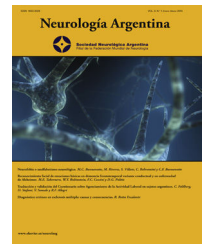




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Casuística

Encefalopatía posterior reversible relacionada con el consumo de cocaína en paciente hipertenso, con virus de la inmunodeficiencia humana positivo



Gonzalo Pazos^{a,*}, Paola Spósito^b y Beatriz Arciere^c

^a Posgrado de Medicina Interna, Clínica Médica 3, Hospital Maciel, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

^b Médico internista, Prof. Adj. de Clínica Médica 3, Hospital Maciel, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

^c Neuróloga, Servicio de Neurología, Hospital Maciel, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de mayo de 2017

Aceptado el 21 de junio de 2017

On-line el 6 de septiembre de 2017

Palabras clave:

Cocaína

Encefalopatía posterior reversible

Hipertensión

Virus de la inmunodeficiencia

humana

R E S U M E N

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) es una alteración del sistema nervioso central poco frecuente, asociada a diversas patologías médicas y a algunos tratamientos. Se trata de lesiones por edema que predominan en la sustancia blanca de región cerebral posterior y, en general, es reversible con el tratamiento de la causa subyacente. Generalmente, cursa con cefalea, alteraciones visuales y de consciencia. Suele asociarse a hipertensión arterial maligna, toxemia del embarazo o uso de inmunosupresores. Presentamos el caso de un paciente con infección por virus de la inmunodeficiencia humana en el contexto de un ascenso tensional posterior al consumo de cocaína. Se diagnosticó PRES mediante estudios de imagen, se descartaron causas infecciosas y neoplásicas. Se suspendió el consumo de cocaína, se trató con un antagonista de receptor de angiotensina tipo II la hipertensión arterial, controlándose las cifras tensionales y revirtiendo completamente la sintomatología.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Posterior reversible encephalopathy syndrome following cocaine use in a hypertensive with human immunodeficiency virus

A B S T R A C T

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a rare disorder, associated with a variety of medical conditions and certain treatments. It is characterized by edematous injuries mainly within the posterior cerebral white matter, and it is generally reversible by treating the underlying condition. Common symptoms are headaches, altered consciousness, and vision loss. It is usually associated with malignant hypertension, pregnancy

Keywords:

Cocaine

Posterior reversible encephalopathy

Hypertension

Human immunodeficiency virus

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gonzalopazos@gmail.com (G. Pazos).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.06.006>

1853-0028/© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

toxemia or use of immunosuppressive agents. We describe the case of an HIV-positive patient in the context of increased blood pressure after cocaine use. PRES was diagnosed through imaging studies, and both infectious and neoplastic causes were discarded. Cocaine use was discontinued, and the patient was treated with a type II angiotensin receptor antagonist, which allowed blood pressure control and complete reversal of symptoms.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) es un cuadro asociado a diversas patologías médicas y a algunos tratamientos. Se trata de lesiones por edema que predominan en la sustancia blanca de la región cerebral posterior y, en general, es reversible con el tratamiento de la causa subyacente. Requiere para su diagnóstico de alta sospecha clínica y se confirma por lesiones típicas en la imagenología.

Descrito por primera vez en 1996 por Hinchey et al.¹, el PRES es una alteración del sistema nervioso central (SNC) poco frecuente. Se presenta como consecuencia de la alteración del endotelio vascular, que afecta predominantemente a la sustancia blanca occipital y cerebelosa en forma bilateral y simétrica. Generalmente cursa con cefalea, elementos de hipertensión endocraneana, deterioro de consciencia y alteraciones visuales. Este síndrome ha pasado por varias nomenclaturas que no son del todo satisfactorias, ya que la afectación no siempre es bilateral, posterior, limitada a la sustancia blanca o reversible. Suele asociarse con hipertensión arterial (HTA) maligna, toxemia del embarazo o uso de inmunosupresores¹.

La prevalencia del PRES es incierta y se estima en aumento a medida que se registran presentaciones atípicas². La información que se tiene proviene mayoritariamente de reportes de casos y estudios retrospectivos que abarcan números relativamente pequeños. No se ha reportado una predominancia por género³ y la edad de presentación varía en las diferentes series, dependiendo de la causa asociada (en mujeres jóvenes hay una alta asociación con eclampsia).

