









Crisis epilépticas en enfermedad renal crónica: etiología y abordaje

Seizures in chronic kidney disease: etiology and approach

Mario A. Sebastián-Díaz^{1,2*}, Salvador Martínez-Medina³, Jimena González-Salido^{4,5},
Jimena Colado-Martínez^{4,5}, César D. Tamayo-de León³, Samara Herrera-Rivera⁶,
Maricarmen Fernández-González-Aragón⁷ e Iris E. Martínez-Juárez^{4,8}

¹Servicio de Nefrología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, Ciudad de México; ²Facultad de Ciencias de Salud, Programa de Doctorado en Ciencias de Salud, Universidad Anáhuac Norte, Edo. de México; ³Programa de Residencia de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México; ⁴Clínica de Epilepsia, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México; ⁵Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México; ⁶Programa de Estancias de Investigación, Universidad Salazar, Tuxtla Gutiérrez, Chis.; ⁷Departamento de Neurofisiología Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México; ⁸Laboratorio de Neurofisiología Cognitiva y Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México. México

Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) se asocia a una elevada morbi-mortalidad, disminución en la calidad de vida y repercusiones económicas. Las complicaciones neurológicas son diversas a pesar de los avances en el manejo médico y en las terapias de sustitución y el trasplante renal. La localización del daño secundario a la ERC puede involucrar el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso autónomo. Las alteraciones corticales incluyen deterioro cognitivo, encefalopatía, demencias, asterixis, mioclonías, eventos vasculares cerebrales y crisis epilépticas (CE). Las CE son complicaciones frecuentes en la ERC y su origen puede estar relacionado con la enfermedad subyacente, por la disminución en la tasa de filtrado glomerular, alteraciones hemodinámicas, electrolíticas, hormonales, o como consecuencia de las terapias de sustitución renal. El manejo de las CE en la ERC requiere un amplio conocimiento de los aspectos fisiopatológicos y la detección temprana de los factores de riesgo asociados a su aparición. Las principales causas de CE en la enfermedad renal son encefalopatía urémica, síndrome de desequilibrio por diálisis, trastornos hidroelectrolíticos, trasplante renal y asociada a fármacos. La aparición de CE es una complicación muy frecuente y requiere un enfoque multidisciplinario entre las diferentes áreas de la medicina involucradas, especialmente neurología y nefrología.

Palabras clave: Crisis epilépticas. Riñón. Enfermedad renal crónica. Sistema nervioso central.

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is associated with high morbidity and mortality, decreased quality of life and economic repercussions. Neurological complications are diverse, despite advances in medical management, replacement therapies and kidney transplantation. The location of damage secondary to CKD may involve the central nervous system (CNS), the peripheral nervous system, and the autonomic nervous system. Cortical alterations include cognitive impairment, encephalopathy, dementia, asterixis, myoclonus, cerebral vascular events, and seizures. These are a frequent complication in CKD and their origin may be related to the underlying disease, due to a decrease in the glomerular filtration rate, hemodynamic, electrolyte,

*Correspondencia:

Mario A. Sebastián-Díaz

E-mail: mario.alberto.sebastian@pemex.com

Fecha de recepción: 12-11-2024

Fecha de aceptación: 13-11-2024

DOI: 10.24875/ANC.M24000027

Disponible en línea: 08-04-2025

Arch Neurocién (Mex). 2025;30(1):35-43

www.archivosdeneurociencias.mx

or hormonal disturbances, or because of renal replacement therapies. The management of seizures in CKD requires extensive knowledge of the pathophysiological aspects and early detection of the risk factors associated with their appearance. The main causes of seizures in kidney disease are uremic encephalopathy, dialysis imbalance syndrome, hydro electrolyte disorders, kidney transplant or associated with drugs. The appearance of seizures is a very common complication and requires a multidisciplinary approach between the different areas of medicine involved, especially neurology and nephrology.

Keywords: Epileptic seizures. Kidney. Chronic kidney disease. Central nervous system.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como una pérdida lenta y progresiva de la filtración glomerular (FG). Aunque puede ser consecuencia de muchos padecimientos, las manifestaciones clínicas son las mismas. Inmediatamente después de la pérdida de la función renal, se desarrollan mecanismos de adaptación de las nefronas remanentes con hipertrofia compensadora de los glomérulos y de los túbulos funcionales, en un intento de mantener la composición extracelular del líquido y el equilibrio interno. Al progresar la insuficiencia renal, se pierden los mecanismos de adaptación, lo que representa complicaciones sistémicas como hipertensión arterial, anemia, hipertrofia del ventrículo izquierdo, enfermedad renal ósea asociada a la ERC, incremento en el riesgo cardiovascular, dislipidemia, inflamación, desnutrición y muerte¹.

La incidencia y prevalencia de la ERC es difícil de determinar dada su naturaleza, ya que la mayoría de las veces es silente y provoca signos y síntomas de manera muy tardía, sin dejar de lado los pocos registros existentes, especialmente a nivel nacional. En la actualidad se ha señalado un incremento en la prevalencia e incidencia de la ERC de más del 10% en la población adulta y del 20% en los mayores de 60 años, datos que pueden variar dependiendo de la población estudiada, lo que ocasiona un elevado número de casos no diagnosticados y tratados, resultando en pronósticos desalentadores^{2,3}.

Un análisis realizado por el grupo Carga Global de Enfermedades (GBD *Chronic Kidney Disease Collaboration*) mediante el análisis de literatura publicada, sistemas de registro civil, registros de enfermedad renal en etapa terminal y encuestas de hogares, determinó que a nivel mundial en 2017 hubo 697.5 millones (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 649.2-752.1) de casos de ERC. Casi un tercio de los pacientes vivían en dos países, China e India, mientras que Bangladesh, Brasil, Indonesia, Japón, México, Nigeria, Pakistán, Rusia, EE.UU. y Vietnam tenían más de 10 millones de casos de ERC cada uno. Se estimó una

prevalencia mundial de ERC del 9.1%, la cual se ha mantenido constante desde el año 1990⁴.

Para realizar el diagnóstico de ERC es necesaria la presencia de indicadores de daño, que son alteraciones en los estudios de imagen y presencia de proteinuria, además de la disminución del FG utilizando la creatinina para el cálculo de este. Las guías *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) la clasifican en cinco estadios conforme la enfermedad va progresando y con base en el nivel de FG, siendo la clase 5 la que corresponde a un FG por debajo de 15 ml/min. Recientemente, se actualizaron los lineamientos, guías para diagnóstico, evaluación y tratamiento por parte de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO)^{5,6} (Tablas 1 y 2).

Las manifestaciones clínicas del síndrome urémico son diversas y abarcan prácticamente todos los órganos. Muchas dependen del nivel del FG, es decir, de la clasificación de las guías KDIGO para ERC y del nivel de solutos urémicos. Tradicionalmente, el término uremia se refiere a lo que sucede en aquellos pacientes con ERC que muestran un aumento en las concentraciones de urea en sangre o bien a los enfermos que padecen insuficiencia renal. Su espectro de manifestaciones es muy amplio: hipertensión por sobrecarga de volumen, tetania causada por hipocalcemia y anemia causada por deficiencia de eritropoyetina, entre otros. El incremento de solutos urémicos provoca la aparición, el desarrollo y la manifestación del síndrome urémico⁷.

Las toxinas urémicas en la ERC son amplias y diversas. Las más conocidas son: urea, creatinina, pseudouridina, metilguanidina, sulfato de indoxilo, ácido ortohipúrico, hormona paratiroidea, β 2-microglobulina, poliaminas, purinas, fenoles e índoles, fosfatos, ácidos urofuránicos, oligoelementos, dimetilarginina, oxalatos, óxido nítrico y homocisteína⁷.

Las complicaciones neurológicas son diversas y altamente prevalentes, a pesar de los avances en el manejo médico de los estadios avanzados de la enfermedad, como son las terapias dialíticas y el trasplante renal^{8,9}. Estas tienen múltiples mecanismos, incluyendo uremia, desequilibrios hidroelectrolíticos y alteraciones vasculares, entre otras⁹.

Tabla 1. Criterios para ERC (cualquiera de los siguientes por al menos 3 meses)

Marcadores de daño renal (uno o más)	Albuminuria (AER \geq 30 mg/24 h; ACR \geq 30 mg/g)
	Sedimento urinario anormal
	Electrolitos y otras anomalías debidas a trastornos tubulares
	Anormalidades detectadas por histología
	Anormalidades estructurales detectadas por imagen
	Antecedente de trasplante renal

AER: tasa de excreción de albúmina; ACR: cociente albúmina: creatinina urinaria; ERC: enfermedad renal crónica.

Modificada de Eknoyan et al., 2013⁸.

Tabla 2. Categorías de acuerdo con el filtrado glomerular

Categoría	FG (ml/min/1.73 m ²)	Nombre
G 1	> 90	Normal o alto
G 2	60-89	Ligeramente disminuido
G 3a	45-59	Ligera a moderadamente disminuido
G 3b	30-44	Moderada a gravemente disminuido
G 4	15-29	Gravemente disminuido
G 5	< 15	Insuficiencia renal

FG: filtrado glomerular.

Modificada de Eknoyan et al., 2013⁸.

Las principales complicaciones en el sistema nervioso central (SNC) se dividen en alteraciones corticales y subcorticales. Las corticales incluyen deterioro cognitivo, encefalopatía, demencias, asterixis, mioclonías, eventos vasculares cerebrales y crisis epilépticas (CE). Las subcorticales incluyen neuropatías de nervios craneales y trastornos del movimiento como enfermedad de Parkinson, corea o distonías^{8,9}.

Crisis epilépticas en enfermedad renal crónica

Las CE no son infrecuentes en pacientes con ERC, con una incidencia aproximada del 10%¹⁰. Su origen puede estar relacionado con la causa de la enfermedad renal, con las alteraciones generadas por la disminución en la tasa de FG (TFG), con las consecuentes alteraciones hemodinámicas, electrolíticas u hormonales, o como consecuencia de terapias de sustitución renal¹¹.

