

# Mielinolisis central pontina con síndrome de atrapamiento asociada a hipovitaminosis

Guillermo Enríquez-Coronel<sup>1</sup>, Elsa Sofía Cabrera-Espinosa<sup>2</sup>

## RESUMEN

La mielinolisis central pontina (MCP) es una enfermedad desmielinizante no inflamatoria caracterizada por destrucción de las vainas de mielina a nivel del puente de Varolio. Los factores predisponentes son alcoholismo crónico, estados de desnutrición y corrección rápida de una disnatremia. Reporte de caso: femenino de 54 años de edad quien presentó cuadriparecia y afasia súbitas, inicialmente manejada como evento vascular cerebral. Después presenta *nistagmus* vertical. Se realiza resonancia magnética de cráneo simple, la cual mostró datos compatibles con mielinolisis central pontina. La citometría hemática con anemia megaloblástica. Recibió tratamiento de soporte y rehabilitación física, sin mejoría del cuadro clínico. Conclusiones: este caso relaciona la MCP con hipovitaminosis, asociación poco frecuente en el desarrollo de una MCP. No se corroboraron niveles séricos de complejo B, lo cual nos hubiese permitido definir un diagnóstico más preciso. Hasta este momento, no existe un tratamiento efectivo para la MCP.

**Palabras clave:** mielinolisis central potina, desmielinización, síndrome de atrapamiento, hipovitaminosis.

## Central pontine myelinolysis with entrapment syndrome associated with hypovitaminosis

## ABSTRACT

Central pontine myelinolysis (CPM) is a non-inflammatory demyelinating disease characterized by destruction of the myelin sheaths level of the pons. The predisposing factors are chronic alcoholism, malnutrition states and rapid correction of disnatremia. Case report: female 54-year-old man who presented sudden quadriplegia and aphasia, initially managed as stroke. Subsequently she presented vertical nystagmus. MRI showed compatible data with central pontine myelinolysis. Hematic cytometry showed megaloblastic anemia. She received supportive therapy and physical rehabilitation, without clinical improvement. Conclusions: this case relates the CPM with hypovitaminosis, rare association in the development of a CPM. No serum levels of B-complex vitamins was done, that would have allowed us to define a more accurate diagnosis. So far, there is no effective treatment for CPM.

**Key words:** central pontine myelinolysis, demyelination, locked-in syndrome, hypovitaminosis.

**L**a mielinolisis central pontina (MCP) es una enfermedad desmielinizante no inflamatoria del puente de Varolio. Cuando coexiste con mielinolisis central extrapontina, es decir, lesiones desmielinizantes a nivel de ganglios basales, se denomina síndrome de desmielinización osmótica.

Es una enfermedad infrecuente con incidencia entre los 30 a 50 años de edad; sin predominio de género. La cual puede presentarse en niños, asociándose a diversos factores: pacientes alcohólicos crónicos y/o

Recibido: XXXXX Aceptado: XXXXX

<sup>1</sup>Servicio de Neurología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Div. "Manuel Ávila Camacho", IMSS Puebla. Correspondencia: Guillermo Enríquez-Coronel. Servicio de Neurología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Div. "Manuel Ávila Camacho", IMSS Puebla. 2 Norte No. 2404 Col. Centro. C.P. 72000 Puebla. E-mail: esce180989@hotmail.com

desnutridos, corrección rápida de una disnatremia, fármacos, procedimientos quirúrgicos, polidipsia psicógena y anorexia nerviosa.

Clínicamente se presenta como una parálisis pseudobulbar con cuadriparesia flácida, espasticidad y en casos severos con un síndrome de atrapamiento. Si existe lesiones extrapontinas, el paciente puede cursar con ataxia y movimientos anormales. El diagnóstico es clínico, se corrobora mediante resonancia magnética, la cual muestra una señal hipointensa simétrica y bilateral en T1 a nivel de puente. Hasta el momento no existe un tratamiento eficaz para revertir esta patología.

