

Mielinólisis Hiperosmolar: Conceptos actuales

*Luis Rafael Moscote Salazar**

*Gabriel Alcalá Cerra***

*Sandra Milena Castellar Leones****

*Diego Fernando Batero*****

*Milagro de Jesús Suárez Gómez******

Resumen

La mielinólisis osmótica es una patología metabólica que repercute sobre el sistema nervioso central; se considera que ocurre por la rápida corrección de una hiponatremia, lo que conduce a la desmielinización pontina y extrapontina. En este artículo se comentaran brevemente algunos aspectos de esta interesante patología que muchas veces no es diagnosticada y debe ser conocida por el cuerpo médico que maneja paciente críticos. (MED.UIS. 2010;23(2):128-34).

Palabras clave: Mielinólisis hiperosmolar. Hiponatremia. Coma.

Summary

Hyperosmolar myelinolysis

The central pontine myelinolysis is a metabolic disorder that affects the central nervous system; it is considered that a quick correction of hyponatremia leads to pontine and extra-pontine demyelination. This article briefly discusses some interesting aspects of this condition which is often diagnosed and should be known by the medical body that manages critical patients. (MED.UIS. 2010;23(2):128-34).

Key words: Mielinólisis hiperosmolar. Hyponatremia. Coma.

INTRODUCCIÓN

La Mielinólisis Hiperosmolar (MHO) conocida también como mielinólisis central pontina o síndrome de desmielinización osmótica es un trastorno neurológico consistente en la destrucción de las vainas de mielina con cilindro-ejes relativamente indemnes, y afecta parte o toda la base de la protuberancia en forma simétrica (desmielinización pontina)¹. Se encuentra en un 0.25 % de las autopsias. La causa más asociada a este trastorno es la corrección rápida de una hiponatremia².

Ocasionalmente se encuentran lesiones similares en otras regiones (desmielinización extrapontina). El diagnóstico de certeza de esta entidad es anatomopatológico. No presenta tratamiento específico³.

HISTORIA

La historia de esta entidad data del año 1949, en el Hospital General de Massachusetts en la ciudad de Boston, Estados Unidos; al cual ingresó un hombre de 38 años de edad con alcoholismo severo, en crisis de delirium tremens y neumonía.

*MD Neurocirujano. Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias. Colombia.

**MD Residente de I año Neurocirugía. Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias. Colombia.

***MD. Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias. Colombia.

****MD Interno. Universidad de Caldas. Manizales. Colombia.

*****Estudiante de X semestre de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias. Colombia.

Correspondencia: Dr Moscote Salazar. Universidad de Cartagena. Campus de Zaragocilla. Facultad de Medicina. Departamento de Neurocirugía. tercer piso. Cartagena de Indias. Colombia. e-mail: neuromoscote@aol.com

Artículo recibido El 8 de enero de 2010 y aceptado para publicación El 9 de julio de 2010

Durante su estancia hospitalaria, desarrolló disfagia, incapacidad para la masticación, mutismo y cuadriplejía. Los neurólogos Raymond Adams y Maurice Víctor dedujeron una lesión mielinolítica en la base del puente que fue confirmada con necropsia 22 días después⁴.

En 1959, los famosos neurólogos Raymond D. Adams, Maurice Victor y Elliot Mancall publican en la revista *Archives of Neurology and Psychiatry* la primera serie de casos de lesiones pontinas mielinolíticas⁴. En su escrito incluyen el primer caso descrito en el hombre de 38 años. Así mismo, adicionan la caracterización clínica de otros tres pacientes (dos con hábitos alcohólicos y uno con esclerodemia), los cuales también habían presentado cuadriplejía, parálisis pseudobulbar y lesiones similares en el puente. En tal documento acuñan el término Mielinólisis Central Pontina por la correlación patológica de los hallazgos en la autopsia. Desde entonces ya se sospechaba la etiología metabólica, sin embargo, fue hasta 1976 cuando Tomlinson y colaboradores reportan dos casos que se relacionaron con bajas concentraciones de sodio sérico⁵ y posteriormente Norenberg describe la relación entre la velocidad de aumento del sodio sérico y la aparición de las lesiones pontinas⁶. En esos años también se identifica la coexistencia de las lesiones pontinas con similares hallazgos patológicos subcorticales por fuera de dicha estructura⁷ lo que indujo a cambiar el nombre de la entidad a Mielinolisis Hiperosmolar; el cual continúa vigente.