Respecto a la semiología de las CE, se han descrito crisis de tipo mioclónicas, focales con alteración de la consciencia, tónico-clónicas generalizadas y estado epiléptico convulsivo o no convulsivo¹². Cuando las CE aparecen por primera vez en pacientes con enfermedad renal, requieren un abordaje que incluya evaluación de electrolitos séricos (principalmente: calcio, sodio, fósforo y magnesio), neuroimagen y, en casos seleccionados, punción lumbar para excluir infecciones¹³.

El manejo de las CE en pacientes con ERC requiere un amplio conocimiento de los aspectos fisiopatológicos y la detección temprana de factores de riesgo asociados a su aparición⁹. La prescripción de fármacos anticrisis (FAC) en la población con ERC requiere una consideración cuidadosa, debido a la potencial alteración de su farmacocinética. En pacientes que se encuentran en terapia de sustitución renal, es importante conocer las propiedades de unión a proteínas y el tamaño molecular de los FAC, dado que la depuración de estos por hemodiálisis puede requerir un ajuste en la dosificación posterior a la terapia. Entre los FAC altamente ligados a proteínas se encuentran la fenitoína y el ácido valproico¹⁰.

Etiología de las crisis epilépticas en la enfermedad renal crónica

Encefalopatía urémica

La encefalopatía urémica (EU) es un síndrome que se presenta en pacientes con ERC avanzada, TFG < 15 ml/min/1.73 m², que no han recibido terapia sustitutiva o bien en los cuales la terapia sustitutiva no es adecuada o suficiente. Las CE son una manifestación tardía y se estima que ocurren en el 10% de los pacientes¹⁴.

Cuadro clínico

Las manifestaciones de la EU son fluctuantes entre horas o incluso días y pueden variar en gravedad dependiendo del nivel de TFG y de niveles de toxinas urémicas medibles, como la urea. Los síntomas de mayor gravedad ocurren primordialmente cuando la TFG es < mL/min/1.73 m²⁸. La clínica temprana puede ser sutil e inespecífica, en formas leves únicamente fatiga, apatía y alteraciones en la atención y concentración; en grados moderados, labilidad emocional, problemas de memoria e inversión del ciclo sueño-vigilia. Conforme avanza, puede progresar a disfunción

del lóbulo frontal, con paratonía, o reflejos de liberación frontal como presión palmar o reflejo palmo-mentoniano¹⁵. Finalmente, puede haber delirios, alucinaciones visuales y agitación hasta evolucionar a estupor, catatonía, coma y CE que suelen ser de inicio focal con consciencia preservada y/o con consciencia alterada que pueden evolucionar a un estado epiléptico focal motor, y crisis generalizadas como mioclonías y/o crisis generalizadas tónico-clónicas⁸.

Fisiopatología

Existen mecanismos propuestos que explican el desarrollo de CE en EU. En ERC, la actividad metabólica cerebral está reducida por un decremento en la neurotransmisión, asociado con un menor consumo de oxígeno neuronal. Las toxinas urémicas se acumulan por la imposibilidad de ser eliminadas vía renal, lo que provoca una alteración entre neurotransmisores excitatorios e inhibitorios.

Los compuestos de guanidino, ácido guanidino succínico y metilguanidina se han identificado como neurotoxinas; estos se elevan en el líquido cefalorraquídeo (LCR), antagonizan los receptores del ácido γ -aminobutírico y actúan de manera agónica sobre los receptores de glutamato *N*-metil-D-aspartato, causando una potenciación en la excitabilidad cortical y la aparición de CE^{16,17}.

La actividad de la proteína intercambiadora de sodio/calcio y la bomba de calcio-ATPasa juega un papel importante; exportan calcio fuera de las células excitables, lo que es importante para mantener el gradiente normal entre el exterior y el interior de las neuronas (10,000:1). En uremia, existe un incremento del transporte de calcio, llevando a una elevación de calcio intracelular, que ejerce un rol importante en la excitación neuronal; esto provoca que el contenido de calcio en la corteza cerebral se eleve al doble de la normalidad¹⁸ (Fig. 1).

Previamente, se consideraba la actividad de la hormona paratiroidea como un mecanismo importante; se observaba que en ERC las anomalías cognitivas y de electroencefalograma (EEG) mostraban mejoría tras realizar una paratiroidectomía¹⁸. Actualmente existe evidencia de mejoría de la EU posterior al tratamiento sustitutivo de la función renal, siendo el hiperparatiroidismo renal un factor que contribuye, pero no es la causa principal⁸.

Diagnóstico

El diagnóstico de EU se basa en la clínica y en la respuesta favorable posterior a una terapia de sustitución



Figura 1. Hallazgos electroencefalográficos en un paciente con encefalopatía urémica donde se observa un enlentecimiento generalizado con ondas trifásicas (electroencefalograma de un paciente atendido en consulta de la Clínica de Epilepsia, se recabó consentimiento informado).

renal apropiada. En pacientes con diagnóstico clínico incierto, los estudios de imagen y gabinete son útiles¹⁸. El LCR puede encontrarse anormal, reportándose moderada pleocitosis (generalmente < 25 células/mm³) e hiperproteínorraquia (usualmente < 100 mg/dl).

