

# Síndrome de encefalopatía posterior reversible

P. del Saz-Saucedo<sup>1</sup>, J.J. Cortés-Vela<sup>2</sup>, I. Rueda-Medina<sup>1</sup>, S. Navarro-Muñoz<sup>1</sup>,  
M. Recio-Bermejo<sup>1</sup>, L. Turpín-Fenoll<sup>1</sup> y R. García-Ruiz<sup>1</sup>

## Resumen

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (*posterior reversible encephalopathy syndrome* [PRES]) consiste en una encefalopatía con afectación predominante, aunque no exclusiva, de la sustancia blanca preferentemente en áreas posteriores de los hemisferios cerebrales. Desde su descripción inicial se han comunicado múltiples variantes clínicas que han llevado a la redefinición continua de este síndrome y a la publicación de un cada vez mayor grupo heterogéneo de etiologías que desembocan, no obstante, en la misma expresividad clínica. Desarrollamos en esta revisión las características clínicas y de neuroimagen más importantes así como las hipótesis fisiopatológicas propuestas para esta patología.

**Palabras clave:** Encefalopatía hipertensiva. Encefalopatía posterior reversible. Leucoencefalopatía posterior reversible. Tomografía computarizada. Resonancia magnética.

## Abstract

*The posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinical entity with predominant, but not exclusive, involvement of the white matter in posterior areas of the cerebral hemispheres. Since its initial description there have been reported multiple clinical variants that have led to continuous redefinition of this syndrome and to the increasing publication of a heterogeneous group of etiologies with same clinical expression. We review the clinical and neuroimaging findings and the pathophysiological hypotheses proposed for this condition. (Kranion. 2013;10:15-21)*

**Corresponding autor:** Pablo del Saz-Saucedo, pdels@sescam.jccm.es

**Key words:** Hypertensive encephalopathy. Posterior reversible encephalopathy. Reversible posterior leukoencephalopathy. CT scan. MRI.

## INTRODUCCIÓN

El concepto de encefalopatía hipertensiva fue introducido en 1928 por Oppenheimer y Fishberg<sup>1</sup> para describir a un grupo de pacientes con afectación de la función cardíaca o renal así como papiledema, cefalea intensa, crisis comiciales, retinopatía hemorrágica y alteraciones visuales u otra focalidad neurológica secundarias a descompensación de cifras de presión arterial. Posteriormente, este síndrome fue descrito en el contexto de otra serie de enfermedades médicas o quirúrgicas, por lo

que recibió diferentes denominaciones en la literatura médica: síndrome de edema cerebral posterior reversible<sup>2</sup>, encefalopatía occipitoparietal<sup>3</sup> o síndrome de disfunción de la autorregulación vascular cerebral<sup>4</sup> para remarcar la idea de que, pese a la etiología variada que podía justificarlo, en la mayoría de casos el cuadro afectaba de manera predominante a las regiones posteriores del cerebro, era reversible y se creía debido a una alteración de los mecanismos de vasorregulación cerebral.

No fue hasta 1996 cuando Hinchey, et al. lo denominaron síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Neurología

<sup>2</sup>Servicio de Diagnóstico por la Imagen<sup>2</sup>  
Hospital General La Mancha Centro  
Alcázar de San Juan  
Ciudad Real

**Dirección para correspondencia:**

Pablo del Saz-Saucedo  
E-mail: pdels@sescam.jccm.es

Tras descripciones cada vez más frecuentes de pacientes con afectación no exclusiva de sustancia blanca se aceptó el término de PRES, que es el más usado en la actualidad<sup>6-8</sup>. No obstante, no deja de ser un término inadecuado e incompleto, pues cada vez con más frecuencia se describe la afectación en otros territorios cerebrales y casos no reversibles<sup>9</sup>.

Finalmente, y dado que la patología se presume originada por mecanismos de hiperperfusión que secundariamente abocarían a la claudicación de los mecanismos de vasorregulación cerebrales, se encuadra, según algunos autores, dentro de los síndromes de hiperperfusión al igual que los descritos, aunque de manera focal, tras procedimientos de revascularización carotídea o intracraneal<sup>10</sup>. Veremos posteriormente que, en realidad, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a este síndrome no están del todo definidos.

El PRES es un cuadro agudo-subagudo con etiologías muy heterogéneas, de las cuales el descontrol de cifras tensionales, tanto en pacientes previamente normotensos como hipertensos conocidos, es la más frecuente<sup>9</sup>.

Generalmente cursa con cefalea intensa, papiledema, alteración del nivel de consciencia, crisis comiciales y alteraciones visuales como pérdida de visión, alucinaciones, hemianopsia, extinción visual, ceguera cortical o visión borrosa, pudiendo asemejar un ictus de territorio posterior, especialmente en los casos de inicio agudo<sup>5,11</sup>. Puede presentarse con otra focalidad neurológica, aunque es menos habitual<sup>5</sup>.

