

## Estupor recurrente idiopático. ¿Un caso de estupor por endocepinas?

El estupor se define como un estado de somnolencia profunda o de falta de reactividad al medio ambiente. Los episodios recurrentes de estupor o coma se encuentran raramente en la práctica clínica y suscitan muchas veces problemas de diagnóstico difíciles de resolver. Éstos pueden tener en su base alteraciones tan variadas como la epilepsia [1], hidrocefalo no comunicante provocado por un quiste en el tercer ventrículo [2], estenosis de acueducto [3], episodios de insuficiencia hepática, renal o respiratoria o la administración de fármacos psicoactivos como las benzodiacepinas. En 1990 [4] se describieron los primeros casos de estupor/coma recurrente caracterizados por una actividad electroencefalográfica rápida que revertían con la administración de flumaceniolo, en ausencia de administración de benzodiacepinas exógenas. Más tarde, se demostró la presencia en cantidades considerablemente aumentadas en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de endocepinas (concretamente de endocepina-4), ligandos endógenos del lugar de reconocimiento benzodiacepínico de los receptores GABA<sub>A</sub> [5]. Después de observar que las elevadas concentraciones de endocepina-4 durante los episodios resultaban semejantes a las concentraciones de benzodiacepinas exógenas necesarias para originar un cuadro de estupor, se atribuyó a la endocepina-4 un papel fundamental en la patogénesis de este cuadro.

Una mujer de 62 años de edad, raza caucásica, empleada doméstica, ingresó en nuestro servicio en marzo del 2003 para la realización de una mediastinoscopia para una biopsia ganglionar. Desde hacía un año aproximadamente se quejaba de tos seca persistente y toracalgias difusas, asociadas a una astenia marcada. El estudio de la paciente se realizó inicialmente en el ambulatorio, con un control clínico regular en la consulta externa. El examen objetivo no mostró datos relevantes, a excepción de un exceso de peso –índice de masa corporal (IMC) = 29,7 kg/m<sup>2</sup>–. El estudio analítico puso de manifiesto la presencia de una anemia normocítica normocromática (H<sub>g</sub>: 11,2 g/dL) y de un aumento de la SACE (99 U/L); los parámetros bioquímicos renales, hepáticos y las pruebas de coagulación no presentaban alteraciones. Se efectuó una tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal, que reveló la presencia de poliadenopatías en ambos huecos axilares, mediastino, tronco celíaco, hilo hepático, mesenterio y cadenas ganglionares lumboaórticas, algunas de las cuales estaban calcificadas; el cintigramo con galio reveló que las alteraciones encontradas eran compatibles con lesiones activas de enfermedad granulomatosa. En ese momento, se internó a la paciente para realizar un estudio histológico.

Se trataba de una paciente con antecedentes de hipertensión arterial (diagnosticada hacía ocho años), dispepsia, estreñimiento

crónico y dislipidemia mixta. No existían antecedentes de otras patologías cardíacas, respiratorias, hepáticas o psiquiátricas. No existía historia de exposición a cualquier tóxico ambiental. Negaba hábitos alcohólicos e ingestión de bebidas alcohólicas de manera regular. Se medicaba con verapamilo, fluvastatina y omeprazol.

Cuando acudió al servicio, el marido explicó que se habían producido varios episodios de ‘adormecimiento súbito durante el día’ (sic), con falta de reactividad a estímulos externos, que duraban algunos minutos y que revertían espontáneamente, y a continuación seguía la confusión y la amnesia. Estos episodios tenían una evolución aproximada de dos meses, sin predominio de un horario en particular y no existía ningún factor desencadenante aparente. La paciente y la familia negaban vehementemente la ingestión de algún fármaco psicoactivo, concretamente benzodiacepinas.

En el primer día de ingreso, el equipo de enfermería comentó un breve episodio de pérdida súbita de la conciencia. Al principio, la paciente no reaccionaba a los estímulos; este cuadro pasó espontáneamente en pocos minutos, y siguió la desorientación en el tiempo y en el espacio, confusión y amnesia retrógrada parcial. El equipo de enfermería atribuyó este episodio a la hipotensión arterial, ya que su evaluación en el período percrítico presentó valores de 90/65 mmHg. En el tercer día de hospitalización –día en el que regresa del Servicio de Cirugía Cardiorrástica tras la realización de la mediastinoscopia–, encontramos a la paciente inconsciente, con las pupilas mióticas y reactivas. Presentaba una tetraparesia flácida de predominio proximal, y reaccionaba apenas a los estímulos álgicos. Este cuadro revirtió por completo algunos segundos después de la administración intravenosa de 0,5 mg de flumaceniolo, prescrito al sospechar una intoxicación por benzodiacepinas. En el período poscrítico, la paciente se sentía confusa, desorientada en el espacio y en el tiempo, levemente disártrica y atáxica, con amnesia sobre el episodio ocurrido. El examen neurológico no evidenciaba otras alteraciones además de las anteriormente citadas y el estudio analítico realizado de urgencia –hemograma, pruebas de coagulación con dímeros D y bioquímica con ionograma, marcadores de función hepática (con inclusión de amoniemia), renal y enzimología cardíaca– se encontraba dentro de los parámetros normales. La búsqueda de benzodiacepinas, alcohol y barbitúricos en la sangre y opiáceos y canabinoides en la orina fue negativa. Consultamos los registros médicos y de enfermería del Servicio de Cirugía Cardiorrástica, donde comprobamos que la paciente había padecido un episodio semejante aquella mañana, que revirtió de manera espontánea al cabo de unos minutos. No hubo prescripción médica o administración por parte del equipo de enfermería de ningún depresor del sistema nervioso central (SNC). Estas informaciones se confirmaron con el personal del servicio. La paciente siempre negó la ingestión de cualquier fármaco que no fuera el suministro

trado por el personal hospitalario mientras estuvo ingresada.

En los tres días que siguieron, la paciente se mantuvo postrada, con lentificación psicomotor. Se repitieron en algunas ocasiones los episodios de estupor, aunque con mayor reactividad a los estímulos externos; la hipotonía muscular se presentó siempre durante los episodios. El equipo de Neurología la observó varias veces, y confirmó la ausencia de alteraciones en el examen neurológico realizado en el período intercrítico. Se realizó un estudio imaginológico craneoencefálico mediante TAC y resonancia magnética (RM), que no reveló lesiones en el SNC. Se realizó también un electroencefalograma (EEG) en el período intercrítico, que reveló la ausencia de una lentificación de la actividad de base, asociaba aspectos focales lentos deficitarios y señalaba disfunción cerebral difusa y multifocal. No fue posible realizar un EEG en el período percrítico. Ante estos datos, se excluyó un cuadro neurológico con base estructural, especialmente la neurosarcoidosis.

En el cuarto día de hospitalización, la paciente obtuvo el alta tras una franca mejoría de sus funciones cognitivas. Ese mismo día, acudió de nuevo al Servicio de Urgencias de nuestro hospital con un nuevo cuadro de estupor que se superponía a los anteriores y con apenas reactividad a los estímulos álgicos. El cuadro revirtió rápidamente con la administración intravenosa de 0,5 mg de flumaceniolo. En el período poscrítico, volvió a padecer desