



Mielinolisis pontina central e hiponatremia perioperatoria: particularidades en la cirugía de trasplante hepático

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2013.32.1.6>

Rando K^{ab}, Valverde M^{ab}, Menéndez J^{ab}, Scalzone P^{ab}, Gerona S^{ab}, Greco G^b, Castelli J^b

a) UDA Centro Nacional Hepato-Bilio-Pancreático

b) Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático del H.C.FF.AA.

Resumen

La mielinolisis centro pontina (MCP) o mielinolisis pontina central (MPC) es una enfermedad neurológica infrecuente que puede llevar a secuelas neurológicas graves y permanentes o incluso a la muerte. Produce una desmielinización de la protuberancia y en un 10 % de los pacientes afecta zonas extrapontinas, conociéndose con el nombre de síndrome de desmielinización osmótica o desmielinización extra pontina (DEP). Los pacientes cirróticos y los sometidos a trasplante hepático tienen alto riesgo de desarrollar MCP y DEP. Su causa más frecuente es la rápida e inadecuada corrección de la hiponatremia pero también puede producirse con sodio sérico basal normal o incluso aumentado. En el intraoperatorio de grandes cirugías (como el trasplante hepático), la pérdida de sangre puede requerir la administración de varios litros de soluciones con osmolaridad normal. Si el paciente tiene hiponatremia preoperatoria, se genera un aumento brusco del sodio plasmático que puede causar MCP. Sin embargo, hay otros factores independientes del sodio que pueden producir esta enfermedad y que también se discutirán en esta revisión.

Palabras clave: MIELINOLISIS PONTINO CENTRAL

DESMIELINIZACIÓN

HIPONATREMIA

ANESTESIA

TERAPIA INTENSIVA

INTRODUCCIÓN

La MCP fue descrita por primera vez en 1959 por Adams y Víctor, quienes publicaron 4 casos de una nueva enfermedad que denominaron mielinolisis central pонтica. Nombre que definía la localización y el contexto neuropatológicos de este síndrome, atribuyendo su patogenia a un daño tóxico-nutricional (1,2).

La protuberancia se comporta rígidamente ante los requerimientos expansivos que originan los edemas citotóxicos o vasogénicos debido a que posee una configuración inextensible, producto de las miles de fibras dispuestas entre sí. La MCP se caracteriza por daño neurológico lentamente reversible o permanente, causado por la destrucción de las vainas de mielina en el centro de la protuberancia (desmielinización pontina) (3,4).

En 10 % de los casos la MCP compromete otras áreas del encéfalo además de la protuberancia (5, 6). Cuando las afectan zonas extrapontinas se la denomina síndrome de desmielinización osmótica, el cual es generalmente de rápida progresión y mortal. Este daño fuera de la protuberancia fue denominado mielinolisis extrapontina (MEP) (3,7,8).

Esta enfermedad puede producir la muerte del paciente o secuelas neurológicas permanentes, que lo lleven a la pérdida de la vida de relación, síndrome conocido como "locked-in". Formas menos graves pueden producir disartria, dependencia física, retardo intelectual o dificultades en la vida de relación y laboral.

Nos centraremos en los mecanismos etiológicos y fisiopatológicos de la MCP y la MEP en la cirugía de trasplante hepático, pues es una cirugía que reúne muchos factores de riesgo para el desarrollo de las mismas.

Recibido: Julio 2013

Aceptado: Octubre 2013

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE-PUBMED con las palabras “central pontine mielinolysis” limitada a los idiomas inglés y español que dio como resultado 651 artículos. Se incluyen a dicha búsqueda, las palabras: “liver” (95 artículos), “alcohol” (49 artículos), “pathophysiology” (101 artículos) y “liver transplantation” (66 artículos). De ellos se seleccionaron 45 aquellos trabajos relevantes de los cuales se desprenden las causas, mecanismos y tratamiento de la enfermedad, especialmente en pacientes cirróticos y operados de trasplante hepático. Se revisaron en detalle para extraer la información actualizada a fin de redactar esta revisión. Se organizó la bibliografía seleccionada en el programa “End-NOTE” con el que se confeccionó la lista de referencias.