## ETIOLOGÍA

El grupo de enfermedades que pueden estar asociadas al desarrollo del PRES es heterogéneo, habiéndose descrito especialmente en el contexto de hipertensión arterial (HTA) grave de rápido desarrollo y/o inmunosupresión<sup>12</sup>. Las causas más frecuentes son la eclampsia-preeclampsia, la encefalopatía hipertensiva, el fallo renal agudo de cualquier etiología y el uso de determinados fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores como la ciclosporina<sup>11</sup>. Por lo demás, se ha relacionado con multitud de enfermedades médicas o quirúrgicas, como queda reflejado en la tabla 1<sup>5,9-23</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al desarrollo del PRES, existe gran controversia, siendo las principales hipótesis planteadas:

- Hipótesis de hipertensión arterial, fallo de la autorregulación cerebrovascular e hiperperfusión. La autorregulación es una función intrínseca del árbol vascular cerebral realizada mediante mecanismos de vasoconstricción y vasodilatación cerebral, principalmente por las arteriolas de 30-300  $\mu$ m, con el objetivo de asegurar la perfusión cerebral y mantenerla dentro de unos límites estables ante posibles

**Tabla 1. Relación de las diferentes causas y desencadenantes descritos en el PRES<sup>5,9-23</sup>**

- HTA<sup>11-12</sup>
- Eclampsia-preeclampsia<sup>11</sup>
- Enfermedades renales
  - Glomerulonefritis autoinmunes<sup>11</sup>
  - Glomerulonefritis postestreptocócicas<sup>13</sup>
  - Síndrome de Good Pasture<sup>11</sup>
  - Fracaso renal agudo o crónico de cualquier etiología
- Trasplantes de riñón, pulmón, hígado o médula ósea<sup>14</sup>
- Enfermedades autoinmunes
  - Lupus eritematoso sistémico<sup>11</sup>
  - Esclerodermia<sup>11</sup>
  - Crioglobulinemia<sup>11</sup>
  - Artritis reumatoide<sup>11</sup>
  - Síndrome de Guillain-Barré<sup>11</sup>
  - Púrpura de Schönlein-Henoch<sup>15</sup>
  - Síndrome hemolítico-urémico<sup>11</sup>
  - Púrpura trombótica trombocitopénica<sup>11</sup>
  - Granulomatosis de Wegener<sup>16</sup>
  - Panarteritis nodosa<sup>17</sup>
  - Poliarteritis microscópica<sup>17</sup>
  - Dermatomiositis<sup>17</sup>
  - Enfermedad mixta del tejido conectivo<sup>17</sup>
  - Enfermedad de Crohn<sup>9</sup>
  - Colitis ulcerosa<sup>9</sup>
  - Colangitis esclerosante primaria<sup>9</sup>
- Fármacos quimioterápicos, inmunosupresores, inmunomoduladores y otros
  - Ciclosporina, dimetilsulfóxido, metotrexato<sup>17</sup>, cisplatino<sup>11</sup>, tacrolimus<sup>18</sup>, corticoides, interferón  $\alpha$ <sup>11</sup>, ciclofosfamida, fludarabina, citarabina, adriamicina, vincristina, anfotericina B<sup>17</sup>, micofenolato, rituximab, hidroxycloquinina<sup>9</sup>, inmunoglobulinas, eritropoyetina<sup>17</sup>, paracetamol<sup>9</sup>, pseudoefedrina<sup>19</sup>, oxiplatino, 5-fluorouracilo, L-asparaginasa
- Otros
  - Alteraciones iónicas (hipercalcemia, hipomagnesemia)<sup>16</sup>
  - Hipocolesterolemia<sup>16</sup>
  - Porfiria intermitente aguda<sup>12</sup>
  - Tóxicos: cocaína, heroína, anfetaminas<sup>10</sup>, intoxicación enólica grave<sup>20</sup>
  - Fiebre mediterránea familiar<sup>21</sup>
  - Poscateterismo cardíaco<sup>17</sup>
  - Transfusiones sanguíneas<sup>17</sup>
  - Anemia de células falciformes<sup>12</sup>
  - Compresión de grandes vasos por aneurisma de aorta<sup>10</sup>
  - Cardiomiopatía de Takotsubo<sup>22</sup>
  - Ascensión a grandes altitudes<sup>23</sup>

fluctuaciones de la presión arterial. El límite inferior y superior de autorregulación se encuentra en torno a 40-60 y 150-160 mmHg de presión arterial media, respectivamente. Por debajo del límite no puede asegurarse la perfusión cerebral, y por encima del mismo los mecanismos de vasoconstricción cerebral preventivos se ven superados, produciéndose

una vasodilatación pasiva secundaria que se traduce en hiperperfusión con afectación del lecho capilar y de la barrera hematoencefálica, generando edema vasogénico por trasudación de líquido hacia el espacio intersticial<sup>16,24,25</sup>.

- Hipótesis de vasoconstricción, hipoperfusión e isquemia secundaria. Según esta hipótesis, el aumento rápido de la presión arterial o, en los casos sin ella, el proceso inflamatorio o sistémico subyacente da lugar a un vasospasmo cerebral con hipoperfusión y fenómenos isquémicos secundarios con edema citotóxico y vasogénico asociados<sup>16,24,25</sup>.