Presentamos el caso de un paciente VIH positivo, consumidor de cocaína, que se manifestó por cefalea y focalidad neurológica. Se realizó diagnóstico de PRES mediante estudios de imagen, siendo el resto de la valoración normal, y descartándose causas infecciosas y neoplásicas. Recibió tratamiento antihipertensivo con un antagonista de los receptores de aldosterona, controlándose las cifras tensionales y revirtiendo completamente la sintomatología. En la evolución con estudio de imagen, las lesiones remitieron completamente y no presentó otras complicaciones.

Caso clínico

Sexo masculino, 40 años, consumidor de cocaína, tabaquismo, con VIH-sida, abandona tratamiento antirretroviral (TARV) 3 meses antes de la consulta (comienza con criptococosis meníngea en 2009). Consulta por cefalea insidiosa, tipo

puntada, de 20 días de evolución, localizada a nivel occipital, acompañada de náuseas. En la evolución agrega tendencia al sueño y trastorno de la marcha, en ausencia de fiebre, traumatismos o convulsiones.

Del examen físico se destaca una presión arterial (PA) 170/100 mmHg y ataxia a nivel neurológico, siendo el resto del examen normal.

Por el cuadro de cefalea localizada de 20 días, progresiva, con focalidad neurológica, en un paciente con VIH-sida sin TARV hace 3 meses, se plantea inicialmente un proceso expansivo intracraneano (PEIC). Dentro de las causas infecciosas, se plantea como etiología una neurotoxoplasmosis, siendo esta la causa más frecuente de PEIC en pacientes con VIH, seguida del linfoma primario del SNC (LCP). A pesar del antecedente de criptococosis, este planteo se mantuvo alejado dadas las características del cuadro.

De la valoración general solo destaca una linfopenia (400 linfocitos/mm³). Una primera tomografía (TC) de cráneo es normal, al igual que los cultivos y el estudio del líquido cefalorraquídeo. El paciente agrava su cefalea, por lo que se realiza una segunda TC con contraste iv, que muestra lesiones bilaterales y simétricas hipodensas sin realce, en sustancia blanca parieto-occipital y cerebelo, características de PRES (fig. 1). Aunque estas imágenes pueden evocar el diagnóstico de una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), la misma no se presenta con elementos de hipertensión endocraneana, por lo que no se planteó. Descartada la neurotoxoplasmosis, y para descartar el planteo de LMP, se solicita una resonancia (RM), que muestra lesiones de igual distribución hiperintensas en T2 y FLAIR, e hipointensas en T1, sin realce con gadolinio, y focos múltiples de microsangrado en diferente tiempo evolutivo, todo lo cual confirma el diagnóstico de PRES (figs. 2 y 3).

Se controlan cifras de PA con losartán 50 mg/día por vía oral y, antes de iniciar TARV, el paciente muestra regresión de alteraciones clínicas. En policlínica se controla con TC de cráneo, que muestra regresión de lesiones, reafirmando el planteo de PRES.

Comentarios

El PRES es un cuadro poco frecuente, en el que se producen lesiones por edema a nivel encefálico. Esta patología es frecuentemente reversible y las lesiones son característicamente bilaterales, simétricas y predominan en la sustancia blanca cerebral posterior¹.

La etiología del PRES es aún desconocida, aunque se asocia a múltiples causas. En este paciente, planteamos el consumo de cocaína, la infección por VIH y el TARV como factores