FISIOPATOLOGÍA Y ALTERACIONES CELULARES

HIPONATREMIA Y ELEVACIÓN DE LA OSMOLARIDAD

La causa más frecuente de la MCP es la rápida e inadecuada corrección de la hiponatremia (9,10).

Sin embargo, la causa en sí no es la corrección de la natremia, sino la brusca elevación del sodio sérico que conlleva una elevación de la osmolaridad plasmática. El mecanismo de la MCP sería entonces una desmielinización osmótica (11). Se han comunicado casos de mielinolisis pontina con sodio normal, con ascenso lento de la natremia (12) o incluso en presencia de hipernatremia (4,7,13-18). La MCP puede darse en el contexto de enfermedades muy diferentes: enfermedades psiquiátricas como psicosis aguda o esquizofrenia (19,20), encefalopatía no alcohólica (21), diabetes (16), diálisis (14,22) o falla hepática aguda (23).

El efecto inhibitorio del alcohol sobre la hormona antidiurética (ADH) podría causar hiponatremia crónica en los alcohólicos, lo que junto a la desnutrición y la falla hepática hacen de estos pacientes una población de riesgo (20).

Muchos estudios han examinado la causa de mielinolisis central pontina tras el trasplante hepático; el mayor de ellos fue el de Lee y colaboradores que mostró que es más probable que la MCP se desarrolle en pacientes con disfunción preoperatoria y alteraciones electrolítica

severas (24,25). Si bien se demostró que no todos los pacientes con hiponatremia desarrollan MCP, los pacientes transplantados que desarrollaron una MCP tienen cambios de los niveles de sodio sérico mayores a los que no presentan la enfermedad. Durante las 48 horas postrasplante el cambio del sodio fue de $19,5 \pm 6,54$ mmol/L y se acompañó de un aumento de la osmolaridad sérica, sugiriendo que ambos factores pueden contribuir al desarrollo de la MCP (24). Estos hallazgos sugieren la necesidad de seguir directrices sobre la corrección de la natremia durante la cirugía y las primeras horas del postoperatorio.

TOXICIDAD POR INMUNOSUPRESORES

Otra causa de MCP es el uso de algunos inmunosupresores. Múltiples estudios avalan la neurotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina, ciclosporina y tacrolimus, que son los dos inmunodepresores fundamentales para evitar el rechazo en los pacientes sometidos a trasplante hepático (26-29). Los pacientes transplantados se encuentran bajo protocolos de inmunosupresión que incluyen varios fármacos, con el objetivo de disminuir los efectos secundarios de los diversos agentes, manteniendo una buena supervivencia del paciente y del injerto. Usualmente se usa un triple régimen de fármacos:

1. Fármacos que bloquean las citokinas (IL2) por parte de las células T e inhibiendo la proliferación de los mismos que incluyen la ciclosporina A, tacrolimus (FK506) y la rapamicina (sirolimus).
2. Fármacos que bloquean la síntesis de ADN bloqueando la proliferación de linfocitos; incluyen la azatioprina, micofenolato mofetil, mizobirin y brequinar.
3. Corticoesteroides que bloquean la producción de citoquinas inflamatorias, lisis de los linfocitos T y alteran la migración de los linfocitos (26,29).

La ciclosporina y tacrolimus son fármacos con rango terapéutico ajustado, por lo que es recomendable monitorizar los niveles, ya que puede haber dilución (en situación de reposición de fluidoterapia importante o si se realiza by-pass cardiopulmonar) o aumento de su concentración y toxicidad en caso de deshidratación o hipovolemia.

De todos los inmunosupresores utilizados en trasplante, la ciclosporina es el que más frecuentemente causa MPC y MEP (26, 27,30) seguido por el tacrolimus.

El tacrolimus tiene un estrecho margen terapéutico (10-15 mcg/ml), pudiendo causar neuro-toxicidad que reverte al disminuir la dosis. La mielinólisis cortical y pontina se han visto en pacientes con dosis normales del fármaco por lo que puede ser una reacción idiosincrática más que un efecto tóxico (29).