*Presentación del caso:* femenino de 54 años de edad la cual fue admitida por presentar un cuadro de tres días de evolución, caracterizado por afasia, cuadriparesia y polipnea. Una semana previa había sufrido traumatismo craneoencefálico secundario a caída de su propia altura. *Exploración física:* la paciente se hallaba en estupor, con pupilas midriáticas (6 mm) y nistagmus vertical, además de cuadriparesia, reflejos osteotendinosos aumentados y respuesta plantar extensora bilateral. En el resto de la exploración, se documentaron estertores basales de predominio derecho. Los exámenes de laboratorio indicaron anemia megaloblástica, leucocitosis y neutrofilia. La TAC de cráneo y punción lumbar fueron normales. A los cinco días de su ingreso se realizó RM de encéfalo la cual reportó cambios de señal y morfología a nivel de puente compatibles con mielinolisis central pontina. Durante su estancia hospitalaria, la paciente recibió tratamiento antihipertensivo, antidepresivo y antibioticoterapia por neumonía basal derecha. Se le realizó traqueostomía y gastrostomía, además de recibir rehabilitación física, siendo egresada a las cuatro semanas de su ingreso. En la actualidad la paciente cursa con síndrome de atrapamiento.

## DISCUSIÓN

La mielinolisis central pontina (MCP) es una enfermedad desmielinizante no inflamatoria, caracterizada por destrucción de las vainas de mielina a nivel del puente de Varolio. Fue descrita por primera vez en 1959; por Raymond Adams y Maurice Victor, tras realizar la autopsia de cuatro pacientes quienes desarrollaron un cuadro de mutismo, disfagia y cuadriplejia cuyos factores de riesgo eran alcoholismo y malnutrición. La autopsia reveló una lesión desmielinizante no inflamatoria a nivel del puente, simétrica, central, con destrucción de oligodendrocitos y preservación de las neuronas y axones, junto con infiltración de macrófagos y una activación astrocítica. En contraste con la esclerosis múltiple, al estar el componente inflamatorio ausente,

acuñaron el término mielinolisis, sospechando una etiología metabólica y/o nutricional<sup>1</sup>. En 1976, Tomlinson, et al, establecen que la causa de la mielinolisis pontina es la hiponatremia<sup>2</sup>, Laureno y Karp confirman esta hipótesis, haciendo énfasis en la corrección rápida de la misma<sup>3,4</sup>. En 1979, lesiones histológicas similares en tálamo, putamen, globo pálido, ganglio geniculado lateral y sustancia blanca del cerebelo son identificadas y denominadas como mielinolisis extrapontina<sup>5</sup>. En la actualidad cuando coexisten ambas entidades clínicas, se denominan síndrome de desmielinización osmótica (SDO)<sup>6</sup>.

La incidencia de la mielinolisis central pontina no se conoce con exactitud. Dos trabajos estudiaron 3,247 y 5,226 autopsias cerebrales respectivamente, reportando una incidencia de 0.5 y 1.1% respectivamente<sup>7,8</sup>. Snigh, et al, informaron una incidencia del 29% de MCP en autopsias de pacientes con trasplante hepático<sup>9</sup>. Lampl y Yazdi en una revisión hecha en 2002, reportaron presencia de alcoholismo crónico en 40% de los pacientes con MCP<sup>10</sup>.

La MCP tiene una incidencia elevada entre los 30 y 50 años de edad, sin predominio de género. Se han reportado casos de MCP en niños posoperados de craneofaringiomas o con hepatitis por citomegalovirus<sup>11</sup>. En adultos esta entidad clínica se presenta principalmente en sujetos alcohólicos, desnutridos y en casos de corrección rápida de una hiponatremia<sup>12</sup>. Sin embargo, el alcoholismo por sí sólo puede ser causa de MCP en ausencia de una hiponatremia<sup>13,14</sup>. Otros factores de riesgo mencionados son corrección rápida de una hiponatremia, pacientes posoperados de trasplante hepático o de la glándula pituitaria (en los primeros 30 días de la cirugía)<sup>15</sup>, cirrosis, quemaduras extensas, hipokalemia severa, estado hiperosmolar hiperglicémico, hipofosfatemia, deficiencia de folatos, abstinencia de alcohol, polidipsia psicógena, anorexia nerviosa, hemodiálisis, secreción inapropiada de hormona antidiurética, enfermedad renal crónica, toxicidad por digoxina, hiperemesis gravídica y uso prolongado de diuréticos<sup>16</sup>. El uso de medicamentos neuropsiquiátricos también se ha reportado como causa de MCP, debido a que algunos de ellos causan hiponatremia. Entre estos se mencionan carbamazepina, oxcarbazepina, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, litio, antidepresivos tricíclicos y algunos opioides<sup>17-19</sup>.