Sin embargo, ninguna de las dos hipótesis es capaz de explicar por completo la fisiopatología del síndrome. Con respecto a la primera encontramos que el 50-70% de PRES se produce en el contexto de una HTA moderada-grave con mejoría del cuadro tras el tratamiento de estas cifras; sin embargo, en el resto de casos no existe una HTA manifiesta que justifique una claudicación de los mecanismos de vasorregulación, máxime si los límites superiores habituales de autorregulación se ven incrementados en el contexto de pacientes con HTA crónica o con estimulación simpática persistente<sup>9,16</sup>. Además, la extensión del edema vasogénico cerebral es significativamente menor en pacientes con mayor descontrol de cifras tensionales durante el episodio de PRES que en pacientes normotensos, como parecen demostrar estudios recientes de neuroimagen. Si la causa del PRES es la HTA, serían esperables resultados totalmente opuestos<sup>25</sup>. Por otra parte, la evidencia documentada de que en los pacientes con PRES se produzca una hiperperfusión secundaria está limitada a casos aislados estudiados mediante técnicas de tomografía por emisión de fotón único (SPECT)<sup>26</sup> y, muy ocasionalmente, mediante resonancia magnética (RM) de perfusión<sup>27</sup>.

En la mayoría de casos el PRES ocurre en el contexto de un proceso sistémico grave, como por ejemplo la eclampsia, sepsis, enfermedad autoinmune, etc., que conlleva una importante activación del sistema inmune y de las células endoteliales, daño endotelial secundario, efectos neurotóxicos directos, inestabilidad vascular con vasoconstricción asociada e hipoperfusión tisular secundaria; suficiente todo ello, en muchos casos, para desencadenar el proceso subyacente al edema cerebral, en el que incluso la elevación de cifras tensionales podría ser reactiva más que etiológica<sup>12,16,17</sup>.

Estudios recientes revelan la existencia de una vasculopatía asociada al PRES con regiones de vasoconstricción, vasodilatación e hipoperfusión en imágenes de angio-RM, angiografía por sustracción digital, dúplex transcraneal, RM de perfusión y SPECT cerebral, tanto en pacientes normo como hipertensos, y con reversibilidad de las mismas tras resolución o mejoría del cuadro clínico<sup>16,25</sup>.

Existen dos mecanismos posibles que justifiquen la producción de edema intersticial (vasogénico). Uno es el incremento de la presión hidrostática en la microvasculatura, especialmente en el contexto de zonas de vasodilatación

e hiperperfusión; sin embargo, como hemos comentado, existe evidencia escasa que lo apoye. Por otra parte, parece difícil de explicar la presencia de edema intersticial en el contexto de una disminución de la presión hidrostática capilar por vasoconstricción e hipoperfusión, salvo que se justifique por un segundo mecanismo teórico como podría ser el incremento de la permeabilidad de la microvasculatura. Estudios realizados en este ámbito mediante técnicas de RM de perfusión no han conseguido confirmarlo, aunque probablemente debido al bajo tamaño muestral<sup>26</sup>. Según otros autores, el edema vasogénico puede ser explicado en el contexto de la hipoperfusión y vasoconstricción cerebral por la generación de zonas de hipoxia focales que estimularían a las células endoteliales y la angiogénesis<sup>16</sup>. El factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor* [VEGF]) aumenta de manera proporcional al grado de hipoxia, estimulando la angiogénesis y promoviendo la permeabilidad endotelial, y con ello la presencia de edema vasogénico<sup>28</sup>. Lo que no parece posible explicar es la baja frecuencia de zonas de edema citotóxico irreversible en el PRES, que contrasta con el hecho de plantear la hipoxia-isquemia como la base fisiopatológica en estos cuadros<sup>8,11,24</sup>.

En cualquier caso, la fisiopatología del PRES sigue siendo debatida, especialmente por la heterogeneidad de procesos causales intervinientes, que sin embargo desembocan en un síndrome con características clínicas y de neuroimagen semejantes en todos los casos.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas del PRES pueden desarrollarse a lo largo de varios días o presentarse de forma aguda. En una de las series más extensas publicadas, la presentación como encefalopatía fue la más frecuente, estando presente en el 92% de casos. El 39% de casos presentaba trastornos visuales, el 53% cefalea y el 87% crisis comiciales (26% de inicio focal y 37% recurrentes). La presentación con otro tipo de focalidad neurológica se considera rara<sup>14</sup>. En algunos casos atípicos, como por ejemplo la afectación infratentorial, puede presentar afectación de pares craneales, sintomatología cerebelosa o hemiparesia<sup>29</sup>. La exploración oftalmológica puede ser normal o revelar signos de hipertensión intracraneal como papiledema, hemorragias o exudados retinianos<sup>6</sup>.

Hasta el 70% de casos pueden presentarse en el contexto de cifras elevadas de presión arterial (en torno a un 25-125% respecto a sus valores basales habituales), especialmente de predominio en las 12 h previas a la sintomatología neurológica<sup>10</sup>, bien de manera aislada o asociadas a otros factores comórbidos predisponentes como por ejemplo fallo renal agudo. Las características clínicas pueden simular las presentes en un ictus de territorio posterior<sup>5</sup>, lo que requiere su despistaje emergente, especialmente en aquellos pacientes que acuden al hospital en periodo ventana para tratamiento trombolítico. El diagnóstico diferencial con el PRES en estas situaciones

exige una alta sospecha clínica, aunque en algunos casos solo será posible en función del apoyo de determinadas pruebas complementarias.