En 1978 Victor, 1981 Endo y 1987 Goeth publicaron los tres primeros estudios post-mortem en adultos, dirigidos específicamente en búsqueda de esta entidad, los cuales continúan siendo los que mayor número de pacientes han incluido⁸. Desde entonces, con el reconocimiento de los hallazgos típicos en la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y con la difusión de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) durante la década de los 80, la mayor parte del conocimiento de esta patología deriva de los sucesivos reportes de casos, generalmente de pacientes aún vivos⁹.

Su presencia ha sido reportada en diferentes estados patológicos como hiponatremia, hipocalemia, alcoholismo, hipoxia, malnutrición, infecciones crónicas o agudas, enfermedades

hepáticas crónicas, diarrea, deshidratación, sobre hidratación posoperatoria, administración de diuréticos, deshidratación inducida por vómito, hemodiálisis y trasplante renal, el mecanismo fisiopatológico en todos los casos sigue una vía común pero su presentación clínica presenta variaciones¹⁰.

FISIOLOGÍA DE LA AUTO-REGULACIÓN DE LA OSMOLARIDAD CEREBRAL

Los solutos del plasma y del citoplasma ejercen una fuerza dinámica que atrae agua hacia el compartimiento donde estos se encuentren en mayor concentración en búsqueda del equilibrio y es conocida como presión osmótica. Como indicador de esta fuerza, clínica y fisiológicamente es utilizada la concentración osmolar, en lugar de la osmolaridad, la cual supondría la medición del agua corporal total y los compartimientos en que esta se distribuye, lo cual conlleva importantes limitaciones prácticas¹¹.

La mayor parte de la osmolaridad se encuentra determinada por la concentración de sodio sérico, sin embargo, en esta participan todo el resto de solutos plasmáticos dentro de los que se destacan también la urea y la glucosa. Existen moléculas intracelulares encargadas de mantener la osmolaridad en el citosol dentro de los niveles requeridos para evitar la movilización exagerada de agua a través de la membrana celular, previniendo los fenómenos de edema celular y crenación. Entre ellas, se encuentran ciertos aminoácidos tales como la glutamina, la taurina y el glutamato; así como otras moléculas orgánicas como lo son el mio-inositol y la fosfocreatina. Este grupo de moléculas como grupo funcional son llamados osmoles idiogénicos¹².

Con base en estudios de modelos animales se ha determinado que cuando la osmolaridad plasmática decrece, la concentración intracelular de osmoles idiogénicos también disminuye en un período de 24 horas, el cual constituye el principal mecanismo para mantener el equilibrio osmótico¹³. Cuando la osmolaridad sérica aumenta, igualmente la concentración estas moléculas tiende al aumento progresivo, sin

embargo, su recuperación es relativamente lenta y se ha demostrado que tarda alrededor de cinco días para alcanzar los niveles habituales¹⁴. En modelos murinos se han identificado las regiones que más lentamente recuperan la concentración intracelular de osmoles idiogénicos y evidentemente, la región ventrobasal pontina es por esto la más susceptible¹⁵.

FRECUENCIA Y FACTORES PREDISPONENTES

La determinación de la prevalencia de esta enfermedad, como sucede con patologías poco comunes, no es fácil de esclarecer. Victor y colaboradores en 1978 describen nueve casos de mielinolisis pontina luego de examinar 3548 necropsias, lo cual supone una prevalencia de 0,25%¹⁶. Por otro lado, Endo y colaboradores tras analizar 1000 necropsias consecutivas encontraron 37 casos de MHO; lo cual corresponde con una prevalencia de 3,7%; casi quince veces más alta que la descrita por Victor previamente. Por supuesto, ambos estudios fueron realizados en una población no seleccionada y solamente incluyeron los pacientes con hallazgos pontinos; sin embargo, actualmente se conoce que también pueden presentarse lesiones aisladas extrapontinas como consecuencia de hiperosmolaridad, por lo que la prevalencia de hallazgos patológicos compatibles con esta entidad, como conjunto, podría ser mayor¹⁷.