MECANISMOS DE DISFUNCIÓN CELULAR

Se plantea que la deficiencia en el suministro de energía glial-neuronal y el estrés osmótico neuronal-glial son factores determinantes en el proceso de muerte celular (31). Los síndromes osmóticas desmielinizantes se caracterizan por la disolución de las vainas de mielina, sin lesión de los axones (32). Llamativamente la inflamación está ausente y la muerte celular sobreviene por apoptosis.

Existen en el organismo moléculas activas llamadas osmolitos que normalmente protegen al cerebro de los cambios bruscos de la osmolaridad sérica. Un osmolito es capaz de atraer agua, colaborando así a disminuir el edema o la deshidratación celular. Un osmolito llamado myoinositol es deficiente en la enfermedad hepática, por lo que las células cerebrales quedan más expuestas al riesgo de desarrollar MPC (6).

Además, los pacientes con insuficiencia hepática tienen un balance negativo de nitrógeno, disminuyendo así la cantidad de aminoácidos disponibles para formar osmolitos orgánicos esenciales, tales como la taurina.

Las células gliales juegan un papel importante en el control de la osmolaridad extracelular de las neuronas, utilizando la glucosa como sustrato metabólico. Las células gliales utilizan glucosa para activar las bombas NA-K ATPasa en respuesta a la hiponatremia. En pacientes con insuficiencia hepática, las células gliales no tienen adecuado suministro de glucosa ni reservas de glucógeno por lo que no tienen sustrato para funcionar; por lo tanto pequeñas alteraciones electrolíticas producen agotamiento de la energía necesaria para la bomba y sobreviene la muerte celular (2,7).

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS Y MCP EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Muchos pacientes con enfermedad crónica avanzada y cirrosis presentan encefalopatía hepática crónica o episodios repetidos de encefalopatía aguda. En los casos avanzados puede existir incluso cierto grado de edema cerebral. Estos factores, al igual que el alcoholismo, el tratamiento inmunosupresor y la desnutrición pueden predisponer a las complicaciones neurológicas en el postoperatorio del trasplante.

Las complicaciones neurológicas son frecuentes luego del trasplante hepático e incluyen: encefalopatía, trastornos cerebro vasculares, infecciones, neuro-toxicidad inducida por inmunosupresores y lesiones de nervios periféricos (33,34).

Tras el trasplante hepático, la morbilidad del sistema nervioso central (SNC) y la mortalidad son de 47% y 19% respectivamente. La MCP tiene una incidencia global de 1,2 al 10% (34) y constituye un 17,2% de las complicaciones neurológicas en el trasplante de hígado (13). Es la complicación más grave del SNC en este tipo de cirugía. Si bien puede ser reversible (35), muchos pacientes persisten con síntomas devastadores para su calidad de vida, que determinan la muerte por la enfermedad en sí o por complicaciones derivadas de la misma (24). La tasa de mortalidad es el 50% en las primeras dos semanas y del 90% en los siguientes seis meses (34).

Lo más frecuente es la aparición de la enfermedad en la etapa post-quirúrgica inmediata del trasplante hepático: entre el segundo y onceavo día del trasplante (promedio de 7 días) (2,7,36).

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de la MCP en los cirróticos transplantados (10,25) es la hiponatremia preoperatoria. Estos pacientes deben ser sometidos periódicamente a examen neurológico y exámenes de imagen (37) y el tratamiento de la cirrosis debe estar dirigido a corregir la sobrecarga hídrica y la ascitis evitando la alteración del sodio. El mecanismo de la hiponatremia en los cirróticos es la retención de agua libre por la hipoperfusión renal y por la presencia de síndrome hepatorenal. Los cirróticos presentan hiponatremia dilucional con capital sódico aumentado.

La necesidad de uso de diuréticos como furosemide de forma crónica puede favorecer la hiponatremia por pérdida de sodio.