## NEUROIMAGEN

Las características de neuroimagen del PRES son bastante típicas, con una afectación subcortical predominantemente occipital y simétrica con preservación del ribete cortical. En algunos casos pueden afectarse otras áreas cerebrales, incluyendo, por orden de frecuencia, los lóbulos parietales (58%), lóbulos frontales (30%), lóbulos temporales (12,5%), cerebelo (11,5%), esplenio del cuerpo calloso (6%), tálamo (5%), tronco de encéfalo (4%)<sup>10</sup>, e incluso afectación espinal de manera anecdótica<sup>30</sup> o de casos unilaterales aislados (5%)<sup>14</sup>. De forma excepcional, se ha descrito una afectación cerebelosa con hidrocefalia secundaria y herniación transtentorial ascendente<sup>31,32</sup>, que parece ser más frecuente en pacientes con enfermedades autoinmunes<sup>9</sup>.

Frecuentemente, puede remedar una afectación de territorios frontera entre varias arterias, superficial en el 43% de casos y profundo en el 5%<sup>9</sup>. A medida que aumenta el edema cerebral pueden desarrollarse lesiones confluentes que pueden estar presentes hasta en un 5% según las series<sup>14</sup>.

La razón de este predominio por las regiones posteriores del cerebro permanece sin aclarar, aunque parece relacionada con una menor inervación simpática y un peor control de la autorregulación cerebral en estas áreas. Generalmente, la cisura calcarina y las regiones occipitales paramedianas suelen estar preservadas, peculiaridad esta que permite la diferenciación con los infartos isquémicos simultáneos de ambas arterias cerebrales posteriores típicas del síndrome del *top* de la basilar, que además suele asociar afectación talámica o mesencefálica<sup>5,11</sup>. Otra característica a tener en cuenta es que, mientras en el PRES los estudios de tomografía computarizada (TC) o RM craneal convencional son manifiestamente patológicos desde el mismo momento de iniciada la clínica, en la patología isquémica se requieren horas para alcanzar la misma expresividad radiológica<sup>10</sup>. También el dúplex transcraneal ofrecerá una información muy valiosa para descartar patología oclusiva de grandes vasos intracraneales.

Aunque inicialmente el PRES fue descrito como un síndrome de afectación exclusiva de la sustancia blanca, comunicaciones posteriores describen una frecuencia muy variable de afectación de sustancia gris asociada, oscilando entre el 10<sup>9</sup> y el 94% según las series<sup>11</sup>, siendo más frecuente en pacientes con sepsis o infecciones activas<sup>9</sup>.

La TC craneal (Fig. 1) permite detectar áreas hipodensas de predominio en regiones posteriores; sin embargo, es poco sensible<sup>33</sup> en comparación con la RM convencional, en la que las áreas afectas se presentan hiperintensas en secuencias potenciadas en T2 e iso o

hipointensas en las secuencias potenciadas en T1<sup>17</sup>. Las imágenes FLAIR (Fig. 2) son especialmente sensibles para detectar afectación cortical, puesto que suprimen la señal del líquido cefalorraquídeo<sup>7</sup>. Hasta en el 13% de casos puede presentarse realce con la administración de gadolinio, lo que representa un factor de mal pronóstico según algunos autores<sup>33</sup>.

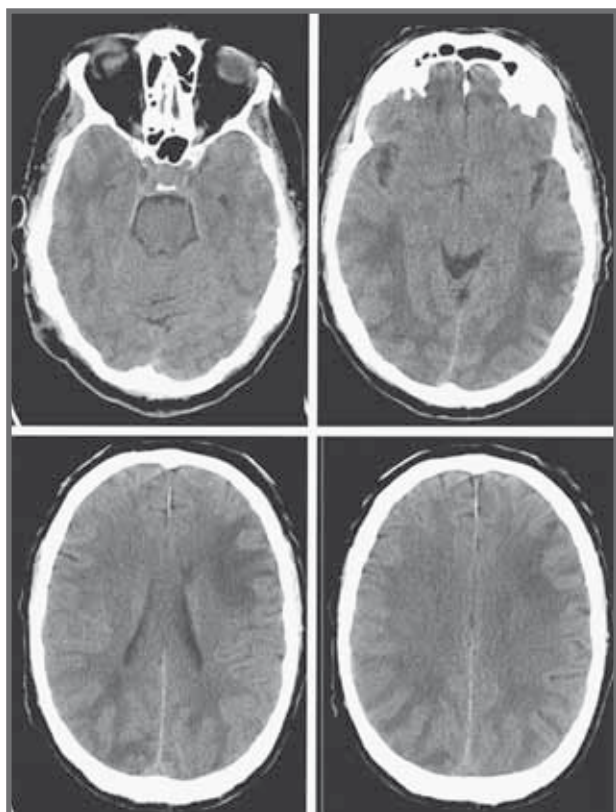
Cabe destacar los estudios mediante RM de difusión, pues aportan una información valiosa tanto desde el punto de vista fisiopatológico, pronóstico, como del diagnóstico diferencial con la isquemia cerebral. En el PRES las lesiones suelen aparecer hipo o isointensas en las imágenes de RM de difusión (*diffusion weighted image* [DWI]) e hiperintensas en el mapa *apparent diffusion coefficient* (ADC)<sup>34</sup>. Estos hallazgos son compatibles con zonas de edema vasogénico en el que existe un aumento de la movilidad de las moléculas de agua y, por tanto, una difusión facilitada, en contraposición al edema citotóxico propio de la isquemia cerebral aguda que muestra imágenes hiperintensas en DWI e hipointensas en el ADC, indicativo de restricción de la difusión. En algunas ocasiones, en el PRES pueden visualizarse zonas de incremento de señal en DWI como resultado de un aumento de la señal T2 por el aumento de moléculas de agua en las zonas de edema vasogénico. El mapa ADC permite sustraer la contribución de la señal T2 subyacente, visualizándose como un incremento de señal en ADC que es conocida como «brillar a través de T2» (*T2 shine through*), y que no representa áreas de isquemia cerebral<sup>11,33,34</sup>. En zonas de edema manifiesto la microcirculación local puede verse impedida por aumento de la presión tisular, conduciendo a áreas de isquemia irreversible que serían visualizables como áreas de hiperintensidad en DWI con seudonormalización en el ADC<sup>11,33,34</sup>. Este último fenómeno puede ocurrir hasta en el 11-26% de casos, y se asocia a un peor pronóstico<sup>24,35</sup>.