En cuanto a los factores asociados, tradicionalmente se ha inculcado al aumento rápido de la concentración de sodio sérico como el principal factor desencadenante de la MHO, o quizás es el más reconocido. Un estudio realizado por Sterns y colaboradores¹⁸ analizó 54 pacientes en quienes se había realizado corrección de hiponatremia severa (≤ 105 mEq/Lt) y sintomática. Luego de la reposición, catorce pacientes presentaron complicaciones neurológicas, dentro de los que se logró documentar cabalmente tres casos de MCP. En los que se repuso a una velocidad inferior a 12 mEq/Lt en 24 horas, 18 mEq/Lt en 48 h o 0,55 mEq/Lt por hora no se presentaron complicaciones. Esto invita a pensar que el aumento de la natremia también ocasionó los demás hallazgos neurológicos y se ha utilizado

como fundamento para guiar las recomendaciones para el manejo de la hiponatremia.

El aumento rápido en la concentración de sodio no es el único factor que determina la aparición de mielinolisis. Existe un número creciente de reportes de casos en los que a pesar de corregir la natremia según a velocidades relativamente lentas¹⁹. En algunos casos, además de la reposición coexisten otras características de riesgo que aumentarían el riesgo de padecerla, especialmente el etilismo²⁰. La descripción original de Adams y colaboradores, la mayoría de las series describen una tendencia a la asociación con el alcoholismo. Menger y Jörg²⁰ documentan 44 casos, de los cuales 42 tenían el hábito y generalmente presentaban consecuencias patológicas tardías, tales como: falla hepática (26 pacientes), lesiones gastrointestinales (14 pacientes), pancreatitis (11 pacientes), encefalopatía alcohólica (21 pacientes) y delirium tremens (15 pacientes). En estudios de necropsias, hasta en el 30% de los casos presentan encefalopatía de Wernicke²¹. Un conjunto de casos publicados en 2009 por el Servicio de Neurología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid (España) demuestra que esta tendencia prevalece y de los 13 pacientes que analizan 7 presentan hábito enólico²².

Otro grupo especialmente susceptible lo constituyen los pacientes que han recibido trasplante hepático, con una frecuencia de presentación muy variable. En un seguimiento realizado en China a 467 pacientes receptores de trasplante hepático se documentaron tres casos, lo cual representa una prevalencia de 0,64%²³; sin embargo, otros autores reportan cifras más elevadas, que llegan incluso al 10%²⁴. Se plantea que los pacientes con disfunción hepática conservan niveles bajos de mio-inositol, taurina y creatina por lo que tal depleción les confiere un mayor riesgo de crenación celular en estados hiperosmolares²⁵.

La malnutrición es otra comorbilidad frecuentemente relacionada con la MHO. Han sido descritos varios casos en pacientes con enfermedades del tracto gastrointestinal que impiden la alimentación o que por aumento

del catabolismo conllevan a la consunción como las neoplasias malignas, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, las hepatopatías, enfermedades agudas que requieren manejo en terapia intensiva, anorexia nerviosa, hiperemesis gravidarum, quemaduras extensas, toxicidad por litio, diabetes mellitus mal controlada, pelagra, pancreatitis hemorrágica aguda, entre otras²⁶.

En la MHO hay un daño neurológico por destrucción de las vainas de mielina en el centro de la protuberancia que ocasionalmente se acompaña de lesiones similares en otras regiones (desmielinización extrapontina). Actualmente no se conoce la fisiopatología exacta de la entidad, pero parece ser que es causada por un cambio rápido de las concentraciones de agua en el cerebro (hipótesis de trauma osmótico). Es bien sabido que los estados hipoosmolares (como la hiponatremia) tienden a inducir edema cerebral por paso de agua del espacio extracelular al intracelular, lo cual se evita mediante la salida de la célula de iones y aminoácidos, los llamados osmolitos (sodio, potasio, taurina, ácido glutámico y solutos orgánicos como fosfocreatinina, mioinositol, glutamina). Establecido tal equilibrio, con la rápida corrección de la hiponatremia se producirá una elevación brusca de la osmolaridad plasmática, con lo cual el medio extracelular será hipertónico con respecto al intracelular, con la consecutiva deshidratación del tejido cerebral, condición responsable de la mielinólisis²⁷.

