocitosis de eritrocitos en la médula ósea o hipersegmentación de células polimorfonucleares sin



**FIGURA 61.1** Mielopatía por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Imagen de RM potenciada en T1 de la médula cervical y porción superior torácica que muestra una marcada captación de contraste en el cordón posterior en una mujer afroamericana de 30 años confinada en una silla de ruedas debido a una historia de 18 meses de mielopatía progresiva; niveles de vitamina B<sub>12</sub>: 60 pg/ml. (Cortesía del Dr. R. Laureno.)

anemia. Las alteraciones hematológicas pueden estar ausentes en el momento de la presentación neurológica y no son lo bastante sensibles como para usarlas en el diagnóstico.

En la mayoría de pacientes con alteraciones neurológicas se encuentran alteraciones inespecíficas en el electroencefalograma y también en las respuestas evocadas visuales y somatosensitivas. Los estudios de conducción nerviosa muestran potenciales sensitivos del nervio safeno externo pequeños o ausentes en aproximadamente la mitad de los pacientes, lo que prueba una polineuropatía axonal (Misra et al, 2003).

Los análisis séricos de vitamina B<sub>12</sub> y metabolitos dependientes de la cobalamina aportan las medidas más directas de homeostasis de la vitamina B<sub>12</sub>, aunque tienen limitaciones importantes. Las cobalaminas sanguíneas se unen a dos proteínas transportadoras, transcobalamina y haptocorrina. La cobalamina unida a la transcobalamina, conocida como *holotranscobalamina*, es la fracción disponible en los tejidos, aunque explica sólo del 10 al 30% de la concentración sérica medida por métodos analíticos estándar. Las concentraciones séricas están influidas por condiciones que afectan a las concentraciones de transcobalamina. Los trastornos mieloproliferativos y hepáticos pueden aumentar las concentraciones de haptocorrina y causar un nivel sérico falsamente elevado. Un nivel sérico erróneamente alto también puede deberse a la presencia de una proteína de unión a la cobalamina anormal. Por el contrario, el embarazo y los anticonceptivos pueden arrojar resultados falsamente bajos en ausencia de deficiencia. La deficiencia de folato también causa un nivel sérico de cobalamina falsamente bajo que se corrige al restituir el folato. Estos factores de confusión disminuyen la sensibilidad y la especificidad del análisis generalmente usado de la B<sub>12</sub> sérica total en el diagnóstico del estado carencial. Aunque en teoría es mejor determinar la holotranscobalamina, los datos disponibles sugieren que su precisión diagnóstica es aproximadamente equivalente a la de la cobalamina sérica total (Miller et al, 2006).

La homocisteína y el ácido metilmalónico son precursores de reacciones bioquímicas dependientes de la vitamina B<sub>12</sub>. Estos metabolitos se acumulan durante el estado carencial y ofrecen una evaluación directa de la vía bioquímica. Es útil medir estos metabolitos en pacientes con déficits neurológicos secundarios al abuso de óxido nítrico y en trastornos metabólicos hereditarios, en los que las vías dependientes de la vitamina B<sub>12</sub> están alteradas a pesar de una concentración sérica normal de vitamina B<sub>12</sub>. Los análisis de homocisteína y ácido metilmalónico también son útiles cuando la concentración de vitamina B<sub>12</sub> está en el margen inferior de la normalidad, entre 200 y 350 pg/ml. El nivel de homocisteína debe medirse en ayunas o después de una carga oral de metionina. La muestra de sangre debe refrigerarse inmediatamente después de su recogida porque las concentraciones aumentan si la sangre se deja a temperatura ambiente durante varias horas. Las concentraciones elevadas de homocisteína y ácido metilmalónico no son específicas de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> porque hay muchas otras causas de aumento de estos metabolitos (Tabla 61.2).

Como se deduce de la exposición, no hay un método estándar para el diagnóstico de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. La medición conjunta de vitamina B<sub>12</sub>, holotranscobalamina, homocisteína y ácido metilmalónico permite una mejor detección que cualquier análisis individual. Por la limitada sensibilidad y especificidad de estas pruebas, los resultados deben interpretarse en el contexto clínico adecuado. En casos de diagnóstico dudoso, es útil instaurar un ensayo terapéutico de cobalamina parenteral al tiempo que se monitorizan las concentraciones séricas de homocisteína y ácido metilmalónico antes y después del tratamiento. En pacientes con deficiencia de cobalamina, las concentraciones de homocisteína y de ácido metilmalónico suelen normalizarse tras 2 semanas de tratamiento.

TABLA 61.2

**Causas de niveles elevados de homocisteína y ácido metilmalónico**

**ÁCIDO METILMALÓNICO ELEVADO**

Deficiencia de cobalamina  
Insuficiencia renal  
Alteraciones metabólicas hereditarias  
Hlpovolemia

**HOMOCISTEÍNA ELEVADA**

Deficiencia de cobalamina  
Deficiencia de folato  
Deficiencia de plridoxina  
Insuficiencia renal  
Hlptiroldismo  
Psoriasis  
Alteraciones metabólicas hereditarias  
Hlpovolemia

Una vez realizado el diagnóstico de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, el siguiente paso es identificar la causa. Es útil obtener la historia respecto a la dieta, el abuso de drogas y medicaciones. El diagnóstico de anemia perniciosa puede confirmarse además con análisis de anticuerpos anticélulas parietales y factor intrínseco, que pueden estar elevados en el 60-90% de los pacientes con gastritis autoinmunitaria y deficiencia de factor intrínseco. Los anticuerpos anticélulas parietales son inespecíficos y se encuentran en otras endocrinopatías autoinmunitarias y, ocasionalmente, en individuos sanos. Los anticuerpos antifactor intrínseco son poco sensibles, aunque muy específicos de anemia perniciosa. La prueba de Schilling mide la absorción intestinal de vitamina B<sub>12</sub> mediante cobalamina y factor intrínseco radiomarcados, pero ha dejado de usarse en parte por la falta de disponibilidad de los agentes marcados.

**Patología**

El término *degeneración combinada subaguda de la médula espinal* describe el proceso patológico observado en la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Microscópicamente se observan cambios espongiiformes y focos de destrucción mielínica y axonal en la sustancia blanca de la médula espinal. Las regiones más gravemente afectadas son las columnas posteriores en los niveles cervical y torácico superior (Fig. 61.2). También se ven cambios patológicos en las columnas laterales, mientras que las columnas anteriores se afectan en sólo un pequeño número de casos avanzados. Los hallazgos patológicos del sistema nervioso periférico suelen estar causados por degeneración axonal, pero en algunos casos existen signos de desmielinización. También se afectan el nervio óptico y la sustancia blanca cerebral.

**Tratamiento y pronóstico**

Las recomendaciones para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> son variables. En un régimen característico se administran diariamente inyecciones intramusculares de 1.000 pg durante 1 mes, seguido de inyecciones semanales de 1.000 pg durante 1 mes e inyecciones mensuales después. Estas dosis parenterales aportan cantidades considerablemente superiores a las necesidades corporales. No hay pruebas de que la sobredosis pueda acelerar la recuperación neurológica; tampoco se conocen las reacciones adversas a dosis altas de vitamina B<sub>12</sub>. Aunque se han usado dosis diarias orales de 1.000 pg de cobalamina con éxito en pacientes con enfermedades hematológicas, los pacientes con trastornos neurológicos manifiestos deben tratarse por vía parenteral.

Con un tratamiento adecuado, puede esperarse una mejoría parcial. Gran parte de la mejoría sintomática se produce durante los primeros 6-12 meses de tratamiento. La necesidad de un diagnóstico y de un tratamiento precoz se pone de relieve por la observación de que la remisión está inversamente relacionada con el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el de la terapia.



**FIGURA 61.2** Degeneración combinada subaguda de la médula espinal por déficit de vitamina B<sub>12</sub>. La desmielinización y la pérdida de axones son más difusas en las columnas posteriores que en las laterales (manchas de Welgert). (Cortesía del Dr. Michael F. Gonzales.)

## DÉFICIT DE FOLATO Y HOMOCISTEÍNA

Teóricamente, debido a su importancia en la producción de metionina, S-adenosilmetionina y tetrahidrofolato, la deficiencia de folato produce las mismas alteraciones neurológicas que la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Sin embargo, su déficit pocas veces causa manifestaciones clínicas tan evidentes, probablemente debido a que la célula cuenta con mecanismos alternativos de reserva de S-adenosilmetionina en caso de disminución de las concentraciones de folato. Por el contrario, el déficit crónico de folato generalmente se manifiesta de forma sutil. El déficit de folato puede producir en los adultos un deterioro cognitivo leve o un aumento del riesgo de accidente vascular cerebral. En niños nacidos de madres con déficit de folato puede aumentar la frecuencia de defectos del tubo neural (Díaz-Arrastía, 2000). Desde 1998, la U.S. Food and Drug Administration (FDA) obliga a agregar folato a los productos con grano. Este suplemento aumenta 100 pg por día en promedio la ingesta de folato en la dieta, pero sus resultados aún no han podido evaluarse.

### Causas de la deficiencia de folato

La absorción del folato se produce en el yeyuno y, en menor grado, en el íleon. El alcoholismo crónico es una causa importante de deficiencia de folato. La deficiencia de folato también puede complicar la enfermedad del intestino delgado (p. ej., celiaquía, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa). Otras poblaciones de riesgo son las mujeres embarazadas y pacientes tratados con antiepilépticos que interfieren en el metabolismo del folato. La sulfasalazina, el metotrexato, el triamtereno y los anticonceptivos orales pueden causar también una deficiencia de folato. En concreto, el metotrexato intratecal causa una leucoencefalopatía asociada a una elevación marcada de la concentración de homocisteína en el LCR.

### Manifestaciones clínicas

El síndrome clásico de degeneración combinada subaguda, similar al observado en la anemia perniciosa, se ha atribuido a la deficiencia de folato. Los síntomas de presentación son debilidad e inestabilidad de la marcha. Los pacientes tienen anemia megaloblástica, alteración de la posición y de la sensibilidad vibratoria, signos piramidales y, quizás, demencia. Este trastorno es infrecuente y la mayoría de pacientes con signos analíticos de deficiencia de folato no presentan estas manifestaciones neurológicas.

La homocisteína es un importante marcador subrogado del metabolismo del folato (v. Pruebas de laboratorio en deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> en este capítulo). A pesar de que el déficit de vitamina B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> y de otros factores aumenta la concentración de homocisteína, la mayor parte de los casos de homocisteína elevada son secundarios al déficit de folato. La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de enfermedad cerebrovascular, coronaria, vascular periférica y de trombosis venosa. Para la enfermedad cerebrovascular, la asociación es más fuerte para la demencia multiinfarto y la microangiopatía de la sustancia blanca, pero es escasa o no se relaciona con enfermedad cardioembólica o de grandes arterias. Incluso aumentos discretos de 15 a 20 pmol/l conllevan una reconocible elevación del riesgo.