La presencia de hemorragia parenquimatosa o subaracnoidea (HSA) en el PRES no es despreciable, pudiendo llegar a producirse hasta en un 19,4% de los pacientes (17,5 y 5,3%, respectivamente) en algunas series. Las HSA suelen ocurrir en la convexidad, en pequeña cuantía y respetando las cisternas basales, sin embargo las hemorragias parenquimatosas suelen ser multifocales en zonas de edema cerebral. Ambas pueden asociarse a un peor pronóstico<sup>36</sup>.

Los estudios vasculares mediante angio-RM y angiografía por sustracción digital pueden revelar áreas de vasculopatía en forma de vasoconstricción difusa e incluso áreas de vasoconstricción y vasodilatación focales que asemejan un collar de cuentas, reversibles en la gran mayoría de casos<sup>25</sup>.

Han sido descritas áreas de hipoperfusión coincidentes con las zonas de edema cerebral hasta en un 86% de las ocasiones, tanto mediante técnicas de RM de perfusión<sup>25</sup> como con SPECT<sup>24</sup>, lo que pondría en duda la hipótesis de la hiperperfusión en el PRES que solo ha podido ser evidenciada mediante estas técnicas en casos

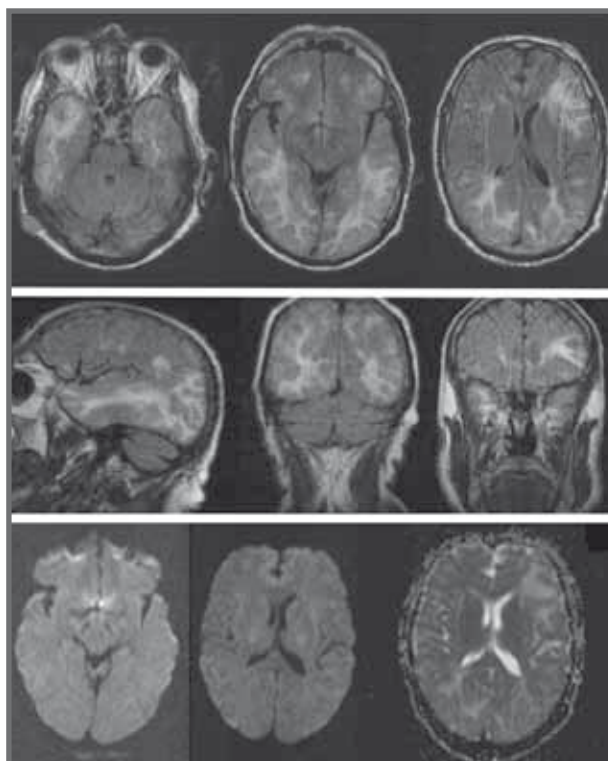




**FIGURA 1.** TC craneal urgente sin administración de contraste endovenoso, realizada a un paciente con focalidad hemisférica derecha de inicio agudo debido a un PRES secundario a descontrol de cifras tensionales y fallo renal agudo, que muestra una marcada hipodensidad difusa, bilateral y simétrica de la sustancia blanca de ambos lóbulos temporales, parietales y occipitales, sin pérdida de la diferenciación corticosubcortical, así como una hipodensidad subcortical de localización frontoparietal izquierda de las mismas características.

puntuales<sup>16,24</sup>. La RM de perfusión permite detectar diferencias significativas entre las ratios de perfusión de regiones posteriores respecto a anteriores, en pacientes sanos y con PRES en prácticamente la totalidad de casos estudiados<sup>27</sup>.