La anterior hipótesis es la más aceptada, pero debido al reporte de casos de MHO en estados de normonatremia, hipokalemia e hipofosfatemia, surgió la hipótesis apoptótica. Ésta sugiere que una depleción de la energía suministrada a las células gliales hace que se presente una limitación de la función de sus bombas Na/K ATPasa, esta alteración las hace incapaces de adaptarse a cambios relativamente menores de estrés osmótico causados por pequeños cambios en la concentración de sodio sérico, o incluso del potasio o del fósforo, lo que las lleva a la apoptosis²⁸.

La MHO puede aparecer en pacientes con enfermedades crónicas sometidos a variaciones

bruscas en el metabolismo hidroelectrolítico, por ejemplo pacientes con falla renal crónica²⁹. Hoy día una de las causas más frecuentes de la mielinólisis, tanto pontina como extrapontina es la corrección enérgica de la hiponatremia³⁰.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los pacientes varían desde totalmente asintomáticos hasta en estado de coma y los síntomas pueden pasar inadvertidos por su estado o enfermedad de base. Las manifestaciones clínicas más características de esta entidad son: tetraparesia progresiva subaguda, disartria, imposibilidad de protruir la lengua, parálisis parcial o completa de los movimientos oculares (lo que puede cursar con diplopía), disminución de la agudeza visual, disfagia, confusión y delirio. Si la enfermedad progresa pueden aparecer alteraciones pupilares, posturas anormales (descerebración), parálisis respiratoria y alteraciones de la conciencia (estupor y coma)³¹.

También se asocian a esta enfermedad: parkinsonismo (más frecuente en la desmielinización extrapontina), alucinaciones, anisocoria, nistagmus e incluso estreñimiento. Puede cursar con síndrome de desaferentación (locked-in syndrome): el paciente también podrá presentar manifestaciones psiquiátricas dependiendo del grado de desmielinización extrapontina. Al examen físico los reflejos osteotendinosos pueden estar normales, disminuidos o aumentados e incluso puede haber Babinski bilateral³².

DIAGNÓSTICO

Es importante hacer el diagnóstico diferencial con la encefalopatía hipertensiva que produce síntomas muy parecidos a los de la MHO. Ante la sospecha de esta entidad, el diagnóstico se establece demostrando los cambios desmielinizantes característicos en la base del puente por estudios imageneológicos²⁸.

La TAC de cerebro puede ser normal o evidenciar alteraciones como lesiones de baja densidad en regiones pontinas y extrapontinas, sin efecto de masa. La RMN de cerebro tiene

mayor sensibilidad y especificidad para confirmar el diagnóstico. En algunos casos puede visualizarse en la RMN cerebral una característica lesión en “alas de murciélago” en la base protuberancial³³.

Las lesiones de desmielinización aguda en la RMN son simétricas e hipointensas en T1, en la fase subaguda son hiperintensas en T2, probablemente por la presencia de microhemorragias provocadas por daño endotelial (ver figuras 1 y 2). Las lesiones en la RMN pueden aparecer días o semanas después del inicio de los síntomas y se pueden resolver completamente en un período de meses³⁴.

El examen del LCR suele ser normal, o mostrar una ligera hiperproteinorraquia. Es frecuente la prolongación de los potenciales evocados auditivos³⁵.

TRATAMIENTO

La MHO es una emergencia que requiere hospitalización para el diagnóstico y tratamiento iniciales. No se conoce tratamiento específico para la misma, por lo que el tratamiento se basa en el alivio sintomático³⁶.

