

ENCEFALOPATÍA ASOCIADA A TRASTORNOS RENALES EN PERROS Y GATOS: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Renal-associated encephalopathy: bibliographic review

Fernando Carlos Pellegrino

Facultad de Ciencias Veterinarias, Area Anatomía. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires. Av. Chorroarín 280 (1427) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

***Autor para correspondencia:** Fernando Pellegrino. E-mail: fpellegrino@fvet.uba.ar

RESUMEN

La encefalopatía asociada a trastornos renales es una condición mal definida, reportada infrecuentemente en perros y gatos con insuficiencia renal. Esta categoría de encefalopatía metabólica incluye la encefalopatía urémica, el síndrome de desequilibrio de diálisis, la demencia dialítica y la encefalitis postrasplante. Los trastornos de la conciencia y la actividad convulsiva son anomalías típicas de este trastorno. Otros signos clínicos pueden incluir temblores musculares, debilidad generalizada y respiración irregular. La causa de la encefalopatía urémica es desconocida en la actualidad. Los mecanismos sugeridos incluyen depresión del consumo de oxígeno cerebral, hipoxia cerebral, incremento en los niveles cerebrales de calcio, toxinas urémicas (metilguanidina, ácido guanidinosuccínico, ácido fenólico) y elevación en los niveles sanguíneos de parathormona. El diagnóstico de la encefalopatía urémica se basa principalmente en las alteraciones neurológicas presentes en un paciente con insuficiencia renal, en ausencia de otras causas evidentes de enfermedad cerebral. El tratamiento depende principalmente del manejo de la enfermedad renal subyacente. La hemodiálisis, la diálisis peritoneal y el trasplante renal son alternativas terapéuticas disponibles, aunque limitadas por su costo. El pronóstico es variable y depende fundamentalmente de la anomalía específica renal. En este artículo se realiza una revisión bibliográfica de los principales avances en la fisiopatología de todas las categorías de encefalopatía asociada a trastornos renales, y en las estrategias terapéuticas.

Palabras clave: encefalopatía urémica, insuficiencia renal, toxinas urémicas, diálisis, trasplante renal

ABSTRACT

Renal-associated encephalopathy is an ill-defined condition that has been infrequently reported in dogs and cats with renal failure. This category of metabolic encephalopathy encompasses uremic encephalopathy,

dialysis disequilibrium syndrome and posttransplantation encephalopathy. Abnormal mentation and seizure activity are typical abnormalities of this disorder. Other clinical signs may include muscle tremors, generalized weakness and irregular respiration. The cause of uremic encephalopathy is presently unknown. Suggested mechanisms include depressed cerebral oxygen consumption, cerebral hypoxia, increased brain calcium levels, uremic toxins (methylguanidine, guanidinosuccinic acid, phenolic acid) and increased blood levels of parathyroid hormone. Diagnosis of uremic encephalopathy is based upon clinical signs of neurologic dysfunction in a patient with renal failure, with no other obvious cause of brain disease. Treatment depends primarily upon management of the underlying kidney disease. Hemodialysis, peritoneal dialysis, and renal transplantation are also available treatment strategies, although limited by its cost. The prognosis is variable and depends mainly on the specific renal abnormality. This article reviews the literature of the main advances in the pathophysiology of the all categories of renal-associated encephalopathy, and therapeutic strategies are discussed.

Key words: uremic encephalopathy, renal failure, uremic toxins, dialysis, renal transplantation.

ETIOLOGÍA

La encefalopatía asociada a trastornos renales (encefalopatía renal –ER–) es un síndrome orgánico cerebral agudo o subagudo que ocurre en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, cuando la filtración glomerular cae por debajo del 10 % de lo normal (Griva 2004). Es un trastorno infrecuente en perros y gatos que presentan insuficiencia renal (Wolf 1980; Fenner 1992, 1995; Summers *et al.* 1995). Las lesiones renales reportadas en asociación a la ER incluyen nefroesclerosis, nefrocalcinosis, fibrosis peritubular, degeneración tubular, pielonefritis, infarto renal e hidronefrosis (Wolf 1980; Chantrey *et al.* 2002); en un perro también se comunicó hiperplasia de las glándulas paratiroides (Wolf 1980). Los signos de la ER se deben a disfunción del sistema nervioso (SN) y se manifiestan bajo la forma de alteraciones cognitivas, neuromusculares, somatosensoriales y autonómicas. En general, la gravedad y progresión de los signos neurológicos es proporcional al deterioro de la función renal y a su velocidad de instauración. Los síntomas urémicos suelen ser más graves y avanzan más rápidamente en los pacientes con insuficiencia renal aguda que en aquellos con insuficiencia renal crónica (Cuddon 1996; Griva 2004).