Aunque muchos ancianos asintomáticos presentan concentraciones bajas de folato, la prevalencia es mucho mayor en pacientes psiquiátricos o con enfermedad de Alzheimer. Una baja concentración de folato parece correlacionarse con depresión y alteraciones cognitivas.

En adultos mayores sanos, los valores bajos de folato se asocian a alteraciones sutiles de las pruebas neuropsicológicas. Esta conexión no se puede explicar solamente por un mayor riesgo de demencia multiinfarto o de otras enfermedades vasculares cerebrales.

Las observaciones clínicas en dos alteraciones congénitas del metabolismo permiten aclarar el papel de la homocisteína en las enfermedades neurológicas. La deficiencia hereditaria de cistationina P-sintetasa produce hiperhomocisteinemia e hiperhomocisteinuria. La forma homocigota se presenta con niveles muy altos de homocisteína, retraso mental, aterosclerosis prematura y convulsiones. La forma heterocigota presenta moderados aumentos de homocisteína y aumento del riesgo vascular. Un defecto genético más frecuente es la sustitución C-T en el codón 677 en el gen que codifica para N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-metiltetrahidrofolato-reductasa (MTHFR). La forma homocigota para esta mutación C677T está presente en alrededor del 5-10% de la población de raza blanca. Estos individuos tienen elevaciones leves de homocisteína y un aumento del riesgo de enfermedad vascular.

### Pruebas de laboratorio

Las concentraciones de folato plasmáticas y eritrocitarias pueden medirse de forma directa. Las concentraciones eritrocitarias son más fiables, ya que se afectan menos con los cambios a corto plazo en la ingesta. La medición de las concentraciones de homocisteína se discute en el apartado «Pruebas de laboratorio en déficit de vitamina B<sub>12</sub>» en este capítulo.

### Tratamiento y mantenimiento

En pacientes con un déficit documentado de folato, la dosis inicial normalmente es de 1 mg de folato tres veces al día, seguida de una dosis de mantenimiento de 1 mg/día. En los pacientes graves pueden usarse dosis parenterales de 1-5 mg. No se ha comunicado toxicidad, incluso con dosis de 15 mg/día. En mujeres de edad fértil con epilepsia, se recomiendan suplementos diarios de folato de 0,4 mg o más como profilaxis contra el defecto del tubo neural.

## DÉFICIT DE VITAMINA E

La vitamina E funciona como antioxidante eliminando los radicales libres y recientemente ha llamado la atención por su potencial uso en la prevención y tratamiento de las enfermedades vasculares y neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica. El uso farmacológico de la vitamina E para estas enfermedades aún no se ha evaluado. La siguiente exposición se limita a las manifestaciones neurológicas asociadas con el déficit de vitamina E.

Igual que otros compuestos liposolubles, la vitamina E depende de la presencia de esterasas pancreáticas y de sales biliares para su solubilización y la absorción en la luz intestinal. Los síntomas neurológicos de deficiencia se producen más comúnmente en pacientes con malabsorción grasa significativa (Tabla 61.3). La reducción de las reservas de sales biliares puede estar causada por una extracción hepática reducida, como sucede en la colestasis congénita, o por la interrupción de la reabsorción enterohepática de la bilis, que se observa en pacientes con resección extensa del intestino delgado. También existe malabsorción en presencia de fibrosis quística.

Una forma familiar infrecuente de malabsorción grasa es la abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig), un trastorno en el que la síntesis alterada de quilomicrones y lipoproteínas es parcial-

TABLA 61.3

Causas de déficit de vitamina E

Enfermedades gastrointestinales
Atresia biliar, colestasis crónica
Resección intestinal
Enfermedad de Crohn
Insuficiencia pancreática (p. ej., fibrosis quística)
Síndrome del asa ciega y sobrecrecimiento bacteriano
Irradiación intestinal
Enfermedad celíaca
Otras causas de esteatorrea
Enfermedades hereditarias: Abetalipoproteinemia: mutación de la proteína de transferencia del a-tocoferol

mente responsable de la alteración de la absorción grasa. Además de un síndrome neurológico similar al observado en otros estados de deficiencia de vitamina E, los eritrocitos con espículas (acantocitos) y los cambios del pigmento retiniano son característicos. Otra causa hereditaria de la deficiencia de vitamina E puede ser un defecto genético en el ensamblaje o en la secreción de quilomicrones, que causa una enfermedad por retención de quilomicrones demostrable en la mucosa intestinal (Aguilia et al, 2000).

En pacientes sin enfermedad GI o malabsorción grasa generalizada se produce un síndrome de ataxia con deficiencia aislada de vitamina E (ADVE) causado por mutaciones en el gen de la proteína de transferencia de a-tocoferol (*TTPA*) en el cromosoma 8q13 (Mariotti et al, 2004). Este trastorno se hereda de forma autosómica recesiva. El defecto parece ser una incorporación alterada de la vitamina en las lipoproteínas hepáticas necesarias para su liberación en los tejidos.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas clínicos generalmente se presentan cuando se agotan las reservas, tras varios años de malabsorción (aproximadamente 15-20 años en adultos, aunque en niños los síntomas pueden tener un inicio temprano, a los 2-3 años, probablemente relacionado con las escasas reservas de vitamina). Los síntomas más comunes de presentación son la debilidad y la inestabilidad en la marcha. El examen físico revela una degeneración espinocerebelosa, generalmente acompañada por un grado variable de afectación de los nervios periféricos. Algunos pacientes se diagnostican erróneamente de ataxia de Friedreich. Las anomalías más comunes son ataxia de extremidades, arreflexia y pérdida de la sensación vibratoria y posicional. La sensación cutánea normalmente está preservada o levemente afectada. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan nistagmo, ptosis u oftalmoplejía parcial externa. Habitualmente los pacientes presentan debilidad leve o moderada, y algunos pueden tener una miopatía. El patrón de debilidad también puede ser difuso o predominantemente distal. El signo de Babinski puede estar presente.

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico no es difícil cuando el paciente tiene un síndrome neurológico compatible y concentraciones séricas bajas de vitamina E. Las concentraciones deben interpretarse a la luz de los

hallazgos clínicos. Algunos pacientes con concentraciones bajas no tienen déficits neurológicos. Además, la vitamina E se incorpora en los quilomicrones y es muy dependiente de la concentración plasmática de lípidos, colesterol y lipoproteínas de muy baja densidad.

Otras alteraciones de laboratorio, a pesar de ser inespecíficas, pueden ayudar al diagnóstico. La grasa fecal es mayor en muchos pacientes y la concentración sérica de carotenos es anormalmente baja, reflejando un estado general de malabsorción grasa. El líquido cefalorraquídeo debe ser normal. Los estudios de conducción nerviosa revelan una polineuropatía sensitiva, aunque con poca frecuencia se ha descrito una alteración de la conducción motora y signos de neuropatía desmielinizante (Puri et al, 2005). Los potenciales evocados somatosensitivos y visuales con frecuencia son anormales, y las secuencias RM potenciadas en T2 pueden mostrar hiperseñal en las columnas posteriores de la médula espinal.

Patología

En pocos casos de déficit de vitamina E se han realizado autopsias. Puede haber degeneración de fibras gruesas mielinizadas en los nervios periféricos, las columnas posteriores y las raíces sensitivas. La acumulación de lipopigmentos puede observarse en neuronas y células endoteliales, especialmente en la médula espinal y el cerebelo.

Tratamiento y mantenimiento

El requerimiento diario de vitamina E en un adulto normal es de 10 mg (equivalente a 10 UI) de d,l-alfa-tocoferol acetato, la forma disponible más común de esta vitamina. Se ha utilizado un amplio margen de dosis, desde 200 mg/día a 100 mg/kg/día. La mejoría, o al menos la estabilización, del estado neurológico es posible, incluso en pacientes con ADVE hereditaria. No hay un consenso en la dosis óptima pero tampoco se ha descrito toxicidad por sobredosis. Una aproximación razonable es comenzar la terapia con una preparación de tocoferol soluble en agua a dosis de 200-600 mg/día. Deberían vigilarse la clínica y los niveles séricos y, en caso de ausencia de respuesta, deberían intentarse dosis altas por vía oral o parenteral. El aporte de sales biliares puede ser útil en algunos pacientes.

PELAGRA (DÉFICIT DE ÁCIDO NICOTÍNICO)

El ácido nicotínico (*niacina*, término introducido para evitar confusiones con el alcaloide nicotina) se transforma en el cuerpo en dos coenzimas importantes para el metabolismo de los hidratos de carbono: nicotinamida-adenina-dinucleótido y nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato. La deficiencia dietética de ácido nicotínico produce la *pelagra* (del italiano *pelle agra*, que significa piel arrugada), y que ocurre generalmente en poblaciones que consumen principalmente maíz. El maíz carece de ácido nicotínico y triptófano, un precursor que puede ser transformado en ácido nicotínico en el organismo. En los países subdesarrollados la pelagra continúa siendo un problema de salud frecuente. En Estados Unidos la pelagra fue endémica en el sur y entre los alcohólicos hasta aproximadamente 1940. Actualmente, gracias a la generalización del consumo de pan enriquecido con niacina, prácticamente ha desaparecido.



## Manifestaciones clínicas

La pelagra afecta a tres sistemas del organismo: el tracto gastrointestinal, la piel y el sistema nervioso (la enfermedad de las tres D: diarrea, dermatitis y demencia). Los síntomas gastrointestinales más comunes son anorexia, diarrea, estomatitis y molestias abdominales. Los cambios en la piel varían desde eritema a un exantema hiperqueratósico marrón rojizo distribuido prácticamente por todo el cuerpo, especialmente cara, tórax y superficies dorsales de las manos y los pies.

El síndrome neurológico en la pelagra no está claramente definido. En los casos comunicados, sobre todo pacientes con pelagra asociada a alcoholismo, las alteraciones neurológicas se superponen a la coexistencia de otros trastornos del sistema nervioso central. Los síntomas precoces principales son los psiquiátricos (p. ej., irritabilidad, apatía, depresión, falta de iniciativa y pérdida de memoria), que pueden progresar a estupor y coma. Asociados al síndrome confusional, en el examen físico se pueden detectar espasticidad, signo de Babinski, paratonía y sobresaltos mioclónicos.