## Anatomía

La protuberancia se divide en sentido anteroposterior en dos partes: una porción basal anterior y la parte posterior que es el tegmento. La MCP es predominantemente una lesión de la base del puente. Adams, et al,

propusieron originalmente que la lesión comenzaba cerca del rafé medio diseminándose hacia la base del puente. La MCEP afecta tálamo, putamen, núcleos caudados, cápsula interna y cerebelo. Se han descrito lesiones a nivel de médula espinal torácica, cuerpos mamilares, fórnix, amígdala y núcleo subtalámico. Microscópicamente se aprecian células apoptóticas, pérdida de oligodendrocitos, microgliosis y astrogliosis, con preservación de axones e infiltración por macrófagos. El proceso inflamatorio es mínimo y se ha reportado infiltrado inflamatorio linfocítico<sup>20</sup>.

### Fisiopatología

El mecanismo propuesto inicialmente en la fisiopatología de la MCP comprende disrupción de la barrera hematoencefálica con el edema vasogénico resultante, compresión de los tractos nerviosos a nivel de puente y mielinólisis<sup>21</sup>.

En el caso de la hiponatremia aguda (valores de Na inferiores a 135 mmol/l), la desmielinización se relaciona con el daño a la barrera hematoencefálica y cambios en el volumen celular que se producen por variaciones en la osmolalidad del líquido extracelular. Las células de la glía, principalmente los astrocitos, juegan un papel importante en la regulación del agua cerebral y la homeostasis osmolito-orgánica<sup>22</sup>, ya que éstos se edematizan de manera selectiva al estar sometidos a estrés hipotónico, mientras que las neuronas no lo hacen. Este mecanismo se lleva a cabo gracias a las acuaporinas (AQP) 1 y 4 presentes en ellos. La AQP 4 juega un papel importante en el desarrollo del edema cerebral en respuesta a la hiponatremia<sup>23</sup>. Bodgan, et al reportaron recién cuatro de seis casos de pacientes con MCP en quienes se documentó pérdida de acuaporinas de los astrocitos<sup>24</sup>. Asimismo, se ha evidenciado también el papel central de los astrocitos en el desarrollo y mantenimiento de la mielina<sup>25</sup>. La adaptación cerebral al edema ocurre en un periodo de 24 a 48 hs, en este sentido las células de la glía expulsan solutos y agua para restaurar el volumen celular. Igualmente hay pérdida de osmolitos orgánicos (mioinositol, taurina, glutamina, glutamato, creatina, fosfocreatina, glicerofos-forilcolina) los cuales son esenciales para mantener el funcionamiento y estructura de las células cerebrales<sup>26</sup>. Una vez que el cerebro está adaptado al estado hiponatémico, el problema surge cuando la hiponatremia es corregida con rapidez, ya que al aumentar la osmolaridad extracelular las células cerebrales incrementa la producción de osmolitos orgánicos y el contenido de iones intracelulares en un intento de regular el volumen celular, lo cual conlleva a una depleción de ATP de las células gliales<sup>26</sup>. Aunado a esto, la hiponatremia altera

la barrera hematoencefálica permitiendo la entrada de linfocitos, citosinas y componentes del complemento los cuales lesionan a los oligodendrocitos<sup>27</sup>. Hay evidencia que sugiere que las células cerebrales de pacientes alcohólicos y malnutridos son en particular vulnerables a la deprivación de energía en este sentido, lo que las torna incapaces de responder a los cambios de la osmolaridad extracelular y de regular su volumen celular<sup>28</sup>. Además de las implicaciones fisiológicas que conlleva la hipo-osmolaridad a nivel cerebral, ésta aumenta la excitabilidad neuronal y la actividad convulsiva, con disminución de la transmisión sináptica y la motricidad fina<sup>29</sup>.