Los hallazgos de RM espectroscópica son equívocos, pudiendo deberse a las variaciones en gravedad y en el momento evolutivo en que fue realizada la técnica en los diferentes estudios<sup>37</sup>; se ha evidenciado reducción de las ratios N-acetilaspártato/colina y N-acetilaspártato/creatina<sup>38</sup> y aumento de la ratio colina/creatina, con colina normal o elevada<sup>37</sup> en las zonas de edema vasogénico, que pueden tender a la resolución<sup>38</sup> o persistir<sup>39</sup>. A lo largo del proceso evolutivo del PRES la colina tiende a elevarse en fase subaguda, pudiendo ser reflejo de mecanismos de recuperación como la síntesis de membrana por activación glial en respuesta al daño tisular<sup>37</sup>. Las lesiones con reducción del N-acetilaspártato, como marcador de daño neuronal, podrían tener menor probabilidad de resolución<sup>40</sup>,



**FIGURA 2.** Imágenes de RM craneal urgente realizada al mismo paciente. **A:** cortes axiales FLAIR donde se evidencian lesiones hiperintensas con afectación exclusiva de sustancia blanca a nivel de ambos lóbulos occipitales, temporales, parietales y en región frontoparietal izquierda. **B:** estudio FLAIR sagital (primera imagen por la izquierda) y coronal (segunda y tercera imagen por la izquierda) con visualización de los mismos hallazgos. **C:** RM de difusión (DWI) en la que las lesiones son isointensas, no visualizándose en esta secuencia (primeras dos imágenes por la izquierda). Mapa ADC con lesiones hiperintensas en las localizaciones descritas, indicando difusión facilitada y, por tanto, compatibles con áreas de edema vasogénico (tercera imagen por la izquierda).

aunque existe discrepancia al respecto<sup>37</sup>. Puede detectarse un pico de lactato ocasionalmente, especialmente en casos con vasospasmo o isquemia secundaria. Todos estos hallazgos contribuirían al diagnóstico diferencial con lesiones desmielinizantes o encefalopatías mitocondriales, siendo menos útil en los casos de encefalitis virales<sup>37</sup>.

El estudio neurosonológico transcraneal es útil para poner de manifiesto datos sugestivos de vasospasmo focal o difuso, que obligan en algunos casos al diagnóstico diferencial con cuadros vasculíticos cerebrales, isquemia cerebral aguda con embolias en recanalización o incluso presuponer un mecanismo de hiperperfusión subyacente<sup>15,41</sup>. Existe un mayor número de publicaciones en relación con PRES asociado a preeclampsia, en las que la presión de perfusión cerebral estimada por Doppler transcraneal puede ser normal, alta o baja dependiendo de la gravedad clínica, la presión arterial sistémica, el estado vascular

y el momento evolutivo; estos autores postulan que la eclampsia, por tanto, es el resultado final de dos mecanismos patológicos diferentes en función del grado de perfusión cerebral, e incluso defienden la utilización de medidas terapéuticas individualizadas diferentes según estos hallazgos<sup>42</sup>. En cualquier caso, la aportación de la neurosonología transcraneal para el estudio de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al PRES parece reducida debido a la ausencia de estimaciones directas y a que los efectos vasoactivos de los fármacos empleados en el tratamiento de estos pacientes artefactan los resultados.

## HISTOPATOLOGÍA

La mayoría de casos publicados de histopatología en el PRES corresponden a casos obtenidos de manera tardía en el curso de la enfermedad. Aquellos en los que se realizó el estudio en fase aguda demuestran áreas de edema vasogénico, astrocitos activados, macrófagos y linfocitos aislados sin datos de inflamación, isquemia o daño neuronal. Los casos tardíos muestran zonas de desmielinización y áreas de palidez axonal con isquemia, daño neuronal anóxico, necrosis laminar y hemorragias antiguas<sup>24</sup>. Existe un único caso publicado de reversibilidad del síndrome con demostración histológica<sup>12,43</sup>.

## PRONÓSTICO, RESOLUCIÓN DE LESIONES Y RECURRENCIAS

El riesgo de recurrencia del PRES es bajo, en torno al 4-8%<sup>44,45</sup>, y generalmente asociado a HTA grave, anemia de células falciformes, enfermedades autoinmunes y alotrasplante de médula ósea<sup>44</sup>.

El 60-65% de hallazgos en la RM craneal<sup>14</sup> y la angio-RM de polígono de Willis<sup>25</sup> son reversibles en los estudios de control generalmente realizados varios meses después. La resolución radiológica más rápida descrita fue a los 5 días<sup>14</sup>.

Respecto al pronóstico, la mayoría de pacientes experimenta una mejoría clínica de manera completa a lo largo de las primeras 2 semanas<sup>5</sup>, media de 7,5 días<sup>45</sup>, por lo que la resolución de la sintomatología suele preceder a la resolución radiológica.

## TRATAMIENTO

El tratamiento precoz es esencial en el PRES para disminuir el riesgo de daño cerebral permanente. Se fundamenta en el control de las cifras de presión arterial (PA), retirada de medicación potencialmente influyente y el uso de medicación anticomicial, si fuera necesario<sup>15</sup>. Es importante, como se ha comentado previamente, el diagnóstico diferencial con la isquemia cerebral por las implicaciones terapéuticas obvias y por el hecho de que las guías internacionales, al contrario que en el PRES, no recomiendan el tratamiento de la HTA leve-moderada en