En escasas ocasiones pueden ocurrir casos de pelagra no endémica en pacientes con alcoholismo o malabsorción secundaria a enfermedad gastrointestinal. El diagnóstico de estos casos se debe realizar sobre la base de la clínica, ya que la determinación sérica de niacina no está disponible. Debido a que la diarrea y los cambios dermatológicos pueden estar ausentes en la pelagra no endémica, su diagnóstico puede ser difícil. Los cuadros de encefalopatía progresiva de origen inexplicable en pacientes alcohólicos que no mejoran con tiamina (v. Síndrome de Wernicke-Korsakoff más adelante en este capítulo) deberían hacer sospechar la posibilidad de pelagra.

## Tratamiento y mantenimiento

La dosis diaria recomendada de ingesta de ácido nicotínico es de 6,6 mg/1.000 kcal ingeridas. La administración de 50 mg varias veces al día por vía oral suele ser suficiente para tratar a pacientes sintomáticos. Como alternativa se pueden administrar dosis parenterales de 25 mg dos o tres veces al día. La nicotinamida es igualmente efectiva para tratar la pelagra, pero carece de los efectos vasodilatadores y de disminución del colesterol que tiene la niacina.

## DÉFICIT DE VITAMINA B<sub>6</sub> (PIRIDOXINA)

Aunque el término *piridoxina* se usa como sinónimo de vitamina B<sub>6</sub>, otros dos compuestos naturales (piridoxal y piridoxamina) poseen actividades biológicas similares a la piridoxina. Los tres compuestos se transforman en piridoxal fosfato, una coenzima activa importante para el metabolismo de muchos aminoácidos.

## Historia

La identificación inicial de las complicaciones asociadas al déficit de piridoxina resultó una útil lección de nutrición. A principios de la década de 1950, los médicos de Estados Unidos identificaron varios casos de un inusual trastorno convulsivo en niños de varias semanas a pocos meses de vida. Estas convulsiones eran difíciles de controlar con antiepilépticos. En cambio, respondían rápidamente al tratamiento con vitamina B<sub>6</sub>. Se identi-

caron muchos pacientes y se pudo comprobar que habían sido alimentados con una fórmula preparada comercialmente que contenía sólo 60 mg/l de vitamina B<sub>6</sub>, lo que representaba un tercio de la dosis que se encontraba en otros preparados infantiles. Finalmente se pudo detectar que el proceso de fabricación reducía el contenido de piridoxina.

## Manifestaciones clínicas

A pesar de la atención que ha recibido este problema, todavía ocurren casos esporádicos de convulsiones infantiles por déficit de vitamina B<sub>6</sub> en niños lactantes de madres desnutridas y con mala situación económica o de países subdesarrollados. Habitualmente los niños tienen antecedentes de un parto normal y están completamente sanos hasta que se inicia un cuadro de irritabilidad y sobresaltos exagerados secundarios a estímulos auditivos. De forma súbita aparecen convulsiones recurrentes o incluso un *status* epiléptico. Una vez que se corrige el déficit dietético, las convulsiones cesan y el paciente se desarrolla normalmente.

Otra forma de convulsiones que responden a la piridoxina ocurre en niños con dependencia hereditaria de la piridoxina por una mutación del gen antiquitina (Plecko et al, 2007). Estos niños desarrollan convulsiones a pesar de una dieta con un aporte normal de piridoxina. A diferencia de los casos secundarios a déficit nutricional, estos niños presentan convulsiones en los primeros días posteriores al nacimiento y requieren altas dosis de piridoxina para controlar las convulsiones (5-100 mg), además de un tratamiento de mantenimiento a largo plazo con 10 mg/día. A pesar de varios años de tratamiento, las convulsiones suelen aparecer pocos días después de suspender la piridoxina. Esta enfermedad debería sospecharse en niños con convulsiones no diagnosticadas, especialmente en aquellos con mala respuesta a los antiepilépticos.

Los adultos toleran mucho mejor la deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>. Por un lado la mayoría de las dietas de los adultos contienen niveles adecuados de piridoxina y otros compuestos relacionados y, por otro, los síntomas son infrecuentes, incluso en los pacientes con concentraciones séricas bajas de vitamina B<sub>6</sub>. Muchos casos en adultos son secundarios a fármacos como isoniazida, hidralazina y penicilamina. Esto es un problema en los pacientes inactivadores lentos de isoniazida, entre los cuales al menos el 50% de los tratados con el fármaco pueden desarrollar una neuropatía periférica. Los síntomas sensitivos aparecen inicialmente en la parte distal de los pies. Si el fármaco no se suspende, los síntomas pueden progresar de forma proximal a las rodillas y manos. La sensación urente puede llegar a ser incapacitante. En el examen se observan debilidad muscular distal, disminución de los reflejos tendinosos y alteración de la sensibilidad distal. Incluso con dosis altas de isoniazida, los suplementos de 50 mg/día de piridoxina pueden prevenir el desarrollo de una neuropatía en casi todos los pacientes.

El uso de dosis elevadas de piridoxina (1.000 mg/día o más) durante varios meses causa una neuropatía sensitiva, dependiente de la dosis. Se han comunicado casos de pacientes que habían ingerido altas dosis durante periodos prolongados y que presentaban un síndrome de ataxia sensorial, con alteración de la sensibilidad cutánea y profunda, arreflexia y signo de Romberg. También la ingestión de dosis tan bajas como 200 mg/día durante varios años puede causar una polineuropatía leve predominantemente sensitiva. Por esto parece prudente limitar la dosis de piridoxina a 100 mg/día o menos.

## BERIBERI (POLINEUROPATÍA POR DÉFICIT DE TIAMINA)

*Beriberi* significa literalmente «debilidad extrema». Esta patología está causada por una deficiencia de tiamina y afecta al corazón y a los nervios periféricos, produciendo miocardiopatía congestiva, polineuropatía sensitivomotora o ambas. Las formas clásicas de beriberi húmedo y seco se refieren a la presencia o ausencia de enema.

La tiamina es el precursor de la coenzima pirofosfato de tiamina, que cataliza la descarboxilación oxidativa de piruvato y  $\alpha$ -cetoglutarato, con la producción final de coenzima A. El pirofosfato de tiamina también sirve de cofactor para la reacción transcetolasa en la derivación de hexosa monofosfato. Un corolario de la bioquímica es la dependencia de las necesidades de tiamina de la tasa metabólica del cuerpo y las necesidades son mayores durante periodos de alta demanda metabólica o alta ingesta de glucosa. Esto explica la observación clínica de que los síntomas de la deficiencia de tiamina se desarrollan con frecuencia durante periodos de realimentación o administración intravenosa de glucosa.

El beriberi es poco frecuente en los países industrializados. Incluso en Japón, donde el beriberi causaba más de 20.000 muertes al año, la enfermedad prácticamente ha desaparecido. Se produjo un brote excepcional en la década de 1970 en jóvenes con antecedentes de dieta desequilibrada rica en comida instantánea, arroz no enriquecido y otros hidratos de carbono, además de dieta deficitaria en proteínas y hortalizas. Los síntomas normalmente aparecían de forma aguda o subaguda después de un periodo de entrenamiento deportivo agotador o de trabajo intenso. El ejercicio probablemente desencadenó el trastorno al aumentar las necesidades metabólicas de tiamina. Otras causas de mayores demandas metabólicas, como embarazo, neoplasia maligna e infección sistémica, pocas veces pueden desencadenar síntomas en personas con un estado nutricional mínimo. En países desarrollados, muchos casos probablemente están relacionados con el alcoholismo, pero es difícil distinguir entre beriberi y neuropatía alcohólica.

### Manifestaciones clínicas

Generalmente la neuropatía progresa en semanas o meses. Los pacientes refieren parestesias o dolor en los pies. La marcha es difícil. En los casos avanzados aparece la debilidad muscular distal. Cuando hay disfunción cardíaca, los pacientes pueden presentar taquicardia, palpitaciones, disnea, fatiga y edema en tobillos.

El hallazgo neurológico más común es una pérdida de sensibilidad cutánea de distribución distal. La debilidad aparece primero en los extensores de dedos y muñeca y en los dorsiflexores del tobillo. Los reflejos tendinosos de los tobillos están ausentes en la mayoría de los pacientes. La afectación de los nervios craneales es infrecuente, aunque puede haber parálisis del nervio laríngeo que ocasiona ronquera y debilidad de la voz. En algunos casos infrecuentes secundarios a dieta cetogénica utilizada para controlar la epilepsia puede ocurrir neuropatía óptica subaguda.

### Pruebas de laboratorio

El diagnóstico de beriberi se basa en el reconocimiento apropiado de las características clínicas en el contexto de un déficit nutricional. Los niveles de tiamina en suero y orina pueden estar disminuidos, aunque los niveles no reflejan la verdadera concentración intratisular.

El nivel de actividad de la transcetolasa eritrocitaria depende de la tiamina y puede utilizarse como estudio del estado funcional. El piruvato se acumula durante el déficit de tiamina y los niveles séricos elevados proporcionan una confirmación adicional. Las muestras sanguíneas para concentraciones séricas deberían tomarse antes de iniciar el tratamiento, ya que las alteraciones de laboratorio se normalizan rápidamente.

Los estudios electrofisiológicos muestran una neuropatía axonal con una amplitud reducida de las respuestas motoras y sensitivas, una velocidad de conducción normal o ligeramente reducida, y cambios neuropáticos en la electromiografía. En ocasiones la punción lumbar revela un leve aumento de la presión de apertura, un hallazgo quizá relacionado con el fallo cardíaco congestivo, ya que el estudio del líquido cefalorraquídeo es habitualmente normal. En los pacientes con empeoramiento cardíaco se observan alteraciones electrocardiográficas o radiológicas compatibles con agrandamiento cardíaco.

### Tratamiento y pronóstico

El objetivo es iniciar una dieta equilibrada con los suplementos necesarios de tiamina y otras vitaminas. La tiamina es hidrosoluble y se administra como hidrocloreto de tiamina, ya sea en forma cristalina o en solución a 100 mg/ml. El requerimiento diario mínimo en sujetos normales es de 0,3 mg/1.000 kcal ingeridas, un poco mayor en embarazadas o ancianos. Para uso terapéutico se prescriben dosis de 50-100 mg día. La forma parenteral de tiamina se debería utilizar en los casos con sospecha de malabsorción gastrointestinal. Puede esperarse una recuperación gradual de la función sensitiva y motora después del reabastecimiento de tiamina. En casos graves, la mejoría puede tardar muchos meses y ser incompleta.