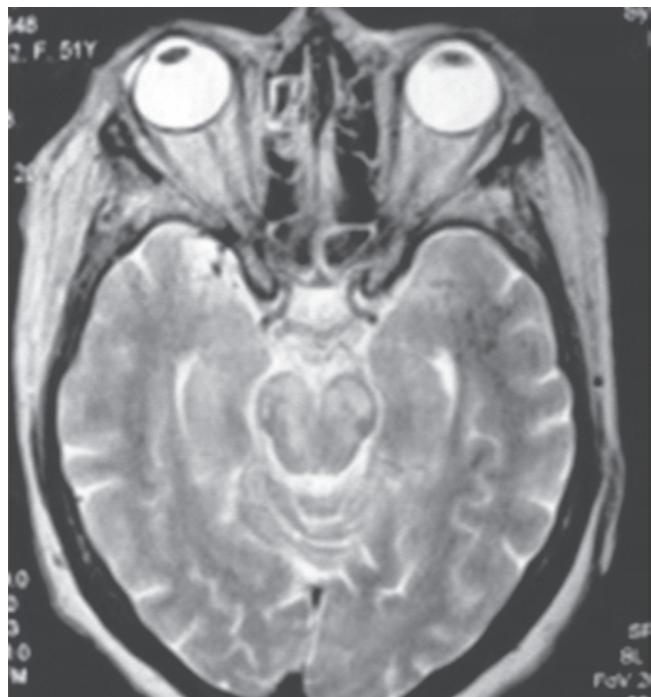
Recién se ha estudiado a la proteína S100B, la cual es de unión a calcio liberada por los astrocitos durante el estrés metabólico, determinando incluso los niveles de ésta en el líquido espinal como posible marcador de daño al SNC<sup>30</sup>. La proteína S100B actúa de manera autócrina y parácrina sobre los astrocitos para estimular la producción de citocinas inflamatorias que incluyen la IL-1, TNF y proteína quimiotáctica de macrófagos. Estas citocinas provocan la muerte de los oligodendrocitos y mieli-nolisis<sup>31</sup>.

### Cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento

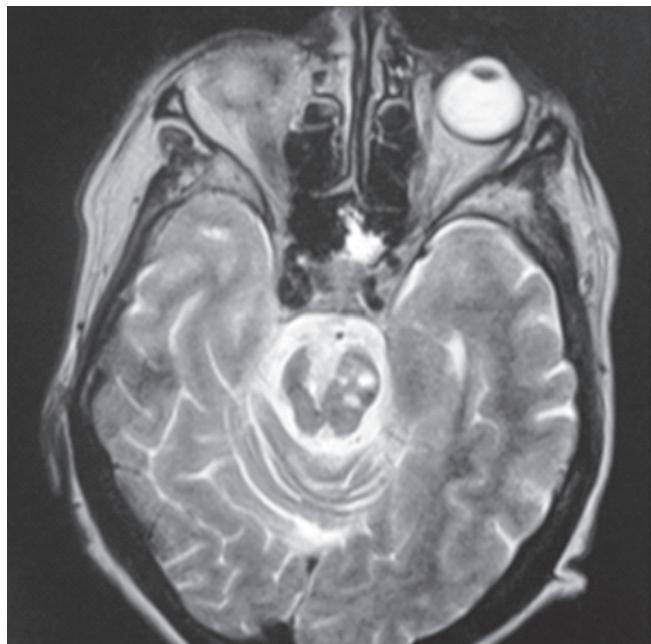
El cuadro clínico es variable dependiendo de la extensión de la lesión. En algunos casos de MCP, el paciente puede cursar asintomático o presentar paresias (paraparesia o cuadriparesia flácida), disartria y disfagia, estando estos dos últimos relacionados al deterioro de tractos corticobulbares, mientras que la cuadriparesia se explica por lesión de las fibras corticoespinales<sup>12</sup>. La afectación extrapontina ocurre a nivel de cerebelo, tálamo, putamen y núcleos caudados, caracterizando a la MCEP movimientos anormales tales como ataxia cerebelosa, distonías, mioclonías y parkinsonismo. A nivel de extremidades existen hiperreflexia y respuesta plantar extensora bilateral. La forma más severa de presentación es aquella en la cual el paciente presenta parálisis pseudobulbar y un síndrome de atrapamiento (Locked-in síndrome) que consiste en parálisis de los pares craneales y de las cuatro extremidades, conservando el parpadeo, movimientos oculares verticales, respiración y vigilia.