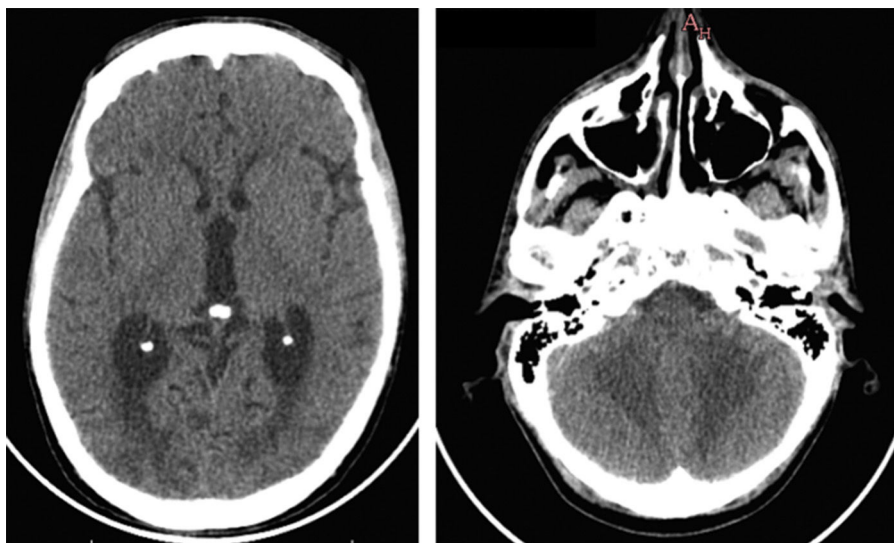


Figura 1 – TC de cráneo con contraste iv. Izquierda: áreas hipodensas bilaterales y simétricas a nivel de sustancia blanca cerebral occipital, que no realzan con el medio de contraste (izquierda). Derecha: las mismas lesiones a nivel de la sustancia blanca cerebelosa.

asociados. En nuestra revisión hemos encontrado solo un caso vinculado al consumo de cocaína⁴ y otro al consumo de mefedrona, un estimulante imitador de cocaína⁵. El PRES se ha asociado principalmente a HTA maligna, eclampsia, enfermedad renal, citotóxicos e inmunosupresores, infección sepsis y shock. En este paciente no hubo elementos que orienten a ninguna de estas causas.

El PRES también se ha visto relacionado a vasculitis (lupus eritematoso sistémico, Wegener), púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome hemolítico urémico y, como en el caso de nuestro paciente, a infección por VIH y TARV⁶⁻⁸.

No existe decisión unánime en cuanto al mecanismo patológico del PRES. En este caso, planteamos que el mecanismo es multifactorial.

El consumo de cocaína actuaría como desencadenante del ascenso tensional, provocando las lesiones. Se manejan 2 teorías que explican este fenómeno. La primera teoría supone un desbalance en la autorregulación cerebral que origina vasoespasmo, lo que mantenido en el tiempo resulta en isquemia cerebral potencialmente reversible, especialmente en áreas vasculares limítrofes.

Una segunda teoría favorece el concepto de la hiperperusión como mecanismo fisiopatológico del PRES: la autorregulación cerebral mantiene un flujo constante al cerebro a pesar de las variaciones en la PA sistémica, mediante constricción y dilatación arteriolar. Existe un punto límite para la regulación cerebral superado el cual la vasoconstricción arteriolar se torna en vasodilatación debido a la elevada

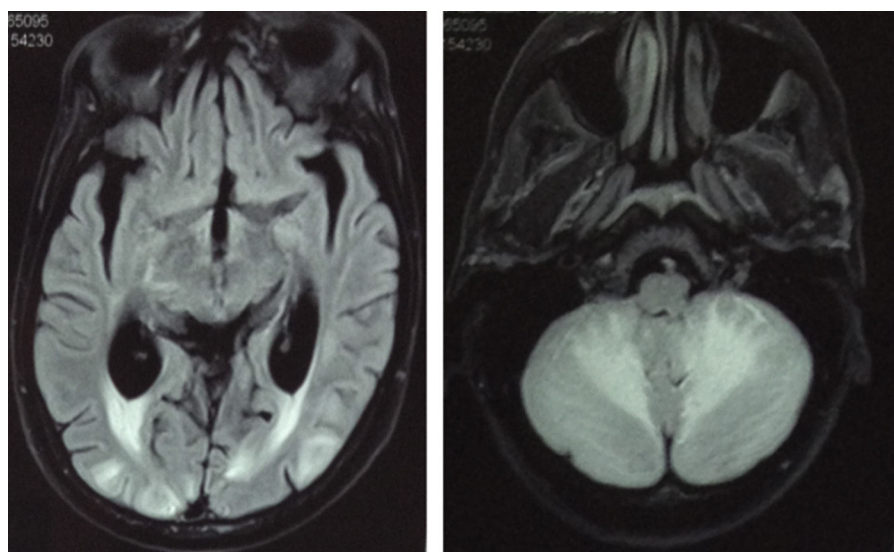


Figura 2 – RM de cráneo potenciada en FLAIR, cortes transversales. Se muestran lesiones hiperintensas bilaterales y simétricas a nivel de la sustancia blanca cerebral posterior y cerebelosa, coincidiendo con las lesiones hipointensas en la TC.