el contexto agudo de un ictus isquémico<sup>46</sup>. En los casos de PRES de inicio agudo con clínica focal, si no se realiza un diagnóstico diferencial adecuado con la isquemia cerebral, la potencial aplicación de un tratamiento trombolítico, además de obviamente no aportar ningún efecto beneficioso, podría tener consecuencias devastadoras en casos con hipertensión arterial lábil y, especialmente, como se sospecha, en el contexto de un cuadro sistémico con afectación de la permeabilidad de la microcirculación cerebral. De todos los pacientes recibidos a través de los sistemas de código ictus, hasta en un 2,8-18%<sup>47,48</sup> se realizó finalmente un diagnóstico diferente al de ictus isquémico. Este grupo constituye los denominados *stroke mimics* (simuladores de ictus). Son más frecuentes en pacientes jóvenes que en ancianos (21 vs 3%)<sup>49</sup> y, hasta donde conocemos, solo existe una serie en la que se considera el PRES como un posible *stroke mimic*<sup>50</sup>. No se dispone de información acerca de las posibles consecuencias de un tratamiento trombolítico inadecuadamente indicado en estos casos. En nuestro hospital, el PRES supone el 0,9% de todos los códigos ictus y un 6% de todos los *stroke mimics* recibidos en 2009.

En la encefalopatía hipertensiva se recomienda reducir un 20-25% las cifras de PA media en las primeras 2 h o reducir la PA diastólica hasta los 100 mmHg. Los fármacos de elección incluyen los antagonistas del calcio (nifedipino), labetalol<sup>11</sup> y, en ocasiones, los ansiolíticos<sup>10</sup>. Nitroprusiato puede usarse como fármaco de segunda línea<sup>26</sup>. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) deben usarse con cautela en casos con hipovolemia o con estenosis de arteria renal. Los pacientes que desarrollen una crisis convulsiva requerirán administración de fármacos antiepilépticos que no deben mantenerse tras haberse resuelto el cuadro clínico. Los inmunosupresores deberán ser retirados o reducidos<sup>11</sup>, pudiendo ser reintroducidos tras la normalización de las cifras de PA sin que se haya descrito mayor riesgo de recurrencias<sup>10</sup>. Debe evitarse la administración de esteroides, habitualmente usados para tratar el edema cerebral asociado a lesiones expansivas, pues pueden empeorar el cuadro<sup>10</sup>.

En los casos de preeclampsia-eclampsia el tratamiento de elección es la extracción del feto y la placenta; para las crisis comiciales en estos casos el magnesio es más eficaz que el resto de fármacos antiepilépticos, y como antihipertensivos puede usarse labetalol, metildopa e hidralazina. Los IECA están contraindicados, y atenolol puede tener efectos sobre la función placentaria y el crecimiento fetal<sup>11</sup>.

En otras ocasiones se requiere un manejo totalmente diferente, como por ejemplo el edema cerebral asociado a grandes altitudes, en el que el tratamiento de elección es el descenso a cotas más bajas, el uso de cámara hiperbárica y dexametasona, esta última de gran eficacia, contrastando con la recomendación en contra de su uso en el resto de casos e incluso por el hecho de ser un factor etiológico en sí misma en otras ocasiones<sup>10,23</sup>.

## CONCLUSIONES

El PRES constituye un síndrome de etiología muy heterogénea aunque con sintomatología y hallazgos de neuroimagen bastante estereotipados. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al PRES siguen siendo debatidos pese al avance en las técnicas de neuroimagen, y sin duda supondrán un interesante reto al que enfrentarse en los próximos años.