### Beriberi infantil

La deficiencia aguda de tiamina en niños ocurre en poblaciones asiáticas que se alimentan a base de arroz blanco; se presenta más frecuentemente en lactantes menores de 1 año por deficiencia de tiamina en la leche de las madres. Aunque el síndrome se denomina *beriberi infantil*, muestra pocas similitudes con el beriberi del adulto. La afectación cardíaca es frecuente, a menudo precedida de episodios de anorexia, vómitos, falta de aumento de peso y desasosiego, y posteriormente aparecen signos de fallo cardíaco, disnea y cianosis que pueden llevar rápidamente al lactante a la muerte. La neuropatía laríngea y el edema aritenioideo pueden producir ronquera, disfonía y finalmente afonía. La tos y la disnea pueden orientar erróneamente el cuadro como una infección respiratoria. Las manifestaciones del sistema nervioso central incluyen somnolencia, oftalmoplejía y convulsiones. Estos síntomas comienzan de forma aguda y conllevan un pronóstico grave. La administración parenteral de 5-20 mg de tiamina puede salvar vidas y nunca debería demorarse.

### SÍNDROME DE WERNICKE-KORSAKOFF

En 1881, Carl Wernicke describió un síndrome de confusión mental, oftalmoplejía y ataxia de la marcha en tres pacientes, dos de ellos alcohólicos. En la autopsia se observaron múltiples hemorragias pequeñas en la sustancia gris periventricular, principalmente alrededor del acueducto y en el tercer y cuarto ventrículo. Poco después del tratado original de Wernicke, Korsakoff, un psiquiatra ruso, describió un síndrome de amnesia en 20 alcohólicos. Por entonces, ni Wernicke

ni Korsakoff identificaron la relación entre la encefalopatía y la alteración de la memoria. La conexión clínica y la similitud patológica entre los dos cuadros no fue identificada hasta 10 años después por otros investigadores. El síndrome de Korsakoff y la encefalopatía de Wernicke no representan enfermedades separadas, sino diferentes fases de un proceso patológico (síndrome de Wernicke-Korsakoff). El síndrome de Korsakoff normalmente sigue a la encefalopatía de Wernicke y aparece a medida que remiten los síntomas oculares y la encefalopatía.

## Encefalopatía de Wernicke

La encefalopatía de Wernicke se debe a una deficiencia de tiamina (v. Beriberi en este capítulo). Aunque el contexto clínico más común de este trastorno es el alcoholismo crónico, un gran número de casos se relacionan con un mal estado nutricional por otras causas, ya sea por una dieta inadecuada, malabsorción o aumento de los requerimientos (Tabla 61.4). La encefalopatía de Wernicke puede ser desencadenada de forma aguda en pacientes de riesgo que reciben glucosa intravenosa o una carga de hidratos de carbono.

La descripción original de la tríada de confusión, oftalmoplejía y ataxia continúa siendo válida. El estado confusional se desarrolla en días o semanas y se caracteriza por alteración en la atención, apatía, desorientación y pérdida de memoria. El coma o el estupor son poco habituales. La oftalmoplejía, cuando se presenta, afecta a ambos músculos laterales externos, de forma aislada o asociada a parálisis de otros músculos extraoculares. Los pacientes pueden presentar

nistagmo o desviación lateral de la mirada, o también nistagmo vertical o desviación de la mirada hacia arriba. En ocasiones se observa una reacción lenta a la luz, falta de acomodación a la visión cercana u otras alteraciones pupilares. La ataxia del tronco es común, pero no la ataxia límica, siendo estos hallazgos similares a los de la degeneración cerebelosa alcohólica.

Otros hallazgos frecuentes son la hipotermia y la hipotensión postural, que reflejan la afectación del sistema hipotalámico y de las vías autonómicas del tronco del encéfalo. También son comunes los signos de deficiencia nutricional y complicaciones del alcoholismo como neuropatía periférica, queratitis, cambios en la piel y alteraciones hepáticas. Algunos individuos pueden mostrar signos de abstinencia de alcohol, con temblor, *delirium* y taquicardia.

Los hallazgos clínicos reflejan la localización de las alteraciones patológicas en esta enfermedad; es decir, la afectación destacada de estructuras periventriculares a nivel del tercer y cuarto ventrículos. Las lesiones de los núcleos de los pares craneales III, VI y VIII son responsables de los hallazgos oculares. La ataxia truncal probablemente está causada por la disfunción vestibular y la afectación del vermis cerebeloso superior.

### Pruebas de laboratorio

La encefalopatía de Wernicke es un diagnóstico clínico, aunque la RM de cerebro puede ser de mucha utilidad. La RM puede mostrar anomalías en las secuencias T2, FLAIR y difusión en las regiones periféricas al acueducto, tálamo medial y cuerpos mamilares bilaterales (Doherty et al, 2002). Las lesiones en ocasiones captan contraste. En general, estas señales se resuelven completamente con tratamiento, aunque la retracción de los cuerpos mamilares puede observarse como una lesión residual tardía. El líquido cefalorraquídeo es normal o presenta una leve elevación de las proteínas. Las concentraciones séricas de tiamina y la actividad transcetolasa eritrocitaria pueden estar reducidos y el piruvato puede ser mayor. El tratamiento no debería demorarse mientras se esperan los resultados de laboratorio.

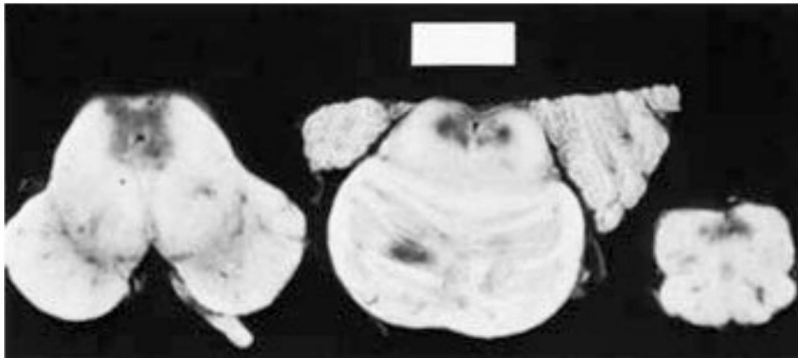
### Patología

El proceso patológico depende de la edad de las lesiones. Macroscópicamente pueden observarse diferentes grados de congestión, hemorragias petequiales, retracción y decoloración (Fig. 61.3). Las lesiones crónicas presentan una proliferación glial focal y palidez de la mielina

**TABLA 61.4**

#### Trastornos asociados en pacientes no alcohólicos con encefalopatía de Wernicke

Hiperemesis del embarazo  
Neoplasia maligna diseminada  
Cirugía gastrointestinal  
Hemodiálisis y diálisis peritoneal  
Nutrición intravenosa prolongada  
Nutrición después de un ayuno o período de hambre prolongado  
Anorexia nerviosa  
Dieta  
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida



**FIGURA 61.3** Enfermedad aguda de Wernicke. Se observan áreas hemorrágicas adyacentes al cuarto ventrículo y al acueducto en (c/e derecha a izquierda) bulbo, protuberancia y mesencéfalo. (Cortesía del Dr. Michael F. Gonzales.)

que afecta principalmente a las regiones mencionadas anteriormente. En las lesiones agudas hay dilatación e hiperplasia de los pequeños vasos sanguíneos, con hemorragias puntiformes en la sustancia gris subependimaria.

La frecuencia de encefalopatía de Wernicke se estima en varios estudios de autopsias entre el 0,8 y el 2,8%, mucho mayor de lo esperado en los estudios clínicos. En una serie sólo el 20% de los casos se diagnosticó en vida. Este hallazgo es bastante inquietante, ya que la enfermedad es fácilmente prevenible y tratable. La ausencia de la clásica tríada de ataxia, oftalmoparesia y encefalopatía en algunos pacientes o la sobrestimación del alcoholismo como causa (v. Tabla 61.4) pueden equivocar el diagnóstico. La encefalopatía de Wernicke en determinados pacientes puede confundirse con otras causas de encefalopatía como las secundarias a uremia, diálisis, sepsis u otras enfermedades sistémicas.

Tratamiento y pronóstico

Los pacientes con sospecha de encefalopatía de Wernicke deberían recibir tiamina antes de la administración de glucosa para evitar el empeoramiento agudo de los síntomas. La tiamina es el único tratamiento que ha demostrado mejorar el pronóstico. Se administran dosis de 50-100 mg por día por vía parenteral en el período agudo, ya que la absorción intestinal es impredecible en pacientes debilitados y alcohólicos. La tiamina se puede continuar administrando cada día durante el período agudo.

De no tratarse, la encefalopatía de Wernicke es progresiva. La mortalidad, incluso con tratamiento con tiamina, fue del 10-20% en los primeros estudios. Con tratamiento, la mayoría de signos oculares se resuelven en horas, aunque persiste un fino nistagmo horizontal en aproximadamente el 60% de los pacientes. La apatía y la letargia mejoran en días o semanas. La alteración de la marcha se resuelve mucho más lentamente y, en un tercio o más de los casos, la marcha puede ser anormal incluso meses después del tratamiento. A medida que remite el estado confusional global, algunos pacientes se quedan con el síndrome de Korsakoff, un trastorno que cursa con alteración de la memoria y el aprendizaje.

Síndrome de Korsakoff

En el síndrome de Korsakoff, la memoria se altera en mayor proporción que otras funciones cognitivas. Esto se debe a la localización selectiva de las lesiones en el diencéfalo y en los lóbulos temporales. La afectación de estas regiones, independientemente de su causa (p. ej., infarto, traumatismo, tumores o encefalitis herpética), puede producir un síndrome indistinguible de la amnesia vista en pacientes alcohólicos.

La alteración de la memoria se caracteriza por la presencia de amnesia anterógrada y retrógrada. Los pacientes afectados tienen dificultades graves para establecer un nuevo recuerdo, junto con una limitada capacidad de recordar sucesos que anteceden varios años al comienzo de la enfermedad. La mayoría de los pacientes están desorientados en tiempo y espacio. La atención, la conducta social y la mayoría de las funciones cognitivas están preservadas. La fabulación es frecuente, sobre todo en las etapas tempranas, aunque puede estar ausente en algunos pacientes.

Patología

Los cambios histopatológicos en pacientes con síndrome de Korsakoff son similares a los de los pacientes con enfermedad de Wernicke,

con la salvedad de que además presentan afectación del núcleo dorsal medial del tálamo.

Tratamiento y pronóstico

Excepto por la administración inicial de tiamina, el tratamiento se limita a brindar soporte social. Muchos pacientes requieren al menos alguna forma de supervisión, ya sea en su domicilio o en una institución de atención de pacientes crónicos. A pesar del tratamiento con tiamina, la memoria mejora lentamente y no siempre de forma completa. Los que mejoran suelen hacerlo al cabo de 1 mes o más. Ocasionalmente, los pacientes pueden no conseguir una mejoría máxima hasta pasado al menos un año.

OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS CON ALCOHOLISMO

Las consecuencias neurológicas del abuso de alcohol se conocen desde hace varios siglos, aunque aún se sabe poco de su patogénesis. A menudo se atribuyen a déficits nutricionales (Tabla 61.5). Sin embargo, salvo el síndrome de Wernicke-Korsakoff y en los casos infrecuentes de pelagra, para la mayoría de alteraciones no se han podido establecer de forma concluyente los factores nutricionales responsables.

Un hecho está claro: la malnutrición es prevalente en la mayoría de los pacientes alcohólicos. El alcohol contiene las llamadas calorías vacías, que no proporcionan cantidades significativas de proteínas ni vitaminas. Un gramo de etanol puro contiene 7 calorías. Una persona que consume 0,47 litros de licor de 43 grados de alcohol por día consume más de 1.000 calorías, aproximadamente la mitad de su requerimiento diario. El consumo de alcohol inevitablemente produ-

TABLA 61.5

Complicaciones neurológicas asociadas con abuso de alcohol

DEFICIENCIA NUTRICIONAL

- Encefalopatía de Wernicke
- Síndrome de Korsakoff
- Pelagra

EFFECTOS DIRECTOS DEL ALCOHOL

- Intoxicación aguda
- Síndrome fetal alcohólico

ANORMALIDADES DE ELECTROLITOS SÉRICOS Y OSMOLALIDAD

- Mielinólisis central pontina

ABANDONO DEL ALCOHOL

- Convulsiones por abstinencia
- Delirium tremens

ENFERMEDADES DE PATOGÉNESIS INCIERTA

- Polineuropatía alcohólica
- Miopatía alcohólica
- Ambliopía
- Degeneración cerebelosa
- Enfermedad de Marchiafava-Bignami



ce una reducción de la ingesta de otros alimentos. Además estos pacientes presentan malabsorción y metabolismo anormal de vitaminas, que empeoran el problema.

## Neuropatía alcohólica

La neuropatía es la complicación más frecuente del alcoholismo. En función del método utilizado para determinarla, puede diagnosticarse en el 10-75% de los pacientes alcohólicos, la mayoría de 40-60 años de edad, con una historia de consumo crónico e importante de alcohol.

### Manifestaciones clínicas

La neuropatía alcohólica es un trastorno mixto sensitivo motor. El comienzo de los síntomas es insidioso, se inicia en los pies y progresa en forma proximal y simétrica. Las parestesias son el síntoma característico de presentación. Muchos pacientes también refieren dolor, molestias tipo calambres en las pantorrillas o una sensación urente en la planta de los pies. La disestesia a veces es tan importante que un ligero contacto o caricia sobre la piel se interpreta como intensamente molesto. Es interesante el hecho de que frecuentemente el dolor es más importante en la neuropatía moderada. En el examen físico, las sensibilidades superficial y profunda están afectadas. El reflejo aquileo y en ocasiones el rotuliano están ausentes. La debilidad y la atrofia se limitan a la zona distal de los pies en los casos moderados, pero pueden afectar a la parte distal de las extremidades superiores en los casos más graves. En algún caso puede haber compromiso de la rama recurrente del nervio vago, que produce ronquera y debilidad de la voz.

La neurotoxicidad por alcohol y la deficiencia de vitamina probablemente tienen papeles importantes en la neuropatía alcohólica. Un estudio (Koike et al, 2003) sugiere que la neuropatía alcohólica pura sin deficiencia de tiamina es más probable que sea dolorosa y tenga menos afectación motora que la asociada a una deficiencia concomitante de tiamina.

Las otras manifestaciones del alcoholismo crónico son evidentes en estos pacientes. La cirrosis hepática, la encefalopatía hepática, el síndrome de Wernicke-Korsakoff, la degeneración cerebelosa y los síntomas de privación alcohólica se presentan con mucha frecuencia en el momento de la evaluación. También se observan cambios tróficos de la piel en forma de hiperpigmentación, edema, úlceras y celulitis en la parte distal de los pies, o incluso una radiología que sugiere artropatía neuropática distal (pie de Charcot, neuropatía acrodistrófica) con atrofia falángica, resorción ósea y subluxación de pequeñas articulaciones del pie. El traumatismo repetido y las infecciones en las zonas poco sensibles del pie son probablemente los responsables de estos procesos. Este síndrome es más frecuente en el sur de Francia y España, donde se denomina *síndrome de Thèvenard*.

### Pruebas de laboratorio y patología

La patología de la neuropatía alcohólica es predominantemente la pérdida axonal. La conducción nerviosa muestra una reducción de las respuestas nerviosas sensitivas con una velocidad de conducción normal o ligeramente reducida. El electromiograma puede evidenciar signos de desnervación y reinervación en músculos distales de las extremidades inferiores. La biopsia del nervio sural muestra degeneración axonal de las fibras mielínicas y amielínicas. En algunos pacientes puede encontrarse disfunción del sistema nervioso autónomo,

demostrada por alteraciones de la frecuencia cardíaca en respuesta a la inspiración profunda, las maniobras de Valsalva y los cambios posturales (Monforte et al, 1995).

### Tratamiento y mantenimiento

Parece prudente tratar a los pacientes mediante una dieta equilibrada y suplementos vitamínicos. En la mayoría de pacientes, la abstinencia de alcohol es fundamental para un tratamiento satisfactorio. Incluso en condiciones ideales, la recuperación es lenta e incompleta.

## Ambliopía asociada a tabaco-alcohol o nutricional

La ambliopía asociada a tabaco-alcohol es un síndrome de pérdida de visión causada por una lesión selectiva de los nervios ópticos. En los países occidentales, la mayoría de los pacientes son alcohólicos crónicos y con historia de desnutrición o pérdida importante de peso. La pérdida de visión ocurre de forma insidiosa e indolora y progresa en ambos ojos en un período de varias semanas. Los déficits más frecuentes son el empeoramiento de la agudeza visual y la presencia de un escotoma central o centrocecal. Aun en pacientes muy afectados, el disco óptico sólo presenta una ligera palidez. Aunque se denomina ambliopía por tabaco-alcohol, ningún tóxico ha probado ser el responsable directo. Probablemente la causa subyacente del cuadro es el déficit nutricional. La enfermedad es similar a la ambliopía descrita en prisioneros de guerra desnutridos que no tienen acceso a alcohol ni tabaco. Además, el tratamiento con vitamina B y una dieta adecuada produce una mejoría clínica aunque el paciente continúe fumando o bebiendo. Las deficiencias de vitamina B<sub>2</sub>, tiamina, folato y riboflavina se han asociado a neuropatía óptica y pueden ser responsables del cuadro de forma individual o todas juntas.

## Enfermedad de Marchiafava-Bignami

En 1903, Marchiafava y Bignami, dos anatomopatólogos italianos, describieron un síndrome de desmielinización del cuerpo caloso en italianos alcohólicos consumidores de grandes cantidades de vino tinto. La enfermedad afecta a alcohólicos crónicos de edad media, con un pico de frecuencia de entre 40 y 60 años. No está restringida a ningún grupo racial ni exclusivamente al consumo de vino tinto. Debido a que se presenta en alcohólicos, se ha invocado una causa nutricional, pero no se ha identificado el factor deficitario. Las causas tóxicas, como la toxicidad directa del etanol u otro constituyente, pueden ser igualmente posibles. La presentación neurológica es la de una combinación variable de retraso mental y motor, cambios de personalidad y conducta, incontinencia, disartria, crisis epilépticas y hemiparesia. Algunos pacientes presentan coma. El más común es un síndrome de lóbulo frontal o de demencia. Los reflejos de succión, prensión y la paratonía pueden ser importantes. Patológicamente se evidencia una afectación selectiva de la porción central del cuerpo caloso, con preservación o leve afectación de las porciones anteriores y posteriores. También puede afectarse de forma simétrica la sustancia blanca de otros tractos. La RM es una herramienta útil para visualizar estas alteraciones antes de la muerte. El tratamiento debería dirigirse a brindar un adecuado soporte nutricional acompañado de rehabilitación del alcoholismo. En los pacientes que se recuperan no está claro si la mejoría es secundaria al suplemento de vitaminas o es el reflejo de la historia natural de la enfermedad.

## Degeneración cerebelosa alcohólica-nutricional

La degeneración cerebelosa asociada a alcohol es la causa más frecuente de degeneración cerebelosa adquirida. La incidencia es mayor en los hombres que en las mujeres y muestra un pico en las edades medias de la vida. Todos los pacientes tienen una historia prolongada de abuso de alcohol y la mayoría presenta polineuropatía alcohólica asociada. El síndrome clínico es bastante estereotipado. Se manifiesta como inestabilidad progresiva al caminar que evoluciona en semanas o meses. En pocas ocasiones los pacientes presentan una leve alteración de la marcha, que empeora coincidiendo con episodios de consumo exagerado de alcohol o enfermedades intercurrentes. En el examen físico, el hallazgo más común es una ataxia troncal fácilmente demostrable por una marcha con aumento de la base de sustentación y dificultad para realizar el tándem. La ataxia de extremidades, si se presenta, es mucho más leve que la ataxia troncal y es más grave en los miembros inferiores que en los superiores. A diferencia de la encefalopatía de Wernicke, la presencia de signos oculares (nistagmo y dismetría ocular) es infrecuente. También son poco frecuentes la disartria, el temblor y la hipotonía. Con suplementos nutricionales y suspensión del consumo de alcohol los síntomas cerebelosos mejoran lentamente, aunque la recuperación puede ser incompleta.

Los cambios anatomopatológicos consisten en una atrofia selectiva de la parte anterior y superior del vermis cerebeloso, con menos afectación de los hemisferios cerebelosos. Histológicamente, la pérdida celular afecta a todos los tipos de neuronas del cerebelo, con mayor daño a las células de Purkinje. En los núcleos cerebeloso profundo y olivar inferior es común observar una moderada pérdida secundaria de neuronas. Algunos pacientes pueden presentar de forma concomitante cambios patológicos característicos de la enfermedad de Wernicke.