En el EEG se pueden identificar anomalías, principalmente durante la etapa aguda de EU; aunque no resultan específicas y en etapas iniciales puede ser normal¹⁹. Las anomalías pueden ser disfunción generalizada de predominio frontal, con abundantes ondas lentas delta, theta y, cuando la EU evoluciona a coma, puede haber ondas trifásicas generalizadas⁸.

La imagen de resonancia magnética habitualmente evidencia atrofia del parénquima cerebral con crecimiento y alargamiento ventricular¹⁸. Se ha descrito el signo del tenedor lenticular en la secuencia T2WI/FLAIR como un borde hiperintenso que delimita el límite lateral (cápsula externa) y medial (cápsula interna, láminas medulares interna y externa) de ambos putámenes en forma de tenedor, que es un signo fiable para el diagnóstico temprano de EU²⁰.

Tratamiento

Las modalidades de tratamiento para las complicaciones neurológicas asociadas a EU incluyen terapia de sustitución renal, trasplante renal, la corrección de los trastornos metabólicos y nutricionales, y el tratamiento sintomático específico. Gran parte de las alteraciones del SNC son reversibles en días o semanas tras el inicio del tratamiento sustitutivo; no obstante, habrá quienes persistan o recurran los síntomas, en muchas

ocasiones debido a dosis de diálisis insuficiente. Un incremento en la frecuencia y duración de esta puede considerarse una propuesta razonable⁸.

El tratamiento de la anemia en pacientes en terapia dialítica representa un punto clave en el manejo integral y multidisciplinario para alcanzar metas de hemoglobina de entre 11 a 12 mg/dl. El apoyo de agentes estimulantes de eritropoyesis se asocia con el restablecimiento de funciones cognitivas y con la disminución de la actividad lenta del EEG, sin embargo hay reportes que refieren que una corrección muy rápida y altas dosis de agentes estimulantes de eritropoyesis se pueden asociar a CE, causado por un incremento de la viscosidad de la sangre, aumento de las resistencias periféricas y presión arterial^{17,21}.

Una supresión de la hormona paratiroidea con análogos de vitamina D o calcimiméticos es conveniente dado el potencial de dicha hormona como neurotoxina, considerando los efectos antes descritos sobre el transporte del calcio neuronal¹⁸. Se puede considerar la paratiroidectomía cuando las diferentes alternativas de manejo médico bien empleadas han fallado⁸.

Síndrome de desequilibrio por diálisis

El síndrome de desequilibrio dialítico (SDD) se define como deterioro neurológico asociado a cambios metabólicos súbitos que ocurren en relación con terapias de sustitución renal, ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal^{8,9}. La mayor frecuencia ocurre después de la primera sesión, pero puede ocurrir (aunque en menor medida) en cualquier punto de la terapia en aquellos pacientes que reciben hemodiálisis. Se desconoce la prevalencia exacta; en la actualidad existe una tendencia a su reducción como resultado del inicio de la terapia sustitutiva en etapas más tempranas y prescripciones más conservadoras²².

Cuadro clínico

La sintomatología es variada, presentándose ansiedad, espasmos musculares, náuseas, cefalea y, en formas graves, confusión, *delirium*, CE de inicio generalizado, aumento de la presión intracraneal (PIC) e intraocular, coma o incluso arritmias que pueden ser letales^{9,23}. En la neuroimagen es frecuente observar edema cerebral difuso²⁴.

Fisiopatología

Es importante establecer la relación que existe entre la urea y su impacto sobre el SNC. Las células

endoteliales no fenestradas de la microvasculatura cerebral que conforman la barrera hematoencefálica (BHE) controlan la composición del líquido cerebral extracelular y del LCR; la función primordial de dicha barrera es regular el movimiento de pequeños solutos orgánicos e iones entre la sangre y el espacio extracelular cerebral. Dentro de las propiedades de las células de la BHE destacan: a) baja permeabilidad para iones; b) alto coeficiente de reflexión para solutos, y c) una alta resistencia eléctrica. La permeabilidad de la urea a través de la BHE es relativamente baja en comparación con otros solutos orgánicos y su entrada al cerebro se efectúa más lenta de lo que lo haría a otros tejidos⁸.

La BHE puede sufrir desorganización de su estructura al existir hiperosmolaridad y alterar la regulación del transporte a través de este espacio. En pacientes con ERC y terapia sustitutiva, posterior a la sesión de hemodiálisis, tienen concentraciones de urea dentro del LCR mayores que en la sangre, como consecuencia de una depuración de este y otros solutos de manera rápida, formando una osmolaridad mayor en el LCR que ocasiona un movimiento del agua hacia el SNC, provocando aumento de la PIC con generación de edema y posteriormente CE^{8,9,19,22} (Fig. 2).