La encefalopatía asociada a trastornos renales incluye la encefalopatía urémica (EU), el síndrome de desequilibrio de diálisis (SDD)

(Griva 2004; Dewey 2008), la demencia dialítica (DD) (Griva 2004) y la encefalitis postrasplante (EPT), descrita en gatos (Gregory *et al.* 1997; Kyles *et al.* 1998). Los signos clínicos son similares en todas estas condiciones, aunque tienden a ser más severas en la EPT (Dewey 2008).

SIGNOS CLÍNICOS

Los signos neurológicos pueden ser episódicos (Adams *et al.* 1997) y consisten típicamente en alteraciones del comportamiento, que varían desde la obnubilación (con o sin signos de demencia) al coma, y las convulsiones. Se han comunicado otros signos clínicos tales como temores musculares, mioclonías, movimientos de cabeza, y debilidad neuromuscular difusa (Bagley 2005; Dewey 2008). Con frecuencia se observan también manifestaciones clínicas provocadas por la afección de los nervios craneanos, que generalmente son transitorias. Consisten en movimientos de la cabeza en el plano horizontal o vertical, nistagmo o movimientos oculares erráticos y al azar, fasciculaciones y espasmos musculares (principalmente en los músculos faciales) (Fenner y Mandel 1992; Cuddon 1996). Generalmente no hay una estricta correlación entre la intensidad de los signos clínicos y los niveles séricos de urea y creatinina, las anormalidades del equilibrio ácido-base, los disturbios hidroelectrolíticos o los niveles de fósforo (Plum

y Plosner 1980; Morris y Ferrendeli 1984; Fenner y Mandel 1992). Es más factible que la insuficiencia renal aguda produzca convulsiones, mientras que la insuficiencia renal crónica provoque alteraciones del comportamiento y de la conciencia (Fenner y Mandel 1992; Cuddon 1996). En un estudio retrospectivo sobre 29 perros, la demencia fue el signo clínico más frecuente en perros con insuficiencia renal crónica, mientras que las convulsiones se asociaron más comúnmente a falla renal aguda (Fenner y Mandel 1992; Fenner 1995). El patrón respiratorio puede estar comprometido de distintas formas; la respiración de Kussmaul (amplia, profunda y regular) ocurre en forma secundaria a una acidosis metabólica severa (Morris y Ferrendeli 1984; Wolf 1980), mientras que la respiración atáxica (lenta, superficial e irregular que no se ve alterada por la hipoxia o la hipercapnia) refleja la insensibilidad del tronco encefálico a la estimulación de los quimiorreceptores (Cuddon 1996; Dewey 2008). Otros signos clínicos presentes (como deshidratación, náuseas, vómitos, poliuria-polidipsia, etc) reflejan la alteración de la función renal.

En medicina humana se ha comunicado que, en la insuficiencia renal aguda, las alteraciones del estado de conciencia representan un índice temprano y sensitivo de la alteración neurológica, que progresa rápidamente hacia la desorientación, la confusión y el coma. También son comunes, aunque normalmente transitorios, los signos generados por afección de los pares craneales como el nistagmo y las asimetrías faciales leves. Puede haber además defecto del campo visual y papiledema, y variación de los reflejos tendinosos, a menudo con un patrón asimétrico (Fraser y Arieff 1988; Griva 2004). En la insuficiencia renal crónica los signos van progresando desde la obnubilación al delirio y coma, con temblores, asterixis (trastorno motor caracterizado por breves sacudidas musculares, de flexión-extensión de la mano, asociada al cese momentáneo y brusco del tono muscular), mioclonos y convulsiones (Mahoney y Arieff

1982). A partir de la década del '90 las convulsiones y el coma son complicaciones relativamente raras de la insuficiencia renal en los humanos (Fraser y Arieff 1988; Raskin y Fishman 1976). También se ha comunicado el deterioro de las funciones cognitivas, como por ejemplo la atención selectiva, la atención sostenida, la velocidad en la toma de decisiones, la memoria a corto plazo y la manipulación mental de símbolos (English *et al.* 1998).

PATOGENIA

Si bien las características clínicas de la ER son bien conocidas, su fisiopatología es menos comprendida, y probablemente multifactorial (Burn y Bates 1998). Se han propuesto múltiples orígenes para la ER que incluyen hipertensión que puede llevar a alteraciones de la vasculatura cerebral (vasos tortuosos, proliferación de la íntima y necrosis vascular); incremento del calcio cerebral con la consecuente mineralización (especialmente en la corteza, el núcleo amigdalino y el hipocampo); hiperparatiroidismo secundario; alteración de los niveles séricos de magnesio; hiperosmolalidad, que provoca deshidratación neuronal; acúmulo de toxinas urémicas y ácidos orgánicos tóxicos (metilguanidina, ácido guanidinosuccínico, ácido fenólico, moléculas medias) que disminuyen el metabolismo oxidativo cerebral e interfieren con la neurotransmisión; depresión del sistema ATPasa activado por sodio y potasio; reducción del flujo sanguíneo cerebral, depresión en el consumo de oxígeno e hipoxia cerebral; y desbalance de neurotransmisores (especialmente glutamina, glicina y otros aminoácidos excitatorios) (Plum y Plosner 1980; Morris y Ferrendeli 1984; Fenner y Mandel 1992; O'Brien y Kroll 1992; Adams *et al.* 1997). Adicionalmente, el incremento en la permeabilidad de la BHE y las membranas de las neuronas cerebrales causadas por la vasculitis urémica y la meningitis aséptica permiten el pasaje de toxinas urémicas y su acumulación en el tejido cerebral (Plum

y Plosner 1980; Morris y Ferrendeli 1984). La anemia que se observa en muchos pacientes con insuficiencia renal puede contribuir a los procesos hipóxicos cerebrales (Dewey 2008).