## DÉFICIT O TOXICIDAD DE VITAMINA A

El déficit dietético de vitamina A es poco frecuente en Europa y Estados Unidos. Puede ocurrir en algunas ocasiones como consecuencia de un síndrome de malabsorción, como esprié, atresia biliar y fibrosis quística. Se presentó en algunos niños alimentados con una fórmula artificial sin vitamina A. El signo más precoz de este déficit es la disminución de la agudeza visual en lugares con luz tenue. El retinol, una forma aldehído de la vitamina A, se une con la proteína opsina para formar rodopsina, que es la responsable de la visión cuando hay un nivel bajo de luz. La xerosis o queratinización de la córnea y la conjuntiva a menudo acompaña a la ceguera nocturna. Algunos pacientes tienen las características manchas de Bitot, que son unas manchas blancas y espumosas que aparecen al lado de la córnea. Estos hallazgos son causados por metaplasia de las células epiteliales, que en caso de ser grave puede llevar a la ceguera permanente. Pocas veces los niños pueden manifestar un síndrome de aumento de la presión intracaneal, abultamiento de las fontanelas y letargia.

Los pacientes con signos de toxicidad por vitamina A o sobredosis es probable que también sean vistos por un neurólogo. El clásico síndrome de toxicidad es el síndrome del pseudotumor cerebral, que se presenta con cefalea y edema de papila. A menudo la piel se encuentra seca y pruriginosa y los pacientes pueden presentar dolor articular generalizado o dolor óseo. Especialmente en niños, se pueden observar en radiografías inflamación articular e hiperostosis. El consumo crónico diario de más de 25.000 UI puede producir toxicidad, aunque

la mayoría de los pacientes descritos consumen dosis mucho mayores en períodos cortos de tiempo. Comidas exóticas, tales como hígado de oso polar o hígado de halibut, contienen altas concentraciones de vitamina A y pueden causar toxicidad aguda. Los niveles séricos de retinol son útiles para el diagnóstico. Los límites generalmente aceptados como inferiores al normal son de 20 mg/dl y las concentraciones que exceden los 100 mg/dl son indicativas de toxicidad.

## DÉFICIT DE VITAMINA D

La alteración del metabolismo de la vitamina D y el calcio puede deberse a varias patologías sistémicas, como insuficiencia dietética, malabsorción, hiperparatiroidismo, hipofosfatemia, uso de antiepilépticos, inmovilidad y exposición inadecuada a la luz solar. El síndrome más común atribuido a la deficiencia de vitamina D es una miopatía caracterizada por debilidad proximal. Además, un infrecuente síndrome de parkinsonismo e hipocalcemia se asocia a la deficiencia de vitamina D (Derex y Trouillas, 1997). El suplemento de vitamina D causa una mejoría neurológica en ambos casos.

En pacientes con miopatía por deficiencia de vitamina D, los hallazgos más destacados en la exploración son marcha miopática y debilidad de la cintura pélvica. Los músculos del cuello pueden estar débiles, aunque no existe debilidad bulbar ni de los músculos oculares. Los reflejos de estiramiento y la sensibilidad son normales. Los signos acompañantes incluyen historia de múltiples fracturas óseas, aplastamiento vertebral y dolor óseo discapacitante. El dolor óseo afecta principalmente a la cintura pélvica y los músculos normalmente no duelen. El dolor puede dificultar la evaluación de la debilidad muscular real. Cuando se instaura el tratamiento con vitamina D, el dolor desaparece rápidamente y se desenmascara la debilidad muscular real.

La concentración sérica de creatinina es normal o está ligeramente elevada. En la biopsia se observa una atrofia inespecífica de las fibras musculares de tipo II. La electromiografía normalmente muestra potenciales de unidades motoras de corta duración, baja amplitud y polifásicos, sin actividad espontánea; estos signos son similares a los de otras miopatías metabólicas. La osteomalacia se evidencia en la radiología. La fosfatasa alcalina sérica suele ser anormalmente alta y el calcio y el fósforo séricos pueden ser normales o estar ligeramente disminuidos. Estas pruebas de laboratorio se normalizan después de un breve período de terapia con vitamina D. Sin embargo, la debilidad muscular se recupera más lentamente en varios meses.

## OTRAS ENFERMEDADES POR DÉFICITS

### Complicaciones después de cirugía bariátrica

En Estados Unidos, la cirugía se usa cada vez más para tratar la obesidad. Las estrategias quirúrgicas ideadas comportan la combinación de gastroplastia o bypass gástrico y comparten los objetivos comunes de limitar la ingesta de comida e inducir una saciedad precoz. Hasta la mitad de estos pacientes pueden desarrollar una deficiencia de al menos un micronutriente (especialmente vitamina B y folato y, con menos frecuencia, vitamina E, vitamina D y oligoelementos como el cobre). Además de las neuropatías compresivas que se pueden derivar de la espectacular pérdida de peso, son comunes los síndromes de malabsorción y de deficiencia de vitaminas clínicamente significativos. La frecuencia estimada de estos trastornos neurológicos varía am-

pliamente. En un estudio retrospectivo reciente con 500 pacientes, se describió que un 3,6% tenía complicaciones neurológicas de 3-14 meses después de la cirugía. En otro estudio retrospectivo de 435 pacientes se observó neuropatía periférica en un 16% de los casos.

La complicación neurológica descrita con mayor frecuencia es la neuropatía periférica. La mayoría de estos pacientes tiene una polineuropatía sensitivomotora. Las mononeuropatías y las plexopatías son menos frecuentes. La encefalopatía de Wernicke es el trastorno del sistema nervioso central más común. Otras complicaciones menos comunes son la neuropatía óptica, la mielopatía y la miopatía (revisado por Koffman et al). Algunos pacientes pueden no mostrar síntomas hasta muchos años después de la cirugía. En todos los pacientes debe hacerse un seguimiento médico a largo plazo, dar consejo dietético y realizar evaluaciones de laboratorio periódicas. Además deben tomar suplementos dietéticos de forma indefinida, que deben incluir multivitaminas, ácido fólico, hierro, calcio y suplementos de vitamina B<sub>12</sub> oral adicionales.

## Mielopatía por deficiencia de cobre

La deficiencia de cobre produce una mielopatía caracterizada por ataxia sensitiva y dificultad en la marcha. Muchos pacientes también tienen signos clínicos o electrofisiológicos de neuropatía periférica. El diagnóstico suele hacerse por un nivel sérico bajo de cobre. Puede acompañarse de manifestaciones hematológicas, como anemia (microcítica, normocítica o macrocítica) y neutropenia. Pueden observarse alteraciones inespecíficas de la señal T2 en la RM de médula espinal y cerebro. La deficiencia de cobre puede coexistir con una deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y es difícil distinguir su mielopatía de la degeneración combinada subaguda de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Se han descrito varias causas potenciales. La más común es una absorción alterada del cobre dietético después de cirugías gástricas, incluida la cirugía bariátrica (Kumar, 2006). El consumo excesivo de zinc y hierro puede alterar la absorción del cobre. La enfermedad de Menkes se debe a un trastorno hereditario de la absorción intestinal del cobre. El clioquinol, un antibiótico con propiedades quelantes de cobre-zinc, pocas veces es la causa. Incluso en casos de malabsorción, los suplementos dietéticos de 2-6 mg de sal de cobre al día suelen ser suficientes para revertir un estado carencial. Si es necesario, puede usarse la infusión intravenosa.

## Síndrome de Strachan y alteraciones relacionadas

En 1887 Strachan, un médico oficial en las Indias Occidentales, describió un síndrome de polineuropatía grave y dolorosa, ataxia sensorial, pérdida de la visión y excoiraciones mucocutáneas. Aunque inicialmente se denominó *neuritis de Jamaica*, rápidamente se describieron cientos de casos similares alrededor de todo el mundo. Actualmente los casos se presentan principalmente en países subdesarrollados y en prisioneros de guerra. La mayoría de los pacientes tienen déficit de múltiples vitaminas, pero principalmente de tiamina. El cuadro clínico es variable entre diferentes pacientes. Las características fundamentales son: 1) polineuropatía suficientemente grave para producir una ataxia sensorial; 2) ambliopía con atrofia óptica; (3) tinnitus, sordera y, en ocasiones, vértigo, y 4) combinación variable de estomatoglositis, dolor y excoiración genitales y degeneración corneal. La marcha atáxica y la pérdida de sensibilidad vibratoria y propioceptiva son hallazgos muy frecuentes. En ausencia de una causa distintiva, clínicamente es poco significativo diferenciar el síndrome de Strachan de la ambliopía

y de la polineuropatía. El tratamiento se dirige a establecer una dieta adecuada y al reabastecimiento de vitaminas.

Un brote relativamente reciente de neuropatía óptica en Cuba aportó nuevos datos para comprender la etiología de este trastorno nutricional. El brote cubano ocurrió en 1992-1993, coincidiendo con un período de escasez y racionamiento de los alimentos. Las manifestaciones clínicas incluyeron una combinación variable de neuropatía óptica retrobulbar, neuropatía periférica, sordera neurosensorial, espasticidad, pérdida del sentido de la posición y de la vibración, disfonía y disfagia. Una ingesta insuficiente de alimentos, el hábito de fumar, la alta ingesta alcohólica, la pérdida de peso y un excesivo consumo de azúcar fueron factores relacionados con el aumento de riesgo. No pudo identificarse un agente etiológico de tipo tóxico. La administración de suplementos multivitamínicos a toda la población de la isla coincidió con la resolución de la epidemia. La dependencia a la caña de azúcar y el déficit relativo de carnes y vegetales (vitamina B) parecen haber sido los desencadenantes del brote.

## Malnutrición calórico-proteica

Millones de niños en países subdesarrollados sufren grados variables de deficiencias calórico-proteicas que se manifiestan en dos síndromes interrelacionados: el marasmo y el kwashiorkor. El marasmo es principalmente el resultado de una insuficiencia calórica y se caracteriza por una extrema emaciación y alteraciones en el crecimiento en fases tempranas de la infancia. Estos niños pequeños generalmente nunca han sido amamantados o fueron destetados antes del año de vida. El kwashiorkor se ve con mayor frecuencia en niños destetados entre el segundo y tercer años de vida y la principal causa subyacente es la deficiencia proteica. Los signos del kwashiorkor son edema, ascitis, hepatomegalia, cabello escaso y despigmentación de la piel.

Los signos neurológicos más precoces y más frecuentes en estos niños son la apatía al entorno y la extrema irritabilidad. Además, ocurren con mucha frecuencia debilidad, atrofia muscular generalizada, hipotonía e hiporreflexia. Los déficits cognitivos pueden ser permanentes a pesar de una mejoría en la nutrición. Es difícil separar los efectos de la malnutrición de aquellos de la pobreza socioeconómica, pero estudios comparativos en hermanos muestran una persistente deficiencia en la inteligencia atribuible a la desnutrición. La autopsia y los estudios por imágenes muestran un cerebro levemente atrófico y el desarrollo neuronal menos maduro.