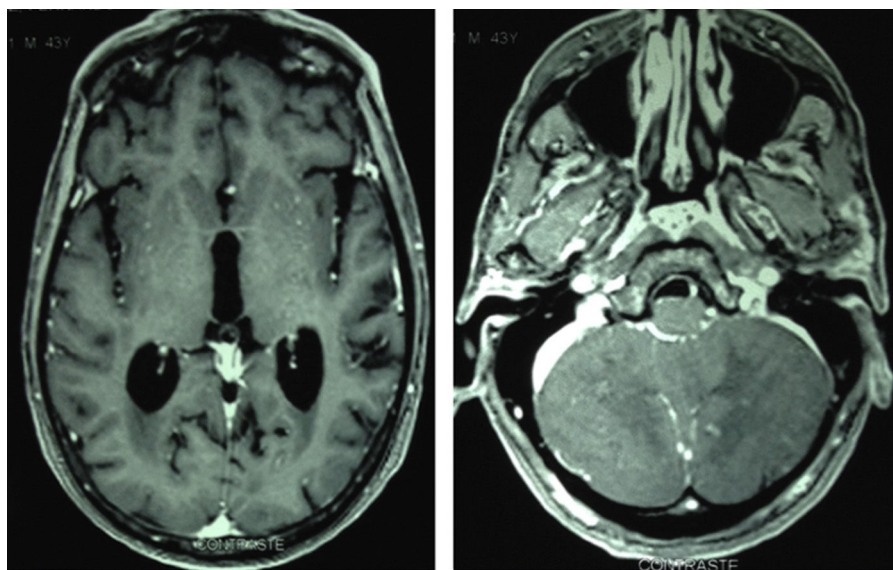


Figura 3 – RM de cráneo potenciada en T1, cortes transversales. Las mismas lesiones que se ven hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR aparecen hipointensas.

PA, originándose hiperperfusión cerebral. Este incremento en la presión de perfusión cerebral es suficiente para superar la barrera hematoencefálica, permitiendo la extravasación de fluido y macromoléculas en el espacio intersticial. Esta última teoría fisiopatológica resulta apoyada por los hallazgos en la RM en difusión, que revelan edema vasogénico en la mayoría de los casos, en lugar de edema citotóxico, como el que tiene lugar en la isquemia. En el caso de nuestro paciente, el consumo de cocaína produciría un ascenso tensional, lo que causa hiperperfusión cerebral con edema vasogénico y disrupción de la barrera hematoencefálica dando lugar a PRES⁹.

La infección crónica por VIH, así como el TARV, el tabaquismo y el consumo de cocaína, serían responsables de daño endotelial. Estudios de angiografía y perfusión indican que el mecanismo patogénico del PRES podría comenzar con lesión endotelial, que conduciría a vasculopatía, seguida de hipoperfusión cerebral y edema vasogénico, lo que llevaría a isquemia cerebral¹⁰. En estudios de angio-RM, el sector vascular afectado muestra zonas de vasoconstricción y vasodilatación, formando un patrón en collar de cuentas, consistente con vasculopatía¹¹.

El predominio en las regiones posteriores del SNC se explicaría por la menor inervación simpática a este nivel, lo que haría a este sector más vulnerable a las variaciones de PA y la injuria vascular¹⁰. Si bien hay casos sin afectación posterior, nuestro paciente cumple con esta forma de presentación.

Los contados estudios de biopsias o autopsias durante la fase aguda del cuadro revelan edema vasogénico a nivel las áreas que sufren cambios en difusión en RM³.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, estas son variadas y dependen de varios factores, como edad del paciente, la velocidad de instalación del cuadro y el área del SNC afectada.

Este paciente presentó cefalea, náuseas y deterioro de consciencia, siendo estas las principales manifestaciones clínicas. El cuadro se instaló en forma insidiosa, con una cefalea de 20 días que en la evolución agregó ataxia, resultado de la

afectación cerebelosa. Aun así, las manifestaciones clínicas también pueden ocurrir en forma brusca. En cuanto a la PA, nuestro paciente presentó cifras severas de HTA, como ocurre en el 70-80% de los casos¹¹. No existe un valor de PA que sirva como criterio diagnóstico, ya que hasta el 20% de los casos se presentan con HTA leve o normotensión¹¹. También pueden presentarse hemianopsia y otras alteraciones visuales, así como paresia bilateral, ausentes en este caso^{4,11}. Las convulsiones generalizadas son comunes y puede instalarse coma. También se registran alteraciones de memoria y atención⁴, delirium, hiper e hiporreflexia^{6,12}.

El diagnóstico de PRES se realizó mediante TC de cráneo con contraste iv. Las imágenes en este paciente son típicas: áreas bilaterales y simétricas a nivel de sustancia blanca cerebral posterior. Los lóbulos parieto-occipitales se comprometen en el 98% de los casos (lóbulos frontales, 68%; temporales, 40%; cerebelo, 30%)¹⁰. Clásicamente, la corteza occipital paramedial (cisura calcarina) está respetada^{3,13}.