Si bien la presencia de dos enfermedades en forma simultánea no es razón suficiente para establecer una asociación causal entre ambas, existen varios trabajos que intentan establecer una correlación de tipo causa-efecto entre la encefalopatía y la insuficiencia renal. A continuación se describen las principales alteraciones encontradas en el sistema nervioso central de pacientes nefróticas con signos neurológicos, y las hipótesis que intentan correlacionar dichos hallazgos con el desarrollo de la encefalopatía.

Cambios bioquímicos

Para poder determinar las posibles causas de las manifestaciones clínicas y las alteraciones electroencefalográficas observadas en los pacientes con insuficiencia renal, se han realizado estudios *in vivo* en el cerebro tanto de humanos como de animales de experimentación (Istituto di Clinica Medica II, Ospedale S. Chiara 1995). Se ha hecho hincapié en la medición del pH intracelular cerebral, en las concentraciones de Na^+ , K^+ , Cl^- , Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , urea, de los nucleótidos de adenosina (fosfato de creatina, ATP, ADP, AMP) y del lactato, y en la determinación de la actividad de la ATPasa activada por el Na^+ y el K^+ . Estos estudios, si bien han revelado diferentes anomalías bioquímicas relacionadas con el estado de uremia, no han proporcionado aún datos concluyentes acerca de los mecanismos fundamentales que pueden inducir tales anomalías (Griva 2004).

Estudios realizados en perros han mostrado que la acumulación de ácidos orgánicos tóxicos como posible mecanismo de ER no es sustentado por los hallazgos de un balance ácido-base normal en el LCR, sangre, tejido cerebral y músculo esquelético de animales urémicos (Arieff *et al.* 1976). En los seres humanos, las anomalías en la cantidad de agua o en la

osmolalidad cerebral no parecen desarrollar un papel determinante en el desarrollo de la ER (Ferrante 1999). En los pacientes con insuficiencia renal aguda, el cerebro presenta un contenido normal de agua, de K^+ y de Mg^{2+} . Los niveles de Na^+ están ligeramente disminuidos y los de Al^{3+} están elevados. Los pacientes con insuficiencia renal crónica (con una tasa de filtración glomerular por debajo de 20 ml/min) tienen un descenso del aporte de glutamina cerebral y un incremento de los niveles de amoníaco (Griva 2004).

En perros a los que se les producen crisis urémicas en forma experimental, el contenido de Ca^{2+} de la corteza cerebral está muy incrementado, alcanzando casi el doble de sus valores normales (Guisado *et al.* 1975; Griva 2004).

Rol de la paratohormona (PTH)

Los elevados niveles de Ca^{2+} han sido asociados con un incremento en los niveles séricos de paratohormona (PTH). En perros normales, la administración de PTH ocasiona cambios en el EEG similares a los que se observan en perros urémicos. Las anomalías en el EEG, al igual que el incremento del Ca^{2+} cerebral, pueden prevenirse mediante la realización de la paratiroidectomía previamente a la inducción de la crisis urémica (Guisado *et al.* 1975).

Se ha discutido sobre el posible papel que puede jugar la PTH como una toxina urémica. En los seres humanos se conoce que la hormona paratiroidea produce efectos sobre el SNC, incluso cuando no hay deterioro de la función renal. Se ha informado que entre las manifestaciones más corrientes del hiperparatiroidismo primario se encuentran los síntomas neuropsiquiátricos, que cursan con cambios en el EEG similares a los que se observan en pacientes con insuficiencia renal aguda. El denominador común parece ser el nivel alto de PTH en el plasma. Las manifestaciones clínicas pueden ser prevenidas mediante la utilización de los

bloqueadores de los canales de Ca^{2+} como el verapamil o la nifedipina (Massry y Smogorzewski 1994) y/o la paratiroidectomía (Guisado *et al.* 1975; Massry y Smogorzewski 1994), lo que sugiere un efecto directo de la PTH sobre el SNC.