La fisioterapia puede ayudar a mantener la fuerza, la movilidad y la función muscular en los brazos y piernas debilitados. La administración de agentes deshidratantes como el glicerol o la urea han resultado útiles en algunos pacientes. En pacientes con manifestaciones extrapiramidales hay una

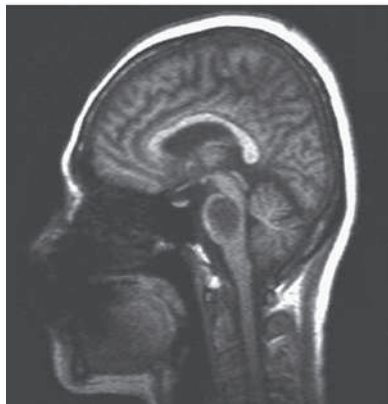


Figura 1. RMN en T1.

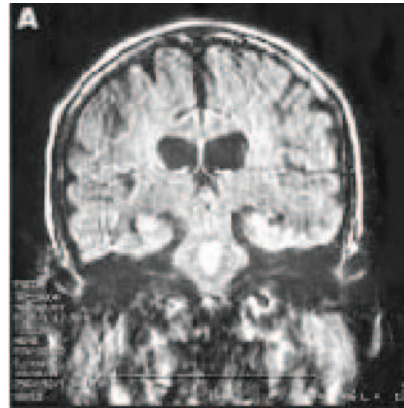


Figura 2. RNM en T2.

excelente respuesta a la administración de agentes dopaminérgicos. Los glucocorticoides han reducido la gravedad y la extensión de las lesiones desmielinizantes en animales de experimentación³⁷.

PRONÓSTICO

El pronóstico en esta entidad es malo debido a las altas tasas de morbilidad y de secuelas neurológicas que maneja. En la mayoría de los casos, la evolución es mortal en el plazo de dos o tres semanas, aunque algunas veces se ha observado una remisión del cuadro clínico. El daño neurológico causado por la MHO suele ser persistente. Este trastorno puede causar una incapacidad grave. Existen casos sin recuperación, y otros con resolución espontánea o que remiten con la intervención terapéutica³⁸.

CONCLUSIONES

La mielinolisis hiperosmolar es una entidad grave cuya presentación puede conducir a la muerte del paciente afectado. El conocimiento de esta entidad es fundamental para su prevención. Siempre debemos manejar de manera prudente la reposición del sodio, ante una hiponatremia severa hay que actuar con cautela.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. The Acquired Metabolic Disorders of the Nervous System. En: Ropper AH, Samuels MA. Editores: Adams and Victor's Principles of Neurology. Novena edición. Boston: McGraw-Hill Companies, Inc: 2009.