Durante la primera semana del tratamiento dietético se produce una leve encefalopatía, que generalmente se manifiesta como una somnolencia transitoria. Ocasionalmente, los niños desarrollan asterixis o coma o incluso mueren como resultado del tratamiento. Otros niños presentan un síndrome transitorio de rigidez, temblor tosco, mioclonías e hiperreflexia tendinosa durante las primeras semanas de recuperación de la malnutrición.

## Bibliografía

- Aguglia, U., Annesi, G., Pasquinelli, G., et al. 2000, Vitamin E deficiency due to chylomicron retention disease in Marinesco-Sjogren syndrome, *Ann Neurol*, vol. 47, pp. 260-264
- Derech, L., & Trouillas, P. 1997, Reversible parkinsonism, hypophosphoremia, and hypocalcemia under vitamin D therapy, *Mov Disord*, vol. 12, pp. 612-613

- Diaz-Arrastia, R. 2000, Homocysteine and neurologic disease, *Arch Neurol*, vol. 57, pp. 1422-1428
- Di Rocco, A., Bottiglieri, T., Werner, P., et al. 2002, Abnormal cobalamin-dependent transmethylation in AIDS-associated myelopathy, *Neurology*, vol. 58, pp. 730-735
- Doherty, M. J., Watson, N. F., Uchino, K., et al. 2002, Diffusion abnormalities in patients with Wernicke encephalopathy, *Neurology*, vol. 58, pp. 655-657
- Koffman, B. M., Greenfield, L. J., Ali, I. I., & Pirzada, N. A. 2006, Neurologic complications after surgery for obesity, *Muscle Nerve*, vol. 33, pp. 166-176
- Koike, H., Iijima, M., Sugiura, M., et al. 2003, Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy, *Ann Neurol*, vol. 54, pp. 19-29
- Kumar, N. 2006, Copper deficiency myelopathy (human swayback), *Mayo Clin Proc*, vol. 81, pp. 1371-1384
- Locatelli, E. R., Laureno, R., Ballard, P., et al. 1999, MRI in vitamin B<sub>12</sub> deficiency myelopathy, *Can J Neurol Sci*, vol. 26, pp. 60-63
- Marie, R. M., Le Biez, E., Busson, P., et al. 2000, Nitrous oxide anesthesia-associated myelopathy, *Arch Neurol*, vol. 57, pp. 380-382
- Mariotti, C., Gellera, C., Rimoldi, M., et al. 2004, Ataxia with isolated vitamin E deficiency: neurological phenotype, clinical follow-up and novel mutations in *TTPA* gene in Italian families, *Neurol Sci*, vol. 25, pp. 130-137
- Miller, J. W., Garrod, M. G., Rockwood, A. L., et al. 2006, Measurement of total vitamin B<sub>12</sub> and holotranscobalamin, singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B<sub>12</sub> deficiency, *Clin Chem*, vol. 52, pp. 278-285
- Misra, U. K., Kalita, J., & Das, A. 2003, Vitamin B<sub>12</sub> deficiency neurological syndromes: a clinical, MRI and electrodiagnostic study, *Electromyogr Clin Neurophysiol*, vol. 43, pp. 57-64
- Monforte, R., Estruch, R., Valls-Sole, J., et al. 1995, Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol, *Arch Neurol*, vol. 52, pp. 45-51
- Plecko, B., Paul, K., Paschke, E., et al. 2007, Biochemical and molecular characterization of 18 patients with pyridoxine-dependent epilepsy and mutations of the antiquitin (*ALDH7A1*) gene, *Hum Mutat*, vol. 28, pp. 19-26
- Puri, V., Chaudhry, N., Tatke, M., et al. 2005, Isolated vitamin E deficiency with demyelinating neuropathy, *Muscle Nerve*, vol. 32, pp. 230-235
- Solomon, L. R. 2005, Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid and homocysteine testing, *Blood*, vol. 105, pp. 978-985



# C A P Í T U L O I M EFECTOS DE LAS TOXINAS Y AGENTES FÍSICOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

## EFECTOS DE LAS TOXINAS PROFESIONALES SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

*Michael J. Aminoff*

### Reconocimiento de los trastornos neurotóxicos 1669

#### Agentes químicos orgánicos 1670

Acilamida 1670  
Bromuro de metilo 1670  
Cloruro de alilo 1671 Metales 1674  
Disolventes de hexacarbono 1671  
Disulfuro de carbono 1671  
Estireno 1671  
Mezclas de disolventes 1672  
Monóxido de carbono 1672  
Organofosforados 1672  
Óxido de etileno 1673  
Pesticidas organoclorados 1673

#### Piretroides 1673

Piriminil 1673  
Tolueno 1673  
Tricloroetileno 1673

#### Aluminio 1674

Arsénico 1674  
Estaño 1675  
Manganeso 1675  
Mercurio 1675  
Plomo 1676  
Talio 1677  
Telurio 1677

www.medilibr.com

Los trastornos neurotóxicos, especialmente aquellos cuya base es iatrogénica, están bien descritos. Por lo tanto, puede ser que un trastorno neurológico, como la neuropatía periférica, esté causado por una neurotoxina y sea objeto de un posible litigio. Sin embargo, los trastornos neurológicos cada vez ocurren con mayor frecuencia como resultado de la exposición profesional o ambiental a las sustancias químicas y, a menudo, pasan desapercibidos.

## RECONOCIMIENTO DE LOS TRASTORNOS NEUROTÓXICOS

La exposición a las neurotoxinas puede originar la disfunción de cualquier parte del sistema nervioso central, periférico o autonómico y del aparato neuromuscular. Los trastornos neurotóxicos se reconocen fácilmente si existe una relación temporal estrecha entre el inicio clínico y la exposición previa a una sustancia química, especialmente si es un neurotóxico conocido. Las neurotoxinas conocidas producen trastornos neurológicos estereotipados o característicos que, generalmente, dejan de progresar tan pronto como cesa la exposición y, finalmente, mejoran hasta cierto grado. El reconocimiento de un trastorno neurotóxico es más difícil cuando la exposición es crónica o los síntomas son inespecíficos. El diagnóstico puede estar enmascarado por la preocupación de un posible litigio y el problema es complejo cuando la histo-

ria de exposición no está clara. Los pacientes a menudo atribuyen los síntomas de un trastorno idiopático a la exposición a una sustancia química cuando no se encuentra otra causa. A menudo estos pacientes han estado expuestos a diversas sustancias químicas o han abusado del alcohol u otras drogas, complicando así más el problema.

Los casos clínicos aislados de que una sustancia es un neurotóxico no son fiables, especialmente cuando los síntomas neurológicos son frecuentes en la población general. Los estudios epidemiológicos pueden resultar útiles para establecer la base neurotóxica de los síntomas. Sin embargo, muchos de los estudios publicados son inadecuados debido a problemas metodológicos como la selección de individuos control adecuados. El reconocimiento de una base neurotóxica para los trastornos del comportamiento, por ejemplo, requiere el emparejamiento de sujetos expuestos y controles no expuestos, no solamente por edad, sexo y raza, sino también por capacidad cognitiva premórbida; antecedentes educativos, sociales y culturales, y uso de alcohol, drogas y medicación. A menudo los resultados de las pruebas de laboratorio no son útiles para confirmar que el síndrome neurológico está causado por una sustancia específica, ya sea porque la neurotoxina putativa no se puede medir en los tejidos corporales o porque el intervalo desde la exposición hace que estas mediciones carezcan de sentido.

La parte del sistema nervioso central, periférico o autonómico y el aparato neuromuscular que está dañado por la exposición a las neu-

rotoxinas depende de la sustancia responsable. A menudo se desconoce la base fisiopatológica de la neurotoxicidad. Al considerar la posibilidad de un trastorno neurotóxico es importante obtener un apunte detallado de todos los químicos a los que ha habido exposición, incluidos detalles acerca de la duración e intensidad de la exposición, medidas de protección adoptadas y el contexto en que ocurrió la exposición. Posteriormente, se debe determinar si alguna de estas sustancias químicas es un neurotóxico conocido y si los síntomas son compatibles con la toxicidad conocida del compuesto sospechado. Muchas neurotoxinas pueden producir trastornos clínicos que se asemejan a trastornos neurológicos degenerativos, nutricionales o metabólicos bien conocidos y, por lo tanto, es importante considerar estos y otros procesos nosológicos relevantes en el diagnóstico diferencial. Las neurotoxinas producen una disfunción neurológica difusa más que focal o lateralizada. Al reconocer nuevos trastornos neurotóxicos, a menudo es importante un agrupamiento de casos, pero puede que éste no sea evidente hasta que los pacientes son remitidos a una evaluación por el especialista.

El trastorno neurológico generalmente es monofásico. Aunque la progresión puede ocurrir varias semanas después de que haya cesado la exposición (persistencia), finalmente queda detenida y se sigue de una mejoría, que depende de la intensidad del trastorno original. El deterioro prolongado o progresivo mucho después de que haya cesado la exposición, o el desarrollo de síntomas neurológicos meses a años después de la exposición sugiere que el trastorno neurotóxico no es responsable.

En este apartado se revisa la neurotoxicidad de algunos compuestos profesionales y ambientales, por orden alfabético.

## AGENTES QUÍMICOS ORGÁNICOS

### Acrilamida

Los polímeros de acrilamida se utilizan como floculantes y son componentes de ciertos adhesivos y productos como tableros y partes moldeadas. También se utilizan como agentes de mortero en minas y túneles, bombeándose una solución del monómero en el terreno donde se deja que ocurra la polimerización. El monómero es neurotóxico y la exposición puede ocurrir durante su fabricación o en el proceso de polimerización. La mayoría de los casos de toxicidad por acrilamida ocurren por inhalación o absorción cutánea. La acrilamida se distribuye ampliamente en el organismo y se excreta principalmente por los riñones. Se desconoce el mecanismo responsable de su neurotoxicidad. Los estudios en animales han mostrado alteraciones tempranas en el transporte axónico y puede que esto sea responsable de los cambios histopatológicos que se discuten aquí.