El estándar de oro para el diagnóstico por imagenología es la resonancia magnética, en donde se puede apreciar una lesión hipointensa, central y simétrica a nivel de puente en fase T1, e hiperintensa en fase T2 y FLAIR.

El diagnóstico de MCP es obligado en paciente alcohólico y malnutrido que desarrolla un síndrome



**Figura 1.** RM Cráneo realizada a los cinco días del ingreso hospitalario, la cual muestra lesiones compatibles con MCP (mielinolisis central pontina).



**Figura 2.** RM de cráneo realizada a los tres meses de inicio del cuadro clínico.

neurológico agudo. Entre los diagnósticos diferenciales de MCP se mencionan polineuropatía sensitivo-motora por carencia nutricional en el paciente alcohólico, degeneración cerebelosa alcohólica, encefalopatía de Wernicke, hemorragia pontina, esclerosis múltiple, sín-

drome de la arteria basilar, encefalopatía por VIH y enfermedad de Marchiafava-Bignami (desmielinización del cuerpo calloso). Deben tomarse en cuenta también causas infecciosas, inflamatorias y oncológicas.

Debido a la baja prevalencia de la enfermedad, no existe un tratamiento idóneo para la MCP. Entre los tratamientos propuestos se mencionan esteroides<sup>32</sup>, inmunoglobulinas intravenosas<sup>33</sup>, administración de hormona liberadora de tirotropina<sup>34</sup> y plasmaféresis<sup>35</sup>.

La metilprednisolona, sola o aunada a la plasmaféresis, en una dosis de 375 mg IV ha demostrado ser eficaz en algunos casos de MCP. Nishino, et al reportaron un caso de MCP asociado a hiponatremia, el cual mejoró con la administración de metilprednisolona y la corrección de la hiponatremia<sup>36</sup>. S.B. Murthy, et al publicaron tres casos de pacientes con MCP, quienes recibieron inmunoglobulinas intravenosas<sup>37</sup>, presentando mejoría clínica del cuadro. Chemally, et al, administraron hormona liberadora de tirotropina en dosis de 0.6 mg IV por seis semanas, a una paciente de 13 años de edad quien fue diagnosticada con MCEP posterior a una cirugía por hematoma extradural que cursó con hiponatremia. La paciente presentó mejoría clínica pocos días después de la administración de la hormona, la cual continuó hasta la recuperación total<sup>38</sup>. La plasmaféresis también se ha empleado como tratamiento en la MCP<sup>35</sup>. Bibl, et al, reportaron tres casos de MCP tratados con plasmaféresis, todos con mejoría clínica en diversos períodos de tiempo. Ludwig, et al, reportaron dos casos de MCP posterior a trasplante hepático, quienes recibieron plasmaféresis e inmunoglobulinas por seis y cinco días respectivamente, mostrando mejoría clínica a las dos semanas de tratamiento y resolución clínica al año de haber recibido el tratamiento<sup>39</sup>.

La conducta terapéutica está basada en el cuadro clínico. En el caso de MCP secundaria a hiponatremia, la corrección de ésta debe ser lenta (2-4 mmol/lt/hs). En el caso de la hiponatremia crónica, la corrección no debe ser mayor a 8 mmol/lt en 24 hs<sup>40</sup>. Estudios experimentales sugieren que urea o mioinositol pueden actuar como coadyuvantes terapéuticos en la prevención del daño neurológico por hiponatremia<sup>41,42</sup>. Hasta el momento el tratamiento es sintomático, se basa en el soporte ventilatorio, nutricio, rehabilitación física y tratamiento de comorbilidades. El pronóstico depende de la severidad del cuadro clínico; sin embargo, en casos que cursan con síndrome de atrapamiento, el pronóstico es sombrío.