2. Lauren R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997;126:57-62.
3. Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *Arch Neurol Psychiatry* 1959;81:154-72.
4. Wright DG, Lauren R, Victor M. Pontine and extrapontine myelinolysis. *Brain* 1979;102:361-85.
5. Victor M, Lauren R: Neurologic complications of alcohol abuse: Epidemiologic aspects. En: Schoenberg BS. Editor: *Advances in Neurology*. New York: Raven Press: 1978.
6. Endo Y, Oda M, Hara M. Central pontine myelinolysis. A study of 37 cases in 1000 consecutive autopsies. *Acta Neuropathol (Berl.)* 1981;53:145-53.
7. Menger H, Jörg J. Outcome of Central pontine and extrapontine myelinolysis (n=44). *J Neurol* 1999;246:700-5.
8. Thompson AJ, Brown MM, Swash M, Thakkar C, Scholtz C. Autopsy validation of MRI in central pontine myelinolysis. *Neuroradiology* 1988;30:175-7.
9. Goehlt A, Colmant HJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a report of 58 cases. *Clin Neuropathol* 1987;6(6):262-70.
10. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1522-30.
11. Transport of Substances through the Cell Membrane. En: Guyton AC, Hall JE. Editores: *Textbook of medical physiology*. Eleventh edition. Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier, Inc. 2006.
12. Sterns RH, Baer J, Ebersol S, Thomas D, Lohr JW, Kamm DE. Organic osmolytes in acute hyponatremia. *Am J Physiol* 1993;264:833-6.
13. Lien YH, Shapiro JL, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia: implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest* 1991;88:303-9.
14. Verbalis JG, Gullans SR. Hyponatremia causes large sustained reductions in brain content of multiple organic osmolytes in rats. *Brain Res* 1991;567:274-82.
15. DeLuca GC, Nagy ZS, Esiri MM, Davey P. Evidence for a role for apoptosis in central pontine myelinolysis. *Acta Neuropathol* 2002;103:590-8.
16. Norenberg MD, Leslie KO, Robertson AS. Association between rise in serum sodium and central pontine myelinolysis. *Ann Neurol*. 1982;11:128-35.
17. Tomlinson BE, Pierides AM, Bradley WG. Central pontine myelinolysis. Two cases with associated electrolyte disturbance. *Q J Med* 1976;45:373-86.
18. López-Sendón Moreno J, Vera Lechuga R, Estévez Santé S, Navacerrada Barrero FJ, Corral Corral I. Mielinolisis central pontina y extrapontina: cuadro clínico, resonancia magnética cerebral y evolución en 13 pacientes. *Neurología* 2009;24(3):165-9.
19. Orakzai RH, Orakzai SH, Hasley PB. Treating hyponatremia: How slow is safe? Central pontine myelinolysis despite appropriate correction of hyponatremia. *Eur J Inter Medicine* 2008;19:29-31.
20. Lohr JW. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia: association with hypokalemia. *Am J Med* 1994;96:408-13.
21. Miller RF, Harrison M, Hall-Craggs MA, Scaravilli F. Central pontine myelinolysis in AIDS. *Acta Neuropathol* 1998;96:537-40.
22. Yi SH, Li H, Yang Y, et al. Major neurological complications following liver transplantation and their management. [Artículo en Chino]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2007;27(9):1310-3.
23. Boon AP, Carey M, Adams D, Buckels J, McMaster P. Central pontine myelinolysis in liver transplantation. *J Clin Pathol* 1991;44:909-14.
24. Morais BS, Carneiro FS, Araújo RM, Oliveira RB, Araújo GF. Central Pontine Myelinolysis after Liver Transplantation: is Sodium the Only Villain? Case Report. *Rev Bras Anesthesiol* 2009;59(3):344-9.
25. Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (Suppl. III): iii22-28.
26. Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, et al. Central nervous system complications in liver transplant recipients: incidence, timing, and long-term follow-up. *Clin Transplant* 2000;14:1-7.
27. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1522-30.
28. Lien YH. Role of organic osmolytes in myelinolysis. A topographic study in rats after rapid correction of hyponatremia. *J Clin Invest* 1995;95(4):1579-86.
29. Pirzada NA, Ali II. Central pontine myelinolysis. *Mayo Clin Proc* 2001;76(5):559-62.
30. Leens C, Mukendi R, Foret F, Hacourt A, Devuyt O, Colin IM. Central and extrapontine myelinolysis in a patient in spite of a careful correction of hyponatremia. *Clin Nephrol* 2001;56(6):490.
31. Lilje CG, Heinen F, Laubenberger J, Krug I, Brandis M. Benign course of central pontine myelinolysis in a patient with anorexia nervosa. *Pediatr Neurol* 2002;27:132-5.
32. Mckee AC, Winkelman MD, Banker BQ. Central pontine myelinolysis in severely burned patients: relationship to serum hyperosmolarity. *Neurology* 1988;38:1211-7.

33. Shintania M, Yamashitab M, Nakanoa A, et al. Central pontine and extrapontine myelinolysis associated with type 2 diabetic patient with hypokalemia. *Diab Res Clin Pract* 2005;68:75-80.
34. Bejot Y, Depierre P, Osseby G, et al. Central pontine and extra-pontine myelinolysis: A complication of lithium toxicity in a pregnant woman. *Clin Neurol Neurosurgery* 2008;110:852-4.
35. Valiulis B, Kelley RE, Hardjasudarma M, London S. Magnetic resonance imaging detection of a lesion compatible with central pontine myelinolysis in a pregnant patient with recurrent vomiting and confusion. *J Neuroimaging* 2001;11:441-3..
36. Castillo RA, Ray RA, Yaghmai F. Central pontine myelinolysis and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;73:459-61.
37. Luzzio C. Osmotic Myelinolysis. *Medicine Specialities* 2001;24:78-83.
38. Sterns, Richard. The Management of Symptomatic Hyponatremia. *Seminars in Nephrology*. 1990;10:503-14.