El transporte de agua en la BHE es facilitado por las acuaporinas 4 (AQP4), mientras que el de la urea es mediado por el transportador de urea B1⁸. Existen dos teorías acerca del desarrollo de edema cerebral por uremia. La primera, denominada «efecto reverso de la urea», se basa en que las concentraciones de urea en el SNC se mantienen elevadas debido a la tasa de difusión más lenta que existe desde el SNC hacia la sangre en comparación con la tasa de difusión incrementada de la urea desde la sangre hacia el compartimento del dializador. La segunda, llamada «osmolaridad idiogénica», propone que la diferencia entre la osmolaridad no puede ser explicada en su totalidad a consecuencia de cambios en electrolitos y urea, proponiendo un mecanismo adicional de formación de nuevas moléculas orgánicas llamadas osmoles idiogénicos que contribuyen al aumento en la osmolaridad en el SNC, como mecanismo compensador al aumento en la osmolaridad sanguínea²². A pesar de diferencias entre ambas, las dos apoyan la idea de que una mayor concentración de urea y otros osmolitos en el SNC en comparación con la sangre al finalizar la terapia dialítica provocan un flujo de agua a los sitios con mayor osmolaridad. De la misma manera, los pacientes con prescripción de medicamentos y con terapia dialítica sufren

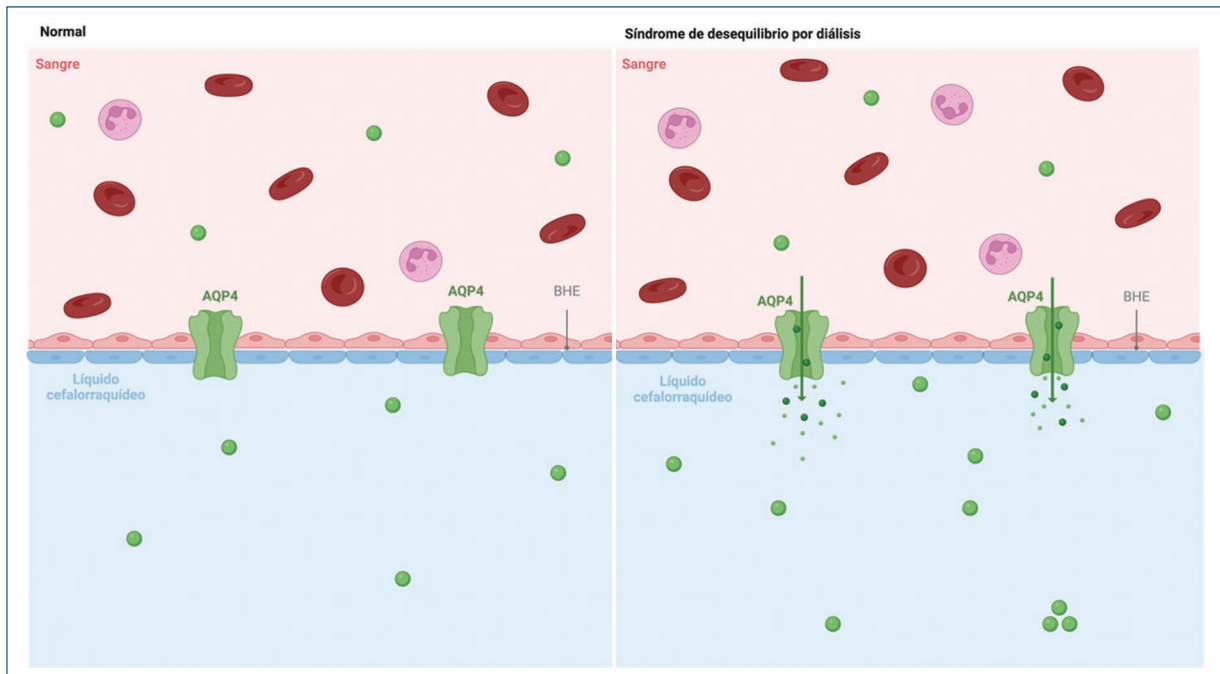


Figura 2. Fisiopatología del edema cerebral secundario a síndrome de desequilibrio por diálisis. Posterior a la sesión de hemodiálisis, la urea dentro del líquido cefalorraquídeo se encuentra a concentraciones mayores que en la sangre, la BHE puede sufrir cambios en su estructura al haber una hiperosmolaridad que altera la regulación del transporte, a su vez aumenta el gradiente de concentración que ocasiona un movimiento de agua hacia el sistema nervioso central que es facilitado por las AQP4, finalizando en una presión intracraneal aumentada que explica la presencia de edema cerebral y crisis epilépticas (*imagen creada por los autores*). AQP4: acuaporinas 4; BHE: barrera hematoencefálica.

alteraciones de distribución, metabolismo y depuración de los fármacos. Esto los hace más susceptibles a disminuir el umbral de crisis epilépticas¹⁷.

Manejo preventivo

La prevención tiene como pilar fundamental las medidas orientadas a evitar la formación del gradiente de concentración antes descrito. Una estrategia útil para evitar los cambios osmolares súbitos en pacientes que se encuentran en hemodiálisis convencional es iniciarla gradualmente, con menor tiempo e intervalos frecuentes, y flujos sanguíneos bajos en el riñón artificial. Estas medidas buscan una reducción < 40% de urea en la prescripción de diálisis^{8,22}.