Se conocen parcialmente los mecanismos por los que la PTH puede deteriorar las funciones del SNC (Griva 2004). Los síntomas no están relacionados a hipocalcemia producida por enfermedad renal. En perros se ha demostrado que la acidosis metabólica mantiene la producción de Ca^{2+} ionizable en niveles normales (Wolf 1980; Cuddon 1996). Sin embargo, en pacientes humanos con hiperparatiroidismo, el incremento en sus niveles que se observa en tejidos tan diversos como la piel, la córnea, los vasos sanguíneos, el cerebro y el corazón sugiere que la PTH facilita de alguna forma la entrada de Ca^{2+} dentro de dichos tejidos (factor permisivo de la PTH) (Amann *et al.* 1997). El Ca^{2+} es esencial en la correcta neurotransmisión en el SNC, y para un gran número de sistemas de enzimas intracelulares. Por tal motivo, un incremento en sus niveles encefálicos desequilibraría la función cerebral, interfiriendo con cualquiera de esos procesos.

Rol de la 1,25-dihidroxitamina D (Calcitriol)

Los niveles séricos de calcitriol (1,25-dihidroxitamina D) se encuentran reducidos en perros con falla renal (Polzin *et al.* 2000). En esta especie, se han comunicado beneficios en animales urémicos después de la administración de calcitriol (Nagode y Chew 1992; Nagode *et al.* 1996).

En seres humanos se ha demostrado que la retención de toxinas urémicas en la insuficiencia renal crónica terminal es responsable de inhibir la actividad de la enzima 24-hidroxilasa, necesaria en el riñón para la síntesis del calcitriol por disminución en la síntesis gemónica de dicha enzima (Hsu *et al.* 1992). El hiperpa-

radioidismo secundario se desarrollaría como consecuencia de los bajos niveles plasmáticos de calcitriol y de los altos niveles de fosfatos, dos de los principales moduladores de la actividad de las glándulas paratiroides (Rahamimov *et al.* 1994; Cunningham 1999).

Rol de los compuestos guanídínicos

En las complicaciones neurológicas asociadas con la uremia también participan los compuestos guanídínicos como la creatinina, guanidina, metilguanidina y, en particular, el ácido guanidinosuccínico, cuyos niveles plasmáticos en pacientes humanos con insuficiencia renal crónica alcanzan hasta más de 30 veces su nivel normal (Man *et al.* 1972). En estudios recientes se ha encontrado que la acumulación cerebral de ácido guanidinosuccínico se incrementa a medida que la insuficiencia renal avanza, alcanzando cifras superiores a los 65 nmol/gramo de tejido en hipófisis.

En animales de experimentación pueden provocarse convulsiones luego de la inyección intraperitoneal de ácido guanidinosuccínico; los niveles de dicho ácido en el cerebro de estos animales son comparables a los encontrados en cerebros de pacientes humanos urémicos (De Deyn *et al.* 1995). Los efectos excitatorios de los componentes guanídínicos en el SNC pueden ser explicados por la activación de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y la inhibición simultánea de receptores GABA-A, además de otros efectos despolarizantes (De Deyn *et al.* 2001).

CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS

Estudios histopatológicos del cerebro de pacientes con insuficiencia renal terminal han revelado distintos grados de necrosis de la capa granular de la corteza cerebral. En el 10% de los pacientes humanos urémicos se observan pequeñas hemorragias intracerebrales y focos necróticos, y el 2% presenta proliferación glial

focal. Se ha sugerido que los cambios cerebrales observados en los pacientes que fallecieron con insuficiencia renal crónica no fueron debidos a ella, sino que estarían relacionados con enfermedades subyacentes (Griva 2004).

Aunque hay muchos factores que contribuyen a la encefalopatía renal, la mayoría de los investigadores coinciden en la ausencia de correlación entre la encefalopatía y cualquiera de los indicadores de insuficiencia renal que se suelen medir con más frecuencia (Plum y Plosner 1980; Morris y Ferrendeli 1984; Fenner y Mandel 1992). Los cambios en la microanatomía cerebral (degeneración neuronal, áreas de desmielinización focal y necrosis de la corteza cerebral) probablemente resulten de hipoxia previa y estén ocasionados por infartos lacunares debidos a enfermedad cerebrovascular hipertensiva coexistente (Griva 2004).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la encefalopatía urémica se basa principalmente en las alteraciones neurológicas presentes en un paciente con insuficiencia renal, en ausencia de otras causas evidentes de enfermedad cerebral. Los métodos de diagnóstico complementario consisten en la determinación de los niveles séricos de urea, creatinina y, eventualmente, de fósforo, que usualmente se encuentran elevados. La orina normalmente es isostenúrica. Generalmente el paciente urémico presenta además acidosis metabólica (Cuddon 1996; Bagley 2005; Dewey 2008). El desarrollo de signos de encefalopatía en forma inmediatamente posterior a la realización de hemodiálisis o trasplante renal provee una fuerte evidencia de SDD, DD o EPT.

Es importante tener en cuenta que la falla renal es un cuadro clínico complejo que se acompaña de diversas alteraciones bioquímicas, osmóticas y vasculares que no se aprecian en los análisis de laboratorio rutinarios. El paciente renal presenta compromiso concurrente del resto de sus sistemas (cardiovascular, nervioso,

hematológico, inmunitario, endocrino, óseo y gastrointestinal), que contribuye decisivamente en el desarrollo de la encefalopatía urémica. Por tal motivo los valores de urea y creatinina pueden diferir significativamente en pacientes con signos clínicos similares (Plum y Posner 1980).