Los valores preoperatorios de sodio pueden llegar a valores tan bajos como 110 mEq/L lo que resulta en una gran dificultad para el manejo de los líquidos en el intraoperatorio. Se recomienda no trasplantar pacientes con menos de 120-125 mEq/L de natremia.

Durante la cirugía, la reposición intraoperatoria para compensar las pérdidas hemáticas masivas (más de una volemia en minutos) se realiza con soluciones que tienen un contenido normal de sodio (135-140 mEq/L). Cuando es necesario una reposición rápida de más de una volemia y el valor de sodio plasmático es menor a 125 mEq/L es difícil evitar el ascenso rápido del natremia (31).

La función del injerto, los trastornos hidroelectrolíticos durante la cirugía, las alteraciones hemodinámicas y los fármacos inmunodepresores pueden influir en la función cerebral durante el período postoperatorio inmediato. (24,26,34,35).

De prestarse especial atención a los pacientes alcohólicos crónicos, con síndrome hepatorrenal y desnutridos pues son factores que se asocian con más frecuencia a la MCP (7,27). El abuso de alcohol y el trasplante hepático son fuertes factores de riesgo independientes (20). Otros factores de riesgo como la insuficiencia renal crónica, la hemodiálisis, la insuficiencia suprarrenal, la duración de la cirugía, los altos niveles de ciclosporina, la sepsis y diferentes tipos de neoplasias pueden desarrollar MCP aun en ausencia de fluctuaciones en los niveles séricos de sodio (14, 35, 38).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La MCP se expresa por un síndrome motor agudo deficitario, que daña el largo haz cortico-espinal a nivel Protuberancial, generando paresia o plejia de las extremidades y eventualmente compromiso de conciencia y parálisis pseudobulbar (8, 39). Las lesiones de la Protuberancia pueden acompañarse de lesiones pontinas en un 30%, además de las clásicas lesiones del mesencéfalo y tubérculos mamílares (2,4,15)

Las manifestaciones clínicas oscilan desde asintomáticas a comatosas. En el caso de los pacientes cirróticos, pueden pasar inadvertidas por la enfermedad de base o el estado del paciente (23,40). Normalmente se observa un síndrome corticospinal y corticobulbar rápidamente progresivo, que suele producirse durante una enfermedad aguda que conlleva un trastorno electrolítico asociado. Se cree que la intensidad de los síntomas varía con el tamaño de la lesión.

Los pacientes suelen presentar tetraparesia progresiva subaguda acompañada de parálisis seudobulbar con disartria e imposibilidad de protruir la lengua, junto con parálisis parcial o completa de los movimientos oculares horizontales. Dado que las vías sensitivas y la conciencia pueden permanecer indemnes, estos enfermos pueden desarrollar un síndrome de desafferentación ("locked-in syndrome") dado por una cuadriplejia, una incapacidad para el cumplimiento de órdenes, Babinsky bilateral y la capacidad para seguir al examinador con la mirada (35,39).

Los reflejos osteotendinosos pueden estar aumentados, disminuidos o normales, y puede observarse un signo de Babinski bilateral. En caso de que la enfermedad progrese pueden aparecer alteraciones pupilares, posturas anormales (descerebración), parálisis respiratoria y alteraciones de la conciencia (estupor y coma) (41). En la mayoría de los casos, la evolución es mortal en el plazo de 2 o 3 semanas, aunque algunas veces se ha observado una remisión del cuadro clínico. Los casos en los que la disartria es el síntoma predominante se asocian con mejor pronóstico y pueden ser reversibles (30).

Los síntomas clínicos son manifestaciones neurológicas del daño en las diferentes vías anatómicas lo que nos ayuda a tener una localización topográfica de las lesiones cuando se sospecha esta entidad clínica. Por ejemplo, la cuadriparesia espástica y la parálisis pseudobulbar reflejan daño a las vías corticoespinal y corticobulbar y ocurren en más del 90% de los pacientes. La mielinólisis extrapontina puede causar ataxia y movimientos extrapiramidales como el parkinsonismo y la distonía, por lesión de los ganglios basales (putamen y núcleo caudado) (8,42).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de certeza de esta entidad es anatómopatológico. No obstante, la introducción en la práctica clínica de la Tomografía Computada (TC) de alta resolución y, en especial, la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ha facilitado el diagnóstico (41,43).