Una medida adicional es implementar agentes osmóticos al flujo sanguíneo, lo cual ayuda a prevenir cambios osmolares súbitos, como la administración de sodio u otros agentes osmóticos. Altas concentraciones de glucosa o manitol intravenoso previo a la hemodiálisis tienen como consecuencia una menor aparición de síntomas relacionados con el SDD. Un estudio

realizado por Patel y cols. reportó que al utilizar ambos agentes en combinación, los cambios en osmolaridad de la sangre fueron más reducidos y solo se presentaron síntomas en el 10% de los pacientes²⁵.

Tratamiento

El tratamiento va dirigido a alcanzar una reducción en la PIC. Las maniobras estándar consisten en administrar manitol o solución salina hipertónica, con el objetivo de incrementar la osmolaridad y posteriormente hiperventilar al paciente. Esto se ha descrito en diferentes reportes de casos con una significativa reducción de síntomas²⁴, pero con desenlaces variables, ya que el punto crucial yace en las acciones preventivas²⁶.

Trastornos hidroelectrolíticos y metabólicos

La ERC puede causar cambios en niveles séricos de electrolitos y alteraciones metabólicas, que, al no ser oportunamente identificadas, no tratadas e incluso

inadecuadamente manejadas, pueden llevar a repercusiones incapacitantes, así como a un daño permanente al SNC y sistema nervioso periférico⁹.

Sodio

Los peligros de la hiponatremia se han descrito ampliamente, definida por niveles séricos de sodio < 135 mEq/l⁹. Las CE ocurren generalmente a < 120 mEq/l, la relación entre hiponatremia y CE es conocida, un descenso acelerado de sodio > 15 mmol/l es un factor de riesgo significativo aun cuando los niveles absolutos de sodio se encuentren > 120 mEq/l^{27,28}. La disminución en niveles séricos de sodio genera un gradiente de concentración entre el SNC y la sangre, lo anterior provoca una respuesta fisiológica compensatoria con el transporte osmótico de agua al interior de las células neuronales, causando edema cerebral, que es causa de la sintomatología neurológica como letargia, agitación, desorientación, náuseas, espasmos musculares y CE^{9,29}.

Los estados de hipernatremia, definidos como niveles séricos de sodio > 145 mEq/l, pueden ser predisponentes o causantes de CE. En hipernatremia aguda, el cerebro activa un mecanismo homeostático, de pérdida osmótica de agua, que produce compactación del parénquima cerebral, lo cual puede relacionarse con hemorragias focales o lesiones por rehidratación acelerada^{9,14}.

Un adecuado manejo es la prevención, mediante la identificación temprana de pacientes de alto riesgo para dichas alteraciones, y un seguimiento de protocolos de fluidos y electrolitos posteriores a la terapia de reemplazo. Los cristaloides son considerados de primera elección para reposición de volumen, con esquemas de aplicación que varían dependiendo de la institución, siempre con monitorización constante de los niveles séricos de sodio³⁰.

Calcio

El calcio circulante en sangre representa el 1% del contenido total del cuerpo humano. Los niveles séricos de calcio total son 9-10 mg/dl. Este constituye una molécula con componente difusible (porción libremente ionizada) y otro componente no difusible unido a proteínas (mayormente albúmina).

El componente libremente ionizado del calcio es la porción biológicamente activa; las concentraciones de hidrógeno afectan la concentración de calcio libremente ionizado, ya que tanto el hidrógeno como el

calcio se unen a la albúmina. Cuando hay acidosis y se corrige para ser llevada a alcalosis, las partículas de hidrógeno se disocian de la albúmina, permitiendo el acoplamiento del calcio a esta, disminuyendo los niveles de calcio libremente ionizado. La hipocalcemia aguda puede presentarse clínicamente con tetania, espasmo carpopedal, estridor laríngeo, disminución en la contractilidad del músculo cardíaco, hipotensión y CE³¹.

Estas manifestaciones pueden ocurrir también con niveles séricos de calcio > 11 mg/dl⁹. Las CE secundarias a hipocalcemia son más frecuentes que aquellas ocasionadas por hiponatremia, ya que la disminución en los niveles de calcio puede provocar crisis focales sin necesariamente existir una correlación estructural cerebral¹⁴.

Magnesio

Se define como hipomagnesemia a los niveles séricos de magnesio < 1.5 mEq/l. Clínicamente, se puede presentar con aparición de corea generalizada secundaria y nistagmo⁹. Las CE generalizadas se desarrollan típicamente con niveles séricos < 0.8 mEq/l. El manejo es con infusión intravenosa lenta de magnesio y gluconato de calcio, evitando una hipermagnesemia que podría llevar a parálisis de los músculos respiratorios¹⁴.

Trastornos ácido-base

Un equilibrio ácido-base es el resultado homeostático, del mantenimiento del pH normal del organismo; se logra mediante una relación adecuada y mantenida entre el bicarbonato, cuya producción y excreción están mediadas por el riñón, y el dióxido de carbono, cuya eliminación está a cargo de los pulmones. Las alteraciones de este balance, predominantemente acidosis metabólica, se manifiestan con alteraciones en la consciencia de manera inicial y tienen alta posibilidad de evolucionar a actividad epiléptica e incluso coma si la causa subyacente no se resuelve⁹. La ERC, al ser un daño en la función renal, tiene como consecuencia directa la desregulación en los mecanismos de mantenimiento de este equilibrio.