TRATAMIENTO

El tratamiento depende principalmente del manejo de la enfermedad renal subyacente. Consiste, básicamente, en la aplicación de las medidas adecuadas de acuerdo al curso del trastorno renal (agudo o crónico) y al tratamiento de su causa. La naturaleza de la insuficiencia renal asume una importancia crítica en el pronóstico. Si el trastorno es irreversible, el pronóstico es malo sin diálisis o trasplante renal. Si el problema es reversible, la encefalopatía también lo es (Cuddon 1996, Polzin *et al.* 2000; Bagley 2005; Dewey 2008).

Estudios recientes describen que el calcitriol, en dosis de 1,5 a 3,4 ng/kg/día vía oral, reduce los niveles de PTH, revierte la depresión del sensorio en perros y gatos con uremia crónica y tiene un efecto positivo en cuanto al bienestar, apetito, actividad, fuerza y vitalidad (Nagode y Chew 1992; Nagode *et al.* 1996). Dosis bajas de calcitriol son más efectivas en los inicios del síndrome urémico, antes que se produzca un hiperparatiroidismo secundario renal. Los niveles séricos de fosfato deben normalizarse antes de iniciar la terapia, debido a que la hiperfosfatemia aumenta la tendencia del calcitriol a promover la mineralización renal, con el daño consecuente (Polzin *et al.* 2000).

En medicina humana, el tratamiento de hemodiálisis crónica y el trasplante renal han modificado la historia natural de la insuficiencia renal y de sus manifestaciones clínicas. Ambos procedimientos están disponibles en medicina veterinaria, aunque la gran limitante en la actualidad son sus elevados costos (Bagley 2005; Dewey 2008). La hemodiálisis es técnicamente

factible en todos los perros, excepto en los más pequeños. El acceso vascular fiable durante largo tiempo, el coste del equipo, los suministros y el soporte técnico entrenado son los mayores obstáculos para su difusión masiva. El trasplante renal ha permitido algunos éxitos en gatos (Gregory *et al.*, 1997; Kyles *et al.*, 1998), pero es más limitado en los perros a consecuencia del problema de rechazo de tejidos (Senior 2006).

El efecto de estos tratamientos es particularmente sorprendente en lo que respecta al compromiso neurológico. No obstante ello, se han definido nuevos síndromes como consecuencia tanto del aumento de la expectativa de vida como de las complicaciones del tratamiento.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA TERAPIA DE DIÁLISIS Y DEL TRASPLANTE RENAL

En los pacientes con IRC pueden producirse varios trastornos neurológicos a consecuencia de la terapia de diálisis. El tratamiento dialítico de la enfermedad renal terminal se ha asociado a dos alteraciones distintas del SNC: el síndrome de desequilibrio de diálisis (Silver 1995; Arieff *et al.* 1996; Griva 2004; Dewey 2008) y la demencia dialítica (Fraser y Arieff 1988; Caballero y Luis 1989; Nicholls 1994; Griva 2004).

El **Síndrome de Desequilibrio de Diálisis** (SDD) se describió por primera vez en 1962. Se caracteriza por síntomas neurológicos de distinta severidad, y se cree que la causa primaria es el edema cerebral. Los síntomas se pueden desarrollar durante o inmediatamente después de la hemodiálisis, e incluyen cefaleas, náuseas, desorientación, visión borrosa y asterixis (Arieff *et al.* 1976). Los pacientes más severamente afectados progresan a confusión, convulsiones, coma e incluso la muerte. Los síntomas del SDD son causados por el movimiento del agua dentro del cerebro, produciendo edema (Arieff 1994; Silver 1995). Se han propuesto dos teorías para explicar la fisiopatología: el efecto osmótico debido a la urea, y la caída del pH cerebral intra-

celular. La hemodiálisis remueve rápidamente solutos pequeños como la urea, fundamentalmente en pacientes con marcada hiperazoemia. La reducción de la urea disminuye la osmolaridad plasmática, creando un gradiente osmótico que promueve el movimiento del agua dentro de las células. El cerebro permanece relativamente hiperosmótico respecto a la sangre, probablemente debido a la producción de osmoles idiogénicos intraneuronales durante el estado urémico (Bagley 2005; Dewey 2008). Esto provoca edema cerebral y disfunción neurológica aguda. La pérdida del agua extracelular causa depleción de volumen lo que contribuye al desarrollo de hipotensión. Una alta concentración de urea prediálisis y una mayor reducción de la misma causan mayor grado de edema cerebral, comparado con pacientes con menor urea prediálisis y con menor porcentaje de reducción en la concentración de la misma. Otros autores no consideran que la urea sea responsable del edema cerebral, y sugieren que la acidosis intracerebral participa en la génesis del SDD. El movimiento de sodio y potasio por el exceso de iones hidrógeno y el exceso en la producción de ácidos orgánicos aumenta la osmolaridad intracerebral, lo que promovería el ingreso de agua al interior de la célula (Collins Hill 2001; Walters *et al.* 2001).