En la RMN, el diagnóstico se establece demostrando los cambios desmielinizantes característicos en la base del puente y a veces, otras áreas cerebrales, como cuerpo estriado, tálamo, cerebelo y sustancia blanca cerebral (5,41,44). Las imágenes localizadas en el puente, tienen un aspecto triangular, como “tridente”, o como “alas de murciélago”, son hiperintensas y no captan contraste. La RMN de cerebro tiene mayor sensibilidad y especificidad para confirmar el diagnóstico que la TAC, pero puede no identificar las lesiones en los primeros días.

Las lesiones de desmielinización aguda en la RMN son simétricas difusas, bilaterales e hipointensas. En la fase subaguda son hiperintensas por la presencia de microhemorragias provocadas por daño endotelial (5). Las lesiones pueden aparecer días o semanas después del inicio de los síntomas y se resuelven completamente en un período de meses.

La TC de cráneo puede evidenciar alteraciones como lesiones de baja densidad en regiones pontinas y extrapontinas o puede ser normal, lo cual puede subestimar la verdadera extensión de la enfermedad.

Los estudios electrofisiológicos ayudan al diagnóstico. Es frecuente la prolongación de los potenciales evocados auditivos y el retardo en la conducción central hacia el músculo tibial anterior (41).

El examen del LCR suele ser normal, o mostrar una ligera hiperproteinorraquia.

TRATAMIENTO

El mejor tratamiento consiste en la prevención de la desmielinización osmótica. El tratamiento específico del síndrome de desmielinización osmótica capaz de interrumpir o revertir el progreso de la patología no existe. La MCP sigue siendo una complicación difícil de tratar. La re-corrección lenta de los niveles descendidos de sodio podría ayudar a evitar la progresión de la enfermedad (12).

Como la MCP se asocia a la rápida corrección, más de 18 mmol/L en las primeras 48 horas, se recomienda que la corrección de la hiponatremia no supere los 12 mEq/L en las primeras 24 horas. Un enfoque adecuado sería la administración de 0,5 a 1,0 mEq/L/hora, sin exceder los niveles de sodio más de 130 mEq/L en las primeras 48 horas.

Los tratamientos planteados con glucocorticoides, hormona liberadora de tirotropina y plasmaféresis pueden ser útiles pero se necesitan más estudios para poder recomendar su uso en la clínica (45).

Otra opción terapéutica consiste en la administración intravenosa de inmunoglobulinas. Existe más de un caso donde los pacientes presentaron una MCP y tuvieron una recuperación espectacular a partir de su administración (45).

PRONÓSTICO

El curso de la enfermedad es rápido y muchas veces conduce a complicaciones sistémicas que pueden llevar a la muerte en días o semanas. Sin embargo, es potencialmente reversible y algunos pacientes han logrado sobrevivir a la fase aguda.

La MCP tiene una alta tasa de secuelas neurológicas que pueden ser desde leves hasta muy severas (31, 35). En muchas ocasiones dichas secuelas revierten en forma parcial y ocasionalmente en forma completa. La reversión suele producirse en plazos relativamente largos que van entre 6 meses a 1 o 2 años.

El pronóstico a largo plazo del paciente se ve comprometido por las secuelas neurológicas. La evolución es impredecible existiendo casos sin recuperación, y otros con resolución espontánea completa o que remiten con la intervención terapéutica.

A pesar de que el paciente puede sobrevivir a corto y mediano plazo, la muerte puede ser causada a largo plazo por complicaciones derivadas de esas secuelas, por ejemplo aspiración de contenido gástrico a vía aérea con neumopatías severas, alteraciones de la alimentación, infecciones por lesiones cutáneas por inmovilización.