## BIBLIOGRAFÍA

- Oppenheimer BS, Fishberg AH. Hypertensive encephalopathy. *Arch Int Med.* 1928; 41:246-78.
- Dillon WP, Rowley H. Editorial: The reversible posterior cerebral edema syndrome. *AJNR.* 1998;19:591.
- Casey SO, Truwitt C. Pontine reversible edema: a newly recognized imaging variant of hypertensive encephalopathy? *AJNR.* 2000;21:243-5.
- Port JD, Beauchamp NJ. Reversible intracerebral pathologic entities mediated by vascular autoregulatory dysfunction. *Radiographics.* 1998;18:353-67.
- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996;34:494-500.
- Pula JH, Eggenberger E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19:479-84.
- Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwitt CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR.* 2000;21:1199-206.
- Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR.* 2002; 23:1038-48.
- Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:427-32.
- Schwartz RB. Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *The Neurologist.* 2002;8:22-34.
- Stott VL, Hurrell MA, Anderson TJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed. *Intern Med J.* 2005;35:83-90.
- Caminero AB. Síndrome de encefalopatía posterior reversible. *Neurología.* 2005; 20:327-31.
- Gupta S, Goyal VK, Talukdar B. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in post streptococcal glomerulonephritis. *Indian Pediatr.* 2010;47:274-6.
- Lee VH, Wijidicks EFM, Manno EM, Rabinstein AA. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol.* 2008;65:205-10.
- Montaner J, Molina C, Álvarez-Sabín J, Ordi J. Manifestaciones neurológicas en la púrpura de Schönlein-Henoch. ¿Vasculitis cerebral o leucoencefalopatía posterior reversible? *Med Clin (Barc).* 2000;115:677.
- Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR.* 2008;29:1043-9.
- López-García F, Amorós-Martínez F, Sempere AP. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. *Rev Neurol.* 2004;38:261-6.
- Marinas Alejo A, Gutiérrez-Gutiérrez G, Carrera Goñi N. Encefalopatía posterior reversible producida por tacrolimus. *Neurología.* 2005;20:379.
- Ebbo M, Benarous L, Thomas G, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by a cough and cold drug containing pseudoephedrine. *Rev Med Interne.* 2010. [Epub ahead of print]
- Bhagavati S, Choi J. Atypical cases of posterior reversible encephalopathy syndrome. Clinical and MRI features. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26:564-6.
- Ulaşlı AM, Kutlu G, Kocatürk O, Özçakar L. Posterior reversible encephalopathy during an attack of familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2010. [Epub ahead of print]
- Papanikolaou J, Tsiarantaki M, Koukoulitsios G, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and Takotsubo cardiomyopathy: the role of echocardiographic monitoring in the ICU. *Hellenic J Cardio.* 2009;50:436-8.
- Clarke C. Neurology at high altitude. *Practical Neurology.* 2006;6:230-7.
- Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome. Part 1: Fundamental imaging and clinical features. *AJNR.* 2008;29:1036-42.
- Bartynski WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR.* 2008;29:447-55.
- Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, et al. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging and SPECT imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1992; 159:379-83.
- Brubaker LM, Smith JK, Lee YZ, Lin W, Castillo M. Hemodynamic and permeability changes in posterior reversible encephalopathy syndrome measured by dynamic susceptibility perfusion-weighted MR imaging. *AJNR.* 2005;26:825-30.
- Schoch HJ, Fischer S, Marti HH. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression causes vascular leakage in the brain. *Brain.* 2002;125:2549-57.
- Decker DA, Falchook AD, Yachnis AT, Water MF. Radiographic and pathologic findings in an atypical brainstem variant of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *The Neurologist.* 2009;15:354-6.
- Briganti C, Caulo M, Notturmo F, Tartaro A, Uncini A. Asymptomatic spinal cord involvement in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology.* 2009; 73:1507-8.
- Adamson DC, Dimitrov DF, Bronec PR. Upward transtentorial herniation, hydrocephalus and cerebellar edema in hypertensive encephalopathy. Case report and literature review. *The Neurologist.* 2005;11:171-5.
- Lee SY, Dinesh SK, Thomas DJ. Hypertension-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome causing obstructive hydrocephalus. *J Clin Neurosci.* 2008; 15:457-9.
- Mukherjee P, McKinstry RC. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: evaluation with diffusion tensor MR imaging. *Radiology.* 2001;219:756-65.
- Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion weighted MRI. *Neurology.* 1998;51:1369-76.
- Koch S, Rabinstein A, Falcone S, Forteza A. Diffusion-weighted imaging shows cytotoxic and vasogenic edema in eclampsia. *AJNR.* 2001;22:1068-70.
- Sharma A, Whitesell RT, Moran KJ. Imaging pattern of intracranial hemorrhage in the setting of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neuroradiology.* 2009. [Epub ahead of print]
- Lee SY, Kim SH, Lee SH, Baek HJ, Shon HS, Kim SS. Serial MR spectroscopy in relapsing reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *The Neurologist.* 2009; 15:338-41.
- Eichler FS, Wang P, Wityk RJ, Beauchamp NJ Jr, Barker PB. Diffuse metabolic abnormalities in reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *AJNR.* 2002; 23:833-7.
- Sengar AR, Gupta RK, Dhanuka AK, et al. MR imaging, MR angiography and MR spectroscopy of the brain in eclampsia. *AJNR.* 1997;18:1485-90.
- Russell MT, Nassif AS, Cacayorin ED, Awwad W, Perman W, Dunphy F. Gemcitabine-associated posterior reversible encephalopathy syndrome: MR imaging and MR spectroscopy findings. *Magn Reson Imaging.* 2001;19:129-32.
- Oehm E, Hetzel A, Eis T, et al. Cerebral hemodynamics and autoregulation in reversible posterior leukoencephalopathy syndrome caused by pre-eclampsia. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22:204-8.
- Belfort M, Giannina G, Allan HJ. Transcranial and orbital Doppler ultrasound in normal pregnancy and preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:479.
- Ohbu S, Uekusa T, Watanabe F, Chohnabayashi N. Histologic evidence of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Intern Med.* 1999;38:73.
- Sweany JM, Bartynski WS, Boardman JF. "Recurrent" posterior reversible encephalopathy syndrome: report of 3 cases-PRES can strike twice! *J Comput Assist Tomogr.* 2007;31:148-56.
- Roth C, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome – Long-term follow-up. *JNNP.* 2009. [Epub ahead of print]
- Adams HP, Del Zoppo JG, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke.* 2007;38:1655-711.
- Winkler DT, Fluri F, Fuhr P, et al. Thrombolysis in stroke mimics: frequency, clinical characteristics, and outcome. *Stroke.* 2009;40:1522-5.
- Hemmen TM, Meyer BC, McClean TL, Lyden PD. Identification of nonischemic stroke mimics among 411 code strokes at the University of California, San Diego, Stroke Center. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008;17:23-5.
- Vroomen PCAJ, Buddingh MK, Luijckx GJ, De Keyser J. The incidence of stroke mimics among stroke department admissions in relation to age group. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008;17:418-22.
- Shellhaas RA, Smith SE, O'Tool E, Licht DJ, Ichord RN. Mimics of childhood stroke: characteristics of a prospective cohort. *Pediatrics.* 2006;118:704-9.