La **demencia dialítica** (DD) o encefalopatía de diálisis es una enfermedad neurológica progresiva, con frecuencia fatal, que fue descrita por primera vez en varios estudios publicados por grupos independientes a principios de la década del 70 (Griva 2004). En el caso de los adultos, la enfermedad se ve casi exclusivamente en aquellos pacientes que reciben tratamiento de hemodiálisis crónica (Nicholls 1994). Los síntomas consisten en trastornos del habla, trastornos afectivos que finalizan en demencia, trastornos motores (mioclonías) y convulsiones (Caballero y Luis 1989). Existe gran controversia respecto a la etiología de este síndrome. Aunque en algunos casos se haya visto fuertemente involucrado un aumento del aluminio en

el cerebro (Rozas y Port 1978), en otros casos las pruebas son menos convincentes. La DD representa un síndrome complejo que parece ser la vía final y común de varios agentes etiológicos (Fraser y Arieff 1988). En la actualidad se la subdivide en tres categorías: una forma epidémica relacionada con la contaminación con aluminio; casos esporádicos donde la contaminación con aluminio es menos probable que contribuya; y la demencia asociada con la insuficiencia renal congénita o al comienzo de la infancia (Caballero y Luis 1989; Griva 2004). En los pacientes con DD el contenido de aluminio en la sustancia gris cerebral se incrementa hasta 11 veces sobre el valor normal, frente a un aumento de 3 veces del valor normal en el caso de los pacientes sometidos a hemodiálisis que no presentan DD (Dunea *et al.* 1976; Sherrard 1988). El contenido de aluminio también está elevado en el hueso y en otros tejidos blandos. Los estudios epidemiológicos han mostrado una relación entre el contenido de aluminio en el agua utilizada para preparar el líquido de diálisis tanto en la forma epidémica de la DD como con las fracturas producidas por la osteomalacia de diálisis (Chazan *et al.* 1989). Si se reducen los niveles de aluminio por debajo de 20 µg/l, normalmente por desionización, la aparición de la enfermedad se previene en el caso de aquellos pacientes que están empezando el tratamiento de hemodiálisis. La controversia mayor sobre la etiología de la DD se relaciona con los casos que ocurren esporádicamente, en los que se ha sugerido un incremento en la absorción y/o retención de aluminio en este grupo de pacientes encefalopáticos (Griva 2004).

Además del SDD y la DD se ha informado que los pacientes sometidos al tratamiento de diálisis pueden presentar cefaleas, náuseas, vómitos, hipotensión e incluso convulsiones (Nicholls 1994; Kawamura *et al.* 1998). Entre los trastornos neurológicos se destacan el hematoma subdural, los calambres musculares, el coma hiperosmolar no cetósico con hiperglucemia, la embolia cerebral, el accidente

cerebrovascular agudo, las alteraciones de la conciencia como consecuencia de la ultrafiltración excesiva, la hipotensión arterial, la hipoglucemia y la encefalopatía de Wernicke (Nicholls 1994). La composición incorrecta del líquido de diálisis es una causa importante de anomalías neurológicas en los pacientes sometidos a hemodiálisis. Estos errores pueden ocasionar hipo o hipernatremia; ambas alteran la osmolaridad, lo que puede causar convulsiones y coma (Torregrosa *et al.* 1998). Los pacientes en hemodiálisis tienen riesgo de presentar deficiencia de tiamina, alteración que puede simular cualquier otra complicación de la uremia, incluyendo la encefalopatía. Este trastorno puede ser fatal si no es reconocido (Said 1996; Griva 2004).

La **encefalopatía postrasplante** (EPT) ha sido descrita en gatos (Gregory *et al.*, 1997; Kyles *et al.*, 1998). Se piensa que la elevación de la presión arterial es la principal causa. Se la puede prevenir manejando la hipertensión antes y después de la cirugía con propanolol, hidralazina y/o acepromazina (Kyles *et al.* 1998; Dewey 2008). En los perros no se ha descrito la EPT (Senior 2006).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS R.D., VICTOR M., ROPPER A.H. 1997. Trastornos metabólicos adquiridos del sistema nervioso. En Principios de Neurología-Fascículo VIII, pp 960-984. Eds. ADAMS R.D., VICTOR M., ROPPER AH 6^{ta} ed. McGraw-Hill-Interamericana, Chile.
- AMANN K, SCHWARZ U, TÖRNIG G.J., STEIN G., RITZ E. 1997. Anomalies cardiaques au cours de l'urémie chronique. En: Actualités Néphrologiques, pp 1-15. Eds. Grünfeld J.P., Bach J.F., Kreis H. Jean Hamburger. Flammarion Médecine-Sciences, Paris.
- ARIEFF A.L. 1994. Dialysis disequilibrium syndrome: current concepts on pathogenesis and prevention. *Kidney Int.* 45:629-635.