## CONCLUSIÓN

La MCP debe ser considerada como diagnóstico neurológico en el paciente que cursa con alteraciones del estado de conciencia y cuadriparexia. Entre los fac-

tores de riesgo para desarrollar MCP se mencionan alcoholismo crónico, desnutrición y corrección rápida de una hiponatremia. La fisiopatología se explica por agresión de las células gliales debida a cambios en la osmolaridad del plasma, sin embargo, no debe ser considerada como el único factor predisponente. El cuadro clínico es variable y el diagnóstico se confirma mediante resonancia magnética. Hasta este momento no existe un tratamiento específico para esta patología.

## REFERENCIAS

1. Adams RD, M Victor, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *Arch Neurol Psychiatry* 1959;81(2):154-72.
2. Tomlinson BE, Pierides AM, Bradley WG. Central pontine myelinolysis: two cases with associated electrolyte disturbance. *Q J Med* 1976;45(179):373-86.
3. Laureno R. Rapid correction of hyponatremia: cause of pontine myelinolysis? *Am J Med* 1981;71:846-7.
4. Laureno R, Karp BI. Pontine and extrapontine myelinolysis following rapid correction of hyponatraemia. *Lancet* 1988;1439-41.
5. Wright DG, Laureno R, Victor M. Pontine and extrapontine myelinolysis. *Brain* 1979;102:361-85.
6. R.J. Martin. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(Suppl 3):iii22-8.
7. Gocht A, Colmant HJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a report of 58 cases. *Clin Neuropathol* 1987;6:262-70.
8. Newell KL, Kleinschmidt-DeMasters BK. Central pontine myelinolysis at autopsy; a twelve year retrospective analysis. *J Neurol Sci* 1996;142:134-9.
9. Snigh N, Yu VL, Gayowski T. Central nervous system lesions in adult liver transplant recipients: clinical review with implications for management. *Medicine* 1994;73(2):110-8.
10. Lampl C, Yazdi K. Central pontine myelinolysis. *Eur Neurol* 2002; 47:3-10.
11. Musana AK, Yale H. Central pontine myelinolysis: case series and review. *Wisconsin Medical Journal* 2005;104(6):56-60.
12. G. Louis, PE Bollaert. Myélinolyse centro- et extrapontine. Données actuelles et spécificités en réanimation. *Réanimation* 2012;21(5):563-71.
13. Laitt RD, Thornton M, Goddard P. Pontine myelinolysis in a normonatraemic alcoholic. *Clin Radiol* 1993;48(6):432-33.
14. Mascalchi M, Cincotta M, Piazzini M. Case report: MRI demonstration of pontine and thalamic myelinolysis in a normonatraemic alcoholic. *Clin Radiol* 1993;47(2):137-8.
15. Cascales Campos P, Ramirez P, Gonzalez R, Pons J, Miras M, Sanchez Bueno F, et al. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a rare and fatal complication after liver transplantation. *Transplant Proc* 2011;43(6):2237-8.
16. King JD, Rosner MH. Osmotic demyelination syndrome. *Am J Med Sci* 2010;339(6):561-7.
17. Bhuvaneswar CG, Baldessarini RJ, Harsh VL, Alpert JE. Adverse endocrine and metabolic effects of psychotropic drugs: selective clinical review. *CNS Drugs* 2009; 23(12):1003-21.
18. Crosland L, Longcroft-Wheaton G, Fraser J, Stone A. Antidepressants, thiazide diuretics and alcoholism: central pontine myelinolysis waiting to happen? *Br J Hosp Med* 2009; 70(5):296-7.
19. Hurley RA, Filley CM, Taber KH. Central pontine myelinolysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23(4):369-74.
20. Kleinschmidt-Demasters BK, Rojiani AM, Filley CM. Central and extrapontine myelinolysis: then... and now. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65(1):1-11.