CONCLUSIÓN

La MPC es una grave enfermedad caracterizada por daño neurológico causado por la destrucción de las vainas de mielina en el centro de la Protuberancia. La cirugía de trasplante hepático reúne varias condiciones de riesgo para desarrollar la enfermedad. La adecuada selección de los candidatos a trasplante (evitando trasplantar pacientes en hiponatremia severa), el estricto control pre trasplante para evitar la hiponatremia y evitar el uso de bicarbonato de sodio durante la cirugía de trasplante, son prácticas recomendables para disminuir la incidencia de MCP. La identificación de factores de riesgo, un manejo adecuado del medio interno, el control hemodinámico y el uso adecuado de los fármacos inmunosupresores en el postoperatorio inmediato de la cirugía, también son pilares para disminuir esta complicación. El abordaje pre, intra y postoperatorio de estos pacientes deben ser multidisciplinario.

SUMMARY

Center pontine myelinolysis (CPM) or central pontine myelinolysis (CPM) is a rare neurological disorder that might lead to severe and permanent neurological sequelae or even death. It produces a demyelination of the protuberance and, in a 10% of the patients, it affects extra pontine areas, it is known as osmotic demyelination síndrome or extra pontine demyelination (DEP). Cirrhosis patients and those undergoing liver transplants have a high risk of developing CPM and DEP. Its most frequent cause is a quick and inadequate correction of hyponatremia, but it can also be produced by normal basal serum sodium or even an increased level. During the postoperative period in large surgeries (such as a liver transplant), the loss of blood might require the administration of many litres of solutions with a normal osmolarity. If the patient has a preoperative hyponatremia, a sudden increase of plasma sodium is generated and this may cause CPM. Nevertheless, there are other factors independent from plasma sodium that might cause this disorder and they shall also be discussed in this review.

Key Words: MYELINOLYSIS CENTRAL PONTINE
HYPONATREMIA
ANESTHESIA
INTENSIVE CARE

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *Arch Neurol Psychiatr* 1959; 81(2):154-72.
- (2) Cartier RL, Armijo MJ, Quiroz ZG, Matamala CJ. Mielinolisis central pontina en trasplante hepático. *Rev Méd Chile* 2010; 138(10):1264-71.
- (3) Love S. Demyelinating diseases. *J Clin Pathol* 2006; 59(11):1151-9.
- (4) Musana AK, Yale SH. Central pontine myelinolysis: case series and review. *WMJ* 2005; 104(6):56-60.
- (5) Tatewaki Y, Kato K, Tanabe Y, Takahashi S. MRI findings of corticosubcortical lesions in osmotic myelinolysis: report of two cases. *Br J Radiol* 2012; 85(1012):e87-90.
- (6) Lampl C, Yazdi K. Central pontine myelinolysis. *Eur Neurol* 2002; 47(1):3-10.
- (7) Morais BS, Carneiro FS, Araujo RdM, Araujo GF, Oliveira RB. Central pontine myelinolysis after liver transplantation: is sodium the only villain? Case report. *Rev Bras Anestesiol* 2009; 59(3):344-9.
- (8) Imam YZ, Saqqur M, Alhail H, Deleu D. Extrapontine myelinolysis-induced parkinsonism in a patient with adrenal crisis. Case reports in neurological medicine 2012; 2012:327058:3 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/327058> [Consulta 25/01/2013]
- (9) Abbasoglu O, Goldstein RM, Vodapally MS, Jennings LW, Levy MF, Husberg BS, et al. Liver transplantation in hyponatremic patients with emphasis on central pontine myelinolysis. *Clin Transplant* 1998; 12(3):263-9.
- (10) Yun BC, Kim WR, Benson JT, Biggins SW, Therneau TM, Kremers WK, et al. Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. *Hepatology*. 2009; 49(5):1610-5.
- (11) Sterns RH, Silver S, Kleinschmidt-DeMasters BK, Rojiani AM. Current perspectives in the management of hyponatremia: prevention of CPM. Expert review of neurotherapeutics 2007; 7(12):1791-7.