Las imágenes son características, pero no patognomónicas, y a medida que se registran más casos, aumenta el número de presentaciones atípicas. Este paciente presentó además lesiones a nivel cerebeloso, siendo estas mucho menos frecuentes que las cerebrales posteriores. Se describen otras variantes atípicas, con afectación de lóbulos frontales, corteza cerebral, ganglios basales, tálamo e incluso tronco cerebral y médula espinal^{13,14}. Las lesiones pueden ser asimétricas hasta en el 28%¹⁰. En raros casos, la afectación es unilateral³.

Si bien este paciente presentó múltiples pequeños focos hemorrágicos, no fueron evidentes en la TC, sino en la RM. La hemorragia intracraneana se registra hasta en un 15% de casos, con patrones variables (subaracnoidea, hematomas grandes focales, focos hemorrágicos múltiples). La presencia de hemorragia no descarta el diagnóstico de PRES^{10,11,13}.

Si bien en este paciente la TC presentó imágenes indicativas de PRES, dado el antecedente de VIH-sida, y abandono de TARV, y habiendo tenido una primera TC normal, se solicitó

RM de cráneo para definir el diagnóstico y descartar el planteo de LMP. En la RM, las mismas lesiones hipodensas de la TC se presentan hipointensas en T1, e hiperintensas en T2 y FLAIR, como es característico de este síndrome¹⁰. En este paciente, la RM también logró identificar focos de microsangrado no visibles en la TC.

En las imágenes de RM potenciadas en DWI, el incremento del coeficiente de difusión ayuda a distinguir el edema vasogénico del PRES, del edema citotóxico producto de la isquemia^{3,10,13}. Estos hallazgos aportan un valor pronóstico: las alteraciones de la señal concordantes con edema citotóxico subyacente son susceptibles de evolucionar a isquemia irreversible.

Se completó la valoración del paciente con rutinas de sangre, que mostraron una linfopenia en relación con su inmunodepresión, sin otras alteraciones. Ningún estudio de laboratorio es útil para el diagnóstico de PRES. Dada la amplia variedad de condiciones a las que puede asociarse, es importante contar con una valoración general, y exámenes dirigidos según la historia clínica³. En este paciente, dado el antecedente de VIH-sida, resultó fundamental descartar una infección del SNC, siendo el estudio del líquido cefalorraquídeo también normal.

Algunos parámetros, como la trombocitopenia y la hemólisis, se han asociado a lesión endotelial, aunque esto está mejor estudiado en pacientes con preeclampsia-eclampsia¹¹.

En casos de PRES asociado a infección, sepsis o shock, pueden verse alteraciones de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y disfunción multiorgánica¹¹.

El tratamiento del PRES es el tratamiento de la causa subyacente. En nuestro caso, el tratamiento con losartán y la supresión del consumo de cocaína fueron suficientes para lograr el control de cifras tensionales, y alcanzar la reversión clínica y luego imagenológica del cuadro. En todo paciente con cifras elevadas de PA y clínica compatible debemos sospechar el diagnóstico, y en forma precoz iniciar el tratamiento, logrando reversión de las alteraciones clínicas e imagenológicas en la mayoría de los casos. En primer lugar, debe lograrse el control de las cifras tensionales. No existen guías que definan el mejor tratamiento para estos casos.

En casos de HTA maligna, se indica descender la PA diastólica a 100-105 mmHg en un plazo de 2 a 6 h, evitando que el descenso inicial sea mayor al 25% del valor inicial. Descensos más agresivos pueden llevar la PA por debajo del rango de autorregulación, provocando isquemia¹⁵.

En pacientes con cifras de HTA menores, parece razonable un descenso de la PA media de 10-25%¹⁵.

No hay evidencia de que algún fármaco antihipertensivo sea superior a otro y suelen usarse betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina¹⁵.

Así mismo, se recomienda no utilizar nitritos, ya que su efecto vasodilatador puede favorecer o agravar el PRES, dado el contexto de autorregulación vascular cerebral impedida.

Hay acuerdo en ser cautelosos en embarazadas, en las que una disminución brusca de las cifras tensionales puede comprometer la circulación fetoplacentaria³.