Trasplante renal

Es frecuente encontrar alteraciones neurológicas en pacientes postrasplantados como resultado de la neurotoxicidad directa de la terapia inmunosupresora y la

disrupción de la barrera hematoencefálica. Las complicaciones más descritas son encefalopatía, trastornos del movimiento y CE, siendo estas últimas causa de secuelas neurológicas significativas e incluso, en casos graves, de muerte. Hay estudios que han documentado una incidencia de hasta el 20% de CE en pacientes pediátricos postrasplantados^{32,33}. En la actualidad, la tasa de incidencia ha disminuido debido a las modificaciones en el manejo de los pacientes con ERC, tanto antes como después del trasplante, como el cambio en el tipo y dosis de agentes inmunosupresores empleados y el manejo óptimo de la hipertensión³⁴.

Fisiopatología

Las etiologías de las CE posteriores al trasplante renal son multifactoriales. Destacan los trastornos metabólicos (hiponatremia, hipocalcemia o hipomagnesemia), el tratamiento con inmunosupresores, las lesiones isquémicas o hemorrágicas, y las infecciones del SNC³⁵.

La inmunosupresión es un pilar fundamental en la fisiopatología de las CE postrasplante renal, creando condiciones que facilitan su aparición. La toxicidad neuronal y el daño a la barrera hematoencefálica causados por los inmunosupresores producen daño axonal, edema extracelular y desmielinización. Todo esto, como consecuencia del proceso inflamatorio, puede generar leucoencefalopatía posterior reversible¹⁸. El tacrolímus y la ciclosporina aumentan el riesgo de infecciones comunes y oportunistas (*Nocardia asteroides*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* o *Paracoccidioides*, *Toxoplasma gondii* y *Trypanosoma cruzi*), especialmente durante los primeros tres meses posteriores al trasplante, cuando la acción inmunosupresora alcanza su punto máximo. Esto conduce al descontrol de las CE, particularmente en aquellos con diagnóstico de epilepsia¹⁹. Además, se incrementa la posibilidad de descontrol o aparición de nuevas crisis debido a numerosas interacciones farmacológicas entre los fármacos antiepilépticos y la terapia inmunosupresora, especialmente en relación con el citocromo hepático P450 3A4³⁶.

Prevención y manejo

La prevención de CE posteriores al trasplante renal se basa en el manejo de las causas que las ocasionan. La mayoría de las crisis que se presentan como complicación no muestran recurrencia una vez que la

etiología de base ha sido tratada, con un pronóstico favorable en las funciones neurológicas y sin necesidad de iniciar un manejo con FAC³³. Por lo tanto, se consideran crisis sintomáticas agudas, ya que no cumplen con los criterios para el diagnóstico de epilepsia en controles posteriores³⁷. Un monitoreo continuo de laboratorio permite anticipar el riesgo y preparar un tratamiento adecuado para la posible aparición de alteraciones hidroelectrolíticas³³.

Conclusión

La ERC es un problema altamente prevalente tanto a nivel mundial como en México. La falta de diagnóstico oportuno es uno de los principales obstáculos, ya que dificulta que el paciente comience un tratamiento inmediato, lo que puede llevar a etapas avanzadas de la enfermedad con complicaciones inminentes. Entre las repercusiones neurológicas de la ERC se incluyen alteraciones en SNC, SNP y sistema nervioso autónomo. La aparición de CE es una complicación frecuente que requiere atención prioritaria debido a sus repercusiones negativas, tanto físicas como cognitivas, que afectan a la calidad de vida de esta población vulnerable.

Las manifestaciones críticas de la insuficiencia renal pueden considerarse como crisis agudas sintomáticas, pues en los controles evolutivos posteriores no se cumplen los criterios necesarios para un diagnóstico de epilepsia.

Si bien el reto que supone este problema de salud pública es considerable, su abordaje será cada vez más factible mediante una colaboración multidisciplinaria entre las diferentes áreas de la medicina involucradas (especialmente neurología y nefrología), lo que permitirá resolver estas condiciones patológicas desde diversas perspectivas y con estrategias de aproximación variadas.

Agradecimientos

Al Dr. Eloy Bernal Díaz como coordinador del programa de estancias de investigación de la Universidad Salazar, Chiapas. A Laboratorios Armstrong S.A. de C.V. por su apoyo al becario Dr. Salvador Martínez-Medina durante su servicio social.

Contribución de los autores según la taxonomía CRediT

M.A. Sebastián-Díaz: conceptualización, metodología, redacción-borrador original. S. Martínez-Medina:

conceptualización, metodología, redacción-borrador original. J. González-Salido: conceptualización, visualización, análisis formal, validación. J. Colado-Martínez: conceptualización, visualización, análisis formal, validación. C.D. Tamayo-de León: metodología, redacción-borrador original. S. Herrera-Rivera: metodología, redacción-borrador original. M. Fernández-González-Aragón: conceptualización, supervisión, redacción-revisión y edición. I.E. Martínez-Juárez: conceptualización, redacción-revisión y edición, conceptualización, metodología, redacción-borrador original.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

- Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia-Yáñez T, Montes AM, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Diálisis y Traspl.* 2010;31(1):7-11.
- Gutiérrez Rufín M, Polanco López C. Enfermedad renal crónica en el adulto mayor. *Rev Finlay.* 2018;8(1):1-8.
- García-García G, Jha V, Li PKT, Couser WG, Erk T, Zakharova E, et al. Chronic kidney disease (CKD) in disadvantaged populations. *Clin Kidney J.* 2015;8(1):3-6.
- Collaboration GBDCKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-33.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-100.
- Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;3(1):5-14.
- Cohen G, Glorieux G, Thornalley P, Schepers E, Meert N, Jankowski J, et al. Review on uraemic toxins III: recommendations for handling uraemic retention solutes in vitro-Towards a standardized approach for research on uraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(12):3381-90.
- Hamed SA. Neurologic conditions and disorders of uremic syndrome of chronic kidney disease: presentations, causes, and treatment strategies. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019;12(1):61-90.
- Baluarte JH. Neurological complications of renal disease. *Semin Pediatr Neurol.* 2017;24(1):25-32.
- Wu HHL, Wang CCY, Chhetri SK, Ponnusamy A, Warwicker P. Seizures and chronic kidney disease: An in-depth review. *Adv Neurol.* 2023;2(2):314.
- Albaramki JH, Al-Ammouri IA, Akl KF. Neurological and cardiac complications in a cohort of children with end-stage renal disease. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2016;27(3):507.
- Sazgar M. Kidney disease and epilepsy. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(9):105651.
- Hirsch KG, Josephson SA. An update on neurocritical care for the patient with kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(1):39-44.
- Boggs JG. Seizures in medically complex patients. *Epilepsia.* 1997;38: S55-S59.
- Lockwood AH. Neurologic complications of renal disease. *Neurol Clin.* 1989;7(3):617-27.
- Vanholder R, Glorieux G, De Smet R, Lameire N. New insights in uremic toxins. *Kidney Int.* 2003;63:S6-10.
- Wu H, Wang C, Chhetri S, Ponnusamy A, Warwicker P. Seizures and chronic kidney disease: An in-depth review. *Adv Neuro.* 2023;2(2):1-28.
- Seifter JL, Samuels MA. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. *Semin Neurol.* 2011;31(2):139-43.
- Lacerda G, Krummel T, Hirsch E. Neurologic presentations of renal diseases. *Neurol Clin.* 2010;28(1):45-59.
- Kim DM, Lee IH, Song CJ. Uremic encephalopathy: MR imaging findings and clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(9):1604-9.
- Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
- Zepeda-Orozco D, Quigley R. Dialysis disequilibrium syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(12):2205-11.
- Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(6):810-21.
- Jabbari B, Vaziri ND. The nature, consequences, and management of neurological disorders in chronic kidney disease. *Hemodial Int.* 2018;22(2):150-60.
- Patel N, Dalal P, Panesar M. Dialysis disequilibrium syndrome: a narrative review. *Semin Dial.* 2008;21(5):493-8.
- Bagshaw SM, Peets AD, Hameed M, Boiteau PJE, Laupland KB, Doig CJ. Dialysis disequilibrium syndrome: brain death following hemodialysis for metabolic acidosis and acute renal failure-a case report. *BMC Nephrol.* 2004;5(1):1-5.
- Sterns RH. Disorders of plasma sodium-causes, consequences, and correction. *N Engl J Med.* 2015;372(1):55-65.
- Drake K, Nehus E, Goebel J. Hyponatremia, hypo-osmolality, and seizures in children early post-kidney transplant. *Pediatr Transplant.* 2015;19(7):698-703.
- Tuchman S, Khademian ZP, Mistry K. Dialysis disequilibrium syndrome occurring during continuous renal replacement therapy. *Clin Kidney J.* 2013;6(5):526-9.
- Schnuelle P, Johannes van der Woude F. Perioperative fluid management in renal transplantation: a narrative review of the literature. *Transpl Int.* 2006;19(12):947-59.
- Canavese C, Morellini V, Lazzarich E, Brustia M, Quaglia M, Stratta P. Seizures and renal failure: is there a link? *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(12):2855-7.
- Marco S, Cecilia F, Patrizia B. Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transpl Int.* 2009;22(3):269-78.
- Awan AQ, Lewis MA, Postlethwaite RJ, Webb NJA. Seizures following renal transplantation in childhood. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(4):275-7.
- Hamiwka LD, Midgley JP, Hamiwka LA. Seizures in children after kidney transplantation: has the risk changed and can we predict who is at greatest risk? *Pediatr Transplant.* 2008;12(5):527-30.
- Ghosh PS, Kwon C, Klein M, Corder J, Ghosh D. Neurologic complications following pediatric renal transplantation. *J Child Neurol.* 2014;29(6):793-8.
- Li N, Jean R, Tooley JE, Mulligan DC, Yoo PS. Partners in crime: kidney transplantation and seizure disorder. *Transplant Proc.* 2016;48(8):2700-8.
- Rufo MC, Vázquez AMF, Madruga MG, Fijo J, Sánchez AM, Martín JG. Renal failure as a factor leading to epileptic seizures. *An Esp Pediatr.* 2002;56(3):212-8.