- (12) Yamada H, Takano K, Ayuzawa N, Seki G, Fujita T. Relowering of serum na for osmotic demyelinating syndrome. Case reports in neurological medicine 2012;704639 Disponible en: <http://pubmedcentralcanada.ca/pmcc/articles/PMC3420698/> [Consulta 01/09/2012].
- (13) Al-Sarraf AJ, Haque M, Pudek M, Yoshida EM. Central pontine myelinolysis after orthotopic liver transplant-a rare complication. *Exp Clin Transplant* 2010; 8(4):321-4.
- (14) Rizzo MA, Frediani F, Granata A, Ravasi B, Cusi D, Gallieni M. Neurological complications of hemodialysis: state of the art. *J Nephrol* 2012; 25(2):170-82.
- (15) Mzabi A, Ben Fredj Ismail F, Hasni I, Mrad B, Karmani M, Laouani Kechrid C. Central pontine myelinolysis. *La Tunisie Med* 2012; 90(11):832-3.
- (16) Hegazi MO, Mashankar A. Central pontine myelinolysis in the hyperosmolar hyperglycaemic state. *Med Princ Pract* 2013; 22(1):96-9.
- (17) Levin J, Hogen T, Patzig M, Pfister HW, Peters N. Pontine and extrapontine myelinolysis associated with hypernatraemia. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114(9):1290-1.
- (18) Rego I, Vieira D, Correia F, Pereira JR. Multiple brain lesions in a young man with hypernatraemia. *BMJ case reports* 2012; 10.1136/bcr.11.2011.5198. Disponible en: <http://casereports.bmj.com/content/2012/bcr.11.2011.5198.full.pdf+html> [Consulta 19/05/2012].
- (19) Gupta R, Balhara YP, Sagar R. Acute psychosis with a favorable outcome as a complication of central pontine/extrapontine myelinolysis in a middle aged man. *J Midlife Health* 2012; 3(2):103-5.
- (20) Schneider P, Nejtek VA, Hurd CL. A case of mistaken identity: alcohol withdrawal, schizophrenia, or central pontine myelinolysis? *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012; 8:49-54.
- (21) Kishimoto Y, Ikeda K, Murata K, Kawabe K, Hirayama T, Iwasaki Y. Rapid development of central pontine myelinolysis after recovery from Wernicke encephalopathy: a non-alcoholic case without hyponatremia. *Intern Med (Tokyo)* 2012; 51(12):1599-603.
- (22) Lenk MR, Kaspar M. Sodium-reduced continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) for the prevention of central pontine myelinolysis (CPM) in hyponatremic patients scheduled for orthotopic liver transplantation. *J Clin Anesth* 2012; 24(5):407-11.
- (23) Odier C, Nguyen DK, Panisset M. Central pontine and extrapontine myelinolysis: from epileptic and other manifestations to cognitive prognosis. *J Neurol* 2010; 257(7):1176-80.
- (24) Yu J, Zheng SS, Liang TB, Shen Y, Wang WL, Ke QH. Possible causes of central pontine myelinolysis after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2004; 10(17):2540-3.
- (25) Lee EM, Kang JK, Yun SC, Kim KH, Kim SJ, Hwang KS, et al. Risk factors for central pontine and extrapontine myelinolysis following orthotopic liver transplantation. *Eur Neurol* 2009; 62(6):362-8.
- (26) Fryer JP, Fortier MV, Metrakos P, Verran DJ, Asfar SK, Pelz DM, et al. Central pontine myelinolysis and cyclosporine neurotoxicity following liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61(4):658-61.
- (27) Kabeer MH, Filo RS, Milgrom ML, Pescovitz MD, Leapman SB, Lumeng L, et al. Central pontine myelinolysis following orthotopic liver transplant: association with cyclosporine toxicity. *Postgrad Med J* 1995; 71(834):239-41.
- (28) Vizzini G, Asaro M, Miraglia R, Gruttaduria S, Fili D, D'Antoni A, et al. Changing picture of central nervous system complications in liver transplant recipients. *Liver transpl* 2011; 17(11):1279-85.
- (29) Fukazawa K, Nishida S, Aguina L, Pretto E, Jr. Central pontine myelinolysis (CPM) associated with tacrolimus (FK506) after liver transplantation. *Ann Transplant* 2011; 16(3):139-42.
- (30) Rodriguez J, Benito-Leon J, Molina JA, Ramos A, Bermejo F. Mielinolisis central pontina asociada a ciclosporina en el trasplante hepatico. *Neurologia* 1998; 13(9):437-40.
- (31) Mata Tapia I, Galan Cabezas A, Lluch Fernandez M. Mielinolisis central pontina en el contexto de un trasplante hepatico reducido. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2010; 57(9):606-7.