21. Alleman AM. Osmotic demyelination syndrome: central pontine myelinolysis and extrapontine myelinolysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2014;35(2):153-9.
22. Gankam Kengne F, Nicaise C, Soupart A, Boom A, Schiettecatte J, Pochet R, et al. Astrocytes are an early target in osmotic demyelination syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(10):1834-45.
23. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin-4 and brain edema. *Pediatr Nephrol* 2007;22(6):778-84.
24. Popescu BF, Bunyan RF, Guo Y, Parisi JE, Lennon VA, Lucchinetti CF. Evidence of aquaporin involvement in human central pontine myelinolysis. *Act Neuropathol Commun* 2013; 25(1):1-40.
25. Ishibashi T, Dakin KA, Stevens B, Lee PR, Kozlov SV, Stewart CL, et al. Astrocytes promote myelination in response to electrical impulses. *Neuron* 2006;49(6):823-32.
26. Norenberg MD. Central pontine myelinolysis: historical and mechanistic considerations. *Metab Brain Dis* 2010 ;25(1):97-106.
27. Murase T, Sugimura Y, Takefuji S, Oiso Y, Murata Y. Mechanisms and therapy of osmotic demyelination. *Am J Med* 2006; 119(7 Suppl 1):S69-73.
28. Ashrafian H, Davey P. A review of the causes of central pontine myelinolysis: yet another apoptotic illness?. *Eur J Neurol* 2001;8(2):103-9.
29. Verbalis JG. Brain volume regulation in response to changes in osmolality. *Neuroscience* 2010;168(4):862-70.
30. Sen J, Belli A. S100B in neuropathologic states: The CRP of the brain?. *J Neurosci Res* 2007;85: 1373-80.
31. de Boer AG, Breimer DD. Cytokines and blood-brain barrier permeability. In: HS Sharma, J Westman , eds. *Progress in Brain Research*. Elsevier 1998; 115:425-51.
32. Sakamoto E, Hagiwara D, Morishita Y, Tsukiyama K, Kondo K, et al. Complete recovery of central pontine myelinolysis by high dose pulse therapy with methylprednisolone. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2007;96(10):2291-351.
33. Escribano-Gascón AB, Casanova-Peña LI, Bartolomé-Puras M, Porta-Etessam J. Efficacy of intravenous immunoglobulins in central pontine myelinolysis. *Neurol* 2008;23(6):392-4.
34. Zein EF, Karaa SE, Rollot F, Blanche P, Chemaly R. Treatment of central pontine myelinolysis with thyrotropin-releasing hormone. *Press Med* 2006;35(4 Pt 1):618-20.
35. Bibl D, Lampl C, Gabriel C, Jüngling J, Brock H, Köstler G. Treatment of central pontine myelinolysis with therapeutic plasmapheresis. *Lancet* 1999;353(9159):1155.
36. Nishino K, Yasuda T, Kowada M. A case report of central pontine myelinolysis with neurological recovery after administration of glucocorticoid. *No To Shinkei* 1991;43(5):483-8.
37. Murthy SB, Izadyar S, Dhamne M, Kass JS, Goldsmith CE. Osmotic demyelination syndrome: variable clinical and radiologic response to intravenous immunoglobulin therapy. *Neurol Sci* 2013;34(4):581-4.
38. Chemaly R, Halaby G, Mohasseb G, Medlej R, Tamraz J, el-Koussa S. Extrapontine Myelinolysis: treatment with TRH. *Rev Neurol (Paris)* 1998;154(2):163-5.
39. Ludwig KP, Thiesset HF, Gayowski TJ, Schwartz JJ. Plasmapheresis and intravenous immune globulin improve neurologic outcome of central pontine myelinolysis occurring post orthotopic liver transplant. *Ann Pharmacother* 2011; 45:e10.

- 
40. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342(21):1581-9.
41. Sterns RH, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med* 2006;119(7 Suppl 1):S12-6.
42. Decaux G, Andres C, Gankam Kengne F, Soupart. Treatment of euvolemic hyponatremia in the intensive care unit by urea. *Crit Care* 2010; 14(5):R184.

---

ARTÍCULO SIN CONFLICTO  
DE INTERÉS

---