Las manifestaciones clínicas de la toxicidad por acrilamida dependen de la intensidad de la exposición. La exposición aguda a dosis elevadas produce confusión, alucinaciones, reducción del campo de atención, somnolencia y otros cambios encefalopáticos. Puede ocurrir una neuropatía periférica de intensidad variable tras la exposición aguda a dosis elevadas o prolongada a un nivel bajo. La neuropatía es una axonopatía dependiente de la longitud del axón que afecta tanto a las fibras sensitivas como motoras; algunos estudios sugieren que la degeneración terminal precede a la axonopatía y es el lugar de afectación primario, que produce un defecto de la liberación de neurotransmisores (LoPachin, 2005). Pueden desarrollarse hiperhidrosis y dermatitis antes de que la neuropatía sea clínicamente evidente en las personas con exposición cutánea repetida. También ocurre ataxia por

disfunción cerebelosa y se relaciona con la degeneración de las fibras cerebelosas aferentes y eferentes y las células de Purkinje. La exploración neurológica muestra déficits sensitivomotores distales y pérdida precoz de todos los reflejos tendinosos más que simplemente del reflejo aquileo, que es el que se afecta habitualmente en primer lugar en la mayoría de las neuropatías dependientes de la longitud del axón. Las anomalías autonómicas son infrecuentes, salvo la hiperhidrosis. La ataxia de la marcha y de las extremidades es, habitualmente, mayor de lo que se puede atribuir a la pérdida sensitiva. Con la interrupción de la exposición la neuropatía persiste, se interrumpe y, más tarde, puede revertir lentamente, pero son habituales los déficits neurológicos residuales. Éstos consisten en particular en espasticidad y en ataxia cerebelosa; generalmente, la neuropatía periférica remite debido a la regeneración del sistema nervioso periférico. No existe un tratamiento específico.

Los estudios electrodiagnósticos proporcionan las pruebas de polineuropatía sensitivomotora axonal. Se puede seguir a los trabajadores expuestos a la acrilamida electrofisiológicamente registrando los potenciales de acción de los nervios sensitivos, que están atenuados en la fase inicial de la evolución del proceso, o midiendo el umbral de vibración. Los estudios histopatológicos muestran una acumulación de neurofilamentos en los axones, especialmente en el extremo distal, y una degeneración distal de los axones periféricos y centrales. Se ha cuestionado el papel de la acumulación de neurofilamentos en la producción de la degeneración axonal (Stone et al, 2001). Los axones mielinizados largos se afectan en primer lugar. Las vías centrales afectadas incluyen las fibras sensitivas ascendentes de las columnas posteriores, los tractos espinocerebelosos y las vías corticoespinales descendentes. La afectación de las fibras nerviosas eferentes simpáticas posganglionares es responsable de la disfunción sudomotora. La medición de complejos de hemoglobina-acrilamida puede ser útil para predecir la evolución de neuropatía periférica.

### Bromuro de metilo

El bromuro de metilo se ha utilizado como refrigerante, insecticida, fumigante y extintor de incendios. Su elevada volatilidad puede hacer que las concentraciones en un área de trabajo sean suficientes para producir una neurotoxicidad por inhalación. Tras la exposición aguda a niveles elevados puede transcurrir un intervalo de varias horas o más antes del inicio de los síntomas. Puesto que el bromuro de metilo es inodoro e incoloro, los individuos pueden no ser conscientes de que ha ocurrido la exposición. Es por ello que habitualmente se añade la clorpicrina, un irritante de conjuntivas y mucosas, para alertar de la exposición por inhalación. La intoxicación aguda por bromuro de metilo produce una encefalopatía con convulsiones, delirium, hiperpirexia, coma, edema pulmonar y muerte. La exposición aguda a concentraciones inferiores puede producir cambios mentales obvios que incluyen confusión, psicosis o alteraciones afectivas; cefalea; náuseas; disartria; temblor; mioclonías; ataxia; alteraciones visuales y convulsiones.

La exposición prolongada a niveles bajos puede producir una polineuropatía en ausencia de síntomas sistémicos. Las parestesias distales se siguen de déficits sensitivos y motores, pérdida de los reflejos tendinosos y una marcha atáxica. También pueden ocurrir alteraciones visuales, atrofia óptica y déficits de la motoneurona superior. A veces es evidente el dolor a la palpación de las pantorrillas. El líquido cefalorraquídeo es normal. Los resultados del estudio electrodiagnóstico muestran la afectación sensitiva y motora. Tras el cese de la exposición ocurre una mejoría gradual.

El tratamiento es sintomático y de soporte. La hemodiálisis también puede ser útil para eliminar el bromuro de la sangre (Yamano et al, 2001). Se han utilizado los agentes quelantes en el pasado pero su utilidad es incierta.

## Cloruro de alilo

El cloruro de alilo se utiliza para la fabricación de resinas epoxi, ciertos insecticidas y poliacrilonitrilo. La exposición produce una axonopatía distal mixta sensitivomotora. El cese de la exposición se sigue de un grado variable de recuperación. En los animales expuestos a este compuesto la acumulación intraaxonal de neurofilamentos ocurre de forma multifocal antes que la degeneración axonal. Pueden producirse cambios similares también en las columnas posterolaterales de la médula espinal.

## Disolventes de hexacarbono

Los disolventes de hexacarbono *nc*-hexano y metil *fi*-butil cetona son metabolizados a 2,5-hexanodiona, que tiene una afinidad por las proteínas necesarias para el mantenimiento de la integridad neuronal (Spencer et al, 2002) y es responsable, en gran medida, de su neurotoxicidad. Esta neurotoxicidad está potenciada por la metil etil cetona, que se utiliza en pinturas, lacas, tinta de impresoras y algunos pegamentos. El «-hexano se utiliza como disolvente en pinturas, lacas y tintas de impresión, y especialmente en la industria de la goma y ciertos pegamentos. Los trabajadores de la industria del calzado, de procesos de laminación y de la ebanistería, especialmente en espacios confinados y no ventilados, pueden estar expuestos a concentraciones excesivas. La metil «-butil cetona se utiliza en la producción de revestimientos de vinilo y acrílicos y en adhesivos y en la industria de impresión. La exposición a estos compuestos químicos por inhalación o contacto cutáneo conlleva una polineuropatía axonal sensitivomotora distal progresiva; también puede producirse un bloqueo parcial de la conducción (Pastore et al, 2002). También han ocurrido neuropatía óptica, maculopatía y pérdida de la sensibilidad facial tras la exposición al *H*-hexano. La neuropatía se relaciona con una alteración del transporte axonal y los estudios histopatológicos muestran inflamación axonal multifocal gigante y la acumulación de neurofilamentos axónicos, con degeneración distal en los axones periféricos y centrales. En las inflamaciones axónicas gigantes se ven retracción de la mielina y desmielinización focal.

La exposición por inhalación aguda puede producir sentimientos de euforia asociados con alucinaciones, cefalea, alteraciones del equilibrio y narcosis leve. Esto ha conllevado la inhalación de ciertos pegamentos con propósitos recreativos, al producir sentimientos agradables de euforia a corto plazo pero también pueden ocasionar una neuropatía progresiva, predominantemente motora, y síntomas de disautonomía tras la exposición a dosis elevadas, así como una polineuropatía sensitivomotora más insidiosa por el uso crónico.

Los hallazgos electrofisiológicos incluyen el aumento de la latencia motora distal y una reducción acusada de la velocidad de conducción motora máxima, así como potenciales de acción pequeños o ausentes en los nervios sensitivos y signos electromiográficos de denervación en los músculos afectados. La reducción de la conducción se relaciona con los cambios desmielinizantes y es infrecuente en otras neuropatías tóxicas. Una reducción en el tamaño de los potenciales de acción de los nervios sensitivos puede ocurrir sin una prueba clínica o electrofisiológica de la afectación nerviosa. La afectación central puede producir anomalías de los potenciales evocados sensi-

tivos. El líquido cefalorraquídeo suele ser normal, pero a veces se encuentra una concentración de proteínas ligeramente elevada. A pesar del cese de la exposición, la progresión del déficit neurológico puede continuar durante varias semanas o meses (persistencia) antes de que se detenga el curso progresivo y comience la recuperación. La afectación grave se sigue de recuperación incompleta de la neuropatía periférica. Cuando se resuelve la polineuropatía pueden hacerse evidentes los signos, previamente enmascarados, de la disfunción central, como la espasticidad.

## Disulfuro de carbono

El disulfuro de carbono se utiliza como disolvente o fumigante de terrenos, en la producción de perfume, en ciertos barnices e insecticidas, en la vulcanización de la goma en frío y en la producción de viscosa rayón y películas de celofán. La toxicidad ocurre principalmente por la inhalación y la ingestión, pero también por vía transdérmica. El mecanismo patogénico es incierto pero puede implicar un efecto quelante de los metabolitos del disulfuro de carbono, una inhibición directa de ciertas enzimas o la liberación de radicales libres tras la escisión de los puentes carbono-azufre. La mayoría de los casos notificados proceden de Europa y Japón.

La inhalación aguda de concentraciones que exceden de las 300 a 400 ppm produce una encefalopatía con síntomas que varían desde trastornos leves del comportamiento hasta somnolencia y, finalmente, insuficiencia respiratoria. Los trastornos del comportamiento pueden incluir un comportamiento explosivo, cambios del humor, manía o depresión, confusión y otras alteraciones psiquiátricas. La exposición a largo plazo de concentraciones entre 40 y 50 ppm puede producir alteraciones similares. Puede que las alteraciones afectivas o cognitivas menores sólo se pongan de manifiesto mediante las pruebas neuropsicológicas.

La exposición a largo plazo al disulfuro de carbono también puede producir trastornos extrapiramidales o piramidales, alteración de la visión (Gobba, 2000), ausencia de los reflejos pupilar y corneal, neuropatía óptica y una retinopatía característica. Puede que una vasculopatía de pequeño vaso sea la responsable (Huang, 2004). Se desarrolla una polineuropatía subclínica o clínica tras la exposición a niveles de 100-150 ppm durante varios meses o a niveles inferiores por periodos más prolongados y se caracteriza histológicamente por inflamación axonal focal y acumulaciones de neurofilamentos.

No existe un tratamiento específico salvo la evitación de exposiciones adicionales. Generalmente, la interrupción de la exposición se sigue de la recuperación de la neuropatía periférica pero pueden persistir algunos déficits centrales.

## Estireno

El estireno se emplea para la fabricación de plásticos reforzados y ciertas resinas. La exposición profesional ocurre por las vías dérmica o inhalatoria, y generalmente se asocia con la exposición a una variedad de otros compuestos químicos, dificultando así la definición del síndrome que ocurre por la exposición al propio estireno. La exposición aguda a concentraciones elevadas de estireno causa alteraciones cognitivas, del comportamiento y de la atención. Menos claras son las consecuencias de una exposición crónica a niveles bajos de estireno. Se han notificado alteraciones en el rendimiento psicomotor, pero existen pocos datos concluyentes acerca de las secuelas neurológicas persistentes en esta circunstancia. También se han descrito alteraciones visuales (visión alterada del color y reducción de la sensibilidad al contraste) (Castillo et al, 2001).