- ARIEFF A.L., GUISTADO R., MASSRY S.G., LAZAROWITZ V.C. 1976. Central nervous system pH in uremia and the effects of hemodialysis. *J. Clin. Invest.* 58:306-311.
- BAGLEY R.S. 2005. Clinical features of important and common diseases involving the intracranial nervous system of dogs and cats: Metabolic encephalopathies. En: *Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology*, pp 129-131. Bagley R.S. Blackwell Publishing, Iowa.
- BURN D.J., BATES D. 1998. Neurology and the kidney. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 65(6):810-21.
- CABALLERO E., LUIS G. 1989. Encefalopatía dialítica: revisión actualizada y comunicación de 6 casos clínicos. *Rev. chil. neuro-psiquiatr*; 27(1):49-68.
- CHANTREY J, CHAPMAN P.S., PATTERSON-KAN J.C. 2002. Haemolytic-uraemic syndrome in a dog. *J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med.* 49:470-472.
- CHAZAN J.A., ABUELO J.G., BLONSKY S.L. 1989. Plasma aluminium levels (unstimulated and stimulated): clinical and biological findings in 185 patients undergoing chronic hemodialysis for 4 to 95 months. *Am. J. Kidney Dis.* 13: 284-289.
- COLLINS HILL M.B. 2001. Dialysis Disequilibrium Syndrome. *Nephrology Nursing Journal.* 3:348-349.
- COWGILL L.D. 1995. CVT update: Use of recombinant human erythropoietin. En: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII (Small Animal Practice)*, pp 961-963. Eds. BONAGURA J.D. Y KIRK R.W. WB Saunders Co., Philadelphia, PA.
- CUDDON P.A. 1996. Metabolic encephalopathies. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 26(4):903-908.
- CUNNINGHAM J. 1999. Utilisation de la vitamine D et de ses dérivés dans l'insuffisance rénale chronique. En: *Actualités Néphrologiques*, pp 163-174. Eds. Grünfeld J.P., Bach J.F., Kreis H.. Jean Hamburger. Flammarion Médecine-Sciences, Paris.
- DE DEYN P.P., D'HOOGHE R., VAN BOGAERT P.P., MARESCAU B. 2001. Endogenous guanidino compounds as uremic neurotoxins. *Kidney Int. Suppl.* 78:S77-83.
- DE DEYN P.P., MARESCAU B., D'HOOGHE R., POSSEMIER I., MAHLER C. 1995. Guanidino compound levels in brain regions of nondialyzed uremic patients. *Neurochem. Int.* 27: 227-237.
- DEWEY CW. 2008. Encephalopathies: disorders of brain. Renal-associated encephalopathy. En: *A practical guide to canine and feline neurology (2nd ed.)*, pp 147-148. Eds. Dewey CW. Wiley-Blackwell, Singapur.
- DUNEA, G.; SAKHARAM, D.; MAHURKAR. SD.; MAMDAMI, B.; SMITH, E.C. 1976. Role of aluminum in dialysis dementia. *Ann. intern. Med.* 88:502-504.
- ENGLISH, A., SAVAGE, R.D., BRITTON, P.G.; WARD, M.K; KERR, D.N.S. 1978. Intellectual impairment in chronic renal failure. *British Medical Journal*, 1:888-890.
- FENNER W.R., MANDEL W. 1992. Uremic encephalopathy. In: *Proceedings of the 10th American College of Veterinary Internal Medicine Forum*, San Diego, pp 745-747.
- FENNER W.R. 1995. Uremic encephalopathy. En: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII (Small Animal Practice)*, pp 1158-1161. Eds. Bonagura J.D. y Kirk R.W. WB Saunders Co., Philadelphia, PA.
- FERRANTE M. 1999. Endogenous metabolic disorders. En: *Textbook of clinical neurology*, pp 731-767. Eds. Goetz C., Pappert E. WB Saunders Co, Philadelphia.
- FRASER C.L., ARIEFF H.I. 1988. Nervous system complications in uremia. *Ann. Intern. Med.* 109:143-153.
- GREGORY C.R., MATHEWS K.G., ARONSON L.R., ILKIE J.A., LECOUTEUR R.A., ALDRICH J. 1997. Central nervous system disorders after renal transplantation in cats. *Vet Surg*, 26:386-392.