En cuanto a las convulsiones, no hay evidencia de mayor riesgo de recurrencia o epilepsia secuelar. En general, se recomienda tratar las convulsiones en agudo con benzodiazepinas,

y continuar el tratamiento antiepiléptico hasta la resolución de las lesiones en las imágenes¹⁵.

En las embarazadas, el sulfato de magnesio es de elección para el tratamiento de las convulsiones y se ha mostrado superior a la fenitoína o el diazepam¹⁵.

Como mencionamos, nuestro paciente presentó remisión completa de las alteraciones clínicas y, en la evolución, también de las imagenológicas. No hubo complicaciones durante el seguimiento. El pronóstico en la mayoría de los casos es favorable, aunque se registran casos con secuelas (según la sintomatología) e incluso muerte. Legriel et al. identificaron la presencia de hiperglucemia en el primer día y la demora en el inicio del tratamiento de la causa, como factores pronósticos desfavorables independientes¹⁶.

La afectación del tronco cerebral también se ha marcado como elemento pronóstico desfavorable¹⁵.

Las principales complicaciones son las secuelas del déficit focal (si lo hay) y muerte por hipertensión intracraneana y enclavamiento, siendo estas poco frecuentes¹⁵.

Conclusiones

El PRES es una patología poco frecuente, que se caracteriza por lesiones edematosas del SNC, generalmente en presencia de HTA moderada a severa. Su etiología es desconocida y se asocia a múltiples condiciones, tóxicos y tratamientos. En nuestro caso, estuvo asociado a un ascenso tensional posterior al consumo de cocaína en un paciente con infección por VIH. Clínicamente, el PRES se presenta con cefalea y alteraciones de consciencia, de instalación insidiosa. Aun así, sus manifestaciones dependen del sector del SNC afectado, pudiendo instalarse de forma brusca. El PRES debe sospecharse en todo paciente con alteraciones clínicas compatibles y estado hipertensivo. El diagnóstico se realiza mediante TC o RM, que muestran imágenes características, aunque no patognomónicas. El tratamiento del PRES es el de la causa subyacente, y en general requiere el control de cifras tensionales. El diagnóstico precoz es el principal factor pronóstico, siendo el cuadro reversible y libre de secuelas en la mayoría de los casos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Eng J Med*. 1996;334:494-500.
2. Thompson RJ, Sharp B, Pothoff J, Hamedani A. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the emergency department: Series and literature review. *West J E Med*. 2015;15:5-10.
3. Schusse C, Peterson A, Caplan J. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Psychosomatics*. 2013;54:205-11.
4. Rodríguez Gómez E, Rodríguez Gómez FJ, Merino MJ, Robledo A, López Domínguez JM, Fernández Girón F, et al. Leucoencefalopatía posterior reversible, hipertensión severa y abuso de cocaína. *Nefrología*. 2001;21:305-8.
5. Adam Omer T, Doherty C. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) complicating the legal high mephedrone. *BMJ*. 2011, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.02.2011.3904>, published online 30 August 2011.
6. Ribeiro S, Monteiro M, Moreira B, França M. Rare posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with HIV. *BMJ Case Rep*. 2013, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-201495>.
7. Ridolfo A, Resta F, Milazzo L, Caramma I, Matacena G, Antinori S, et al. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome in 2 HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *Brief Report*. 2008;46:19-22.
8. García-Blázquez V, Vicente-Bártulos A, Lourido-García D, Dronza F. Leucoencefalopatía en paciente infectado por virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y cuadro de emergencia hipertensiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;20:212-4.
9. Bartinski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: Controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:1043-9.
10. Hugonnet E, Da Ines D, Boby H, Claise B, Petitcolin V, Lannareix V, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): Features on CT and MR imaging. *Icon Rev/Neurology*. 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2012.02.005>.
11. Bartinski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: Fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:1036-42.
12. Bhagavati S, Choi J. Atypical cases of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Cerebrovas Dis*. 2008;26:564-6.
13. Stevens CJ, Heran MKS. The many faces of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Br J Radiol*. 2012;85:1566-75.
14. Hou X, Xu J, Chen Z, Li G, Jiang G. Posterior reversible encephalopathy syndrome with involvement of the cervical cord and medulla: A case report. *J Clin Diagn Res*. 2015;9:CD01-2.
15. Neill TA. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Uptodate* [actualizado 29 Abril 2015].
16. Legriel S, Schraub O, Azoulay E, Hantson P, Magalhaes E, Coquet I, et al. Determinants or recovery from severe posterior reversible encephalopathy syndrome. *PlosOne*. 2012;7:1-11.