- (32) Norenberg MD. A hypothesis of osmotic endothelial injury. A pathogenetic mechanism in central pontine myelinolysis. *Arch Neurol* 1983; 40(2):66-9.
- (33) Starzl TE, Schneck SA, Mazzoni G, Aldrete JA, Porter KA, Schroter GP, et al. Acute neurological complications after liver transplantation with particular reference to intraoperative cerebral air embolus. *Ann Surg* 1978; 187(3):236-40.
- (34) Yilmaz M, Cengiz M, Sanli S, Yegin A, Mesci A, Dinckan A, et al. Neurological complications after liver transplantation. *J Int Med Res* 2011; 39(4):1483-9.
- (35) El Moghazy W, Gala-Lopez B, Wong W, Kneteman N. Recovery of locked-in syndrome following liver transplantation with calcineurin inhibitor cessation and supportive treatment. *Am J Case Rep* 2013; 14:16-9.
- (36) Mellado P, Peredo P, Valenzuela R, Arrese M, Perez RM, Dominguez P, et al. Complicaciones neurologicas en pacientes adultos sometidos a trasplante hepatico ortotopico: experiencia de un centro universitario. *Rev Méd Chile* 2008; 136(10):1255-63.
- (37) Buis CI, Wijdicks EF. Serial magnetic resonance imaging of central pontine myelinolysis. *Liver Transpl* 2002; 8(7):643-5.
- (38) Jiang Y, Wei JJ, Wang RZ, Ren ZY. [Osmotic demyelination syndrome in patients with hyponatremia caused by neurologic disorders]. *Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao=Acta Academiae Medicinae Sinicae* 2011; 33(6):696-700.
- (39) Brito AR, Vasconcelos MM, Cruz Junior LC, Oliveira ME, Azevedo AR, Rocha LG, et al. Central pontine and extrapontine myelinolysis: report of a case with a tragic outcome. *J Pediatr* 2006; 82(2):157-60.
- (40) Sutamnartpong P, Muengtaweepongsa S, Kulkanttrakorn K. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis in hyperemesis gravidarum. *J Neurosci Rural Pract* 2013; 4(1):39-41.
- (41) Min Y, Park SH, Hwang SB. Corticospinal tract and pontocerebellar fiber of central pontine myelinolysis. *Ann Rehabil Med* 2012; 36(6):887-92.
- (42) de Souza A, Desai PK. More often striatal myelinolysis than pontine? A consecutive series of patients with osmotic demyelination syndrome. *Neurol Res* 2012; 34(3):262-7.
- (43) Armand JP, Dousset V, Winnock S, Viaud B, Berge J, Caille JM. [Diagnosis of extrapontine myelinolysis preceding central pontine myelinolysis]. *J Radiol* 1995; 76(8):521-3.
- (44) Hitoshi S, Terao Y, Mizuno T, Takeda K, Sakuta M. [A case of portal-systemic encephalopathy presenting characteristic MR images in globus pallidus, hypothalamus, corpus callosum, pontine base, and middle cerebellar peduncle]. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology* 1992; 32(2):217-9.
- (45) Saner FH, Koeppen S, Meyer M, Kohnle M, Herget-Rosenthal S, Sotiropoulos GC, et al. Treatment of central pontine myelinolysis with plasmapheresis and immunoglobulins in liver transplant patient. *Transplant Int* 2008; 21(4):390-1.