- GRIVA S. 2004. Encefalopatía urémica y complicaciones urémicas de la hemodiálisis. *Rev. Nefrol. Diál. y Transpl.* 24(3):129-136.
- GUISADO R., ARIEFF A.I., MASSRY S.G., SHAUL, G. 1975. Changes in the electroencephalogram in acute uremia. Effects of parathyroid hormone and brain electrolytes. *J. Clin. Invest.* 55:738-745.
- HSU C.H., PATEL S.R., YOUNG E.W. 1992. Mechanism of decreased calcitriol degradation in renal failure. *Am. J. Physiol.* 262: F192-F198.
- INSTITUTO DI CLINICA MEDICA II, OSPEDALE S. CHIARA. PISA. 1995. Uremic encephalopathy and oligo-elements. *Clin. Ter.* 146(3):221-226.
- KAWAMURA M., FIJIMOTO S., HISANAGA S., YAMAMOTO Y., ETO T. 1998. Incidence, outcome and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 31:991-996.
- KYLES A.E., GREGORY C.R., MATHEWS K.G. 1998. Management of hypertension controls postoperative neurologic disorders after renal transplantation in cats. *Vet. Surg.* 27:511-515.
- MAHONEY, C.A., ARIEFF, A.I. 1982. Uremic encephalopathies: clinical, biochemical and experimental features. *Am. J. Kidney Dis.* 2(3):324-336.
- MAN N.K., RONDON-NUCETE M.R., KAMOUN P., PLEAU J.M., ZINGRAFF J., JUNGERS P. 1972. L'acide guanidino-succinique chez les urémiques traités par hémodialyse périodique. *J. Urol. Nephrol.* 78:750-755.
- MASSRY S.G., SMOGORZEWSKI M. 1994. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin. Nephrol.* 14:219-231.
- MORRIS J.C., FERRENDELI J.A. 1984. Metabolic encephalopathy. En: *Neurological Pathophysiology* (3rd ed.), pp 303-326. Eds. Pearlman A.L. y Collins R.C. Oxford University Press, New York.
- NAGODE L.A., CHEW D.J., PODELL M. 1996. Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure. Both are essential to prevent or suppress toxic hyperparathyroidism. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 26:1293-1330.
- NAGODE L.A., CHEW D.J. 1992. Nephrocalcinosis caused by hyperparathyroidism in progression of renal failure: treatment with calcitriol. *Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)* 7:202-220.
- NICHOLLS A.J. 1994. Nervous system. En: *Handbook of dialysis*, pp 673-686. Eds. Daurgidas J.T., Ing T.S. Little Brown, Boston.
- O'BRIEN D.O., KROLL R.A. 1992. Metabolic Encephalopathies. En: *Kirk's Current Veterinary Therapy XI (Small Animal Practice)*, pp 998-1003. Eds. Kirk R.W. y Bonagura J.D. WB Saunders Co., Philadelphia, PA
- PLUM F., POSNER J.B. 1980. Multifocal, diffuse and metabolic brain disease causing stupor and coma. En: *The diagnosis of stupor and coma*, pp 177-303. Eds. Plum F., Posner J.B. FA Davis Co, Philadelphia.
- POLZIN D., OSBORNE C., JACOB F. 2000. Chronic renal failure. En: *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (5th ed.), pp 1634-1662. Eds. Ettinger S y Feldman E.C. WB Saunders, Philadelphia
- RAHAMIMOV R., SILVER J. 1994. The molecular basis of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Isr. J. Med. Sci.* 30:26-31
- RASKIN N.H., FISHMAN, R.A. 1976. Neurology Disorders in Renal Failure. *N. Engl. J. Med.* 294:143-150
- ROZAS, V.V., PORT R. 1978. Progressive dialysis encephalopathy from dialysate aluminum. *Archs. Intern. Med.* 138:1375-1377
- SAID G. Neurological aspects of dialysis patients. 1996. En: *Replacement of renal func-*

- tion by dialysis (4th ed.), pp. 1243-1259. Eds. Jacobs C., Kjellstrand C., Koch K.M., Winchester J.F. Kluwer Academic Publishers Dordrecht, Netherlands.
- SENIOR D.F. 2006. Alteraciones urinarias. En: Medicina Clínica del Perro y del Gato, pp 420-421. Ed. Schaer M. Elsevier-Masson, Barcelona.
- SHERRARD, D.J., WALKER, J.V., BOYKIN, J.L. 1988. Precipitation of dialysis dementia by deferoxamine treatment of aluminum-related bone disease. *Am. J. Kidney Dis.* 12(2):126-30.
- SILVER S.M. 1995. Cerebral edema after rapid dialysis is not caused by an increase in brain inorganic osmolytes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 6(6):1600-1606.
- SUMMERS B., CUMMINGS J., DE LAHUNTA A. 1995. *Veterinary Neuropathology*, pp 208-350. Mosby, St Louis.
- TORREGROSA I., PÉREZ A., GIMÉNEZ M. 1998. Tratamiento del agua para hemodiálisis. *Nefrol.* XVIII(1):14-21.
- WALTERS R.J.L., FOX N.C., CRUM W.R., TAUBE D., THOMAS D.J. 2001. Haemodialysis and Cerebral Oedema. *Nephron*, 87 (2):143-146.
- WOLF A.M. 1980. Canine uremic encephalopathy. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 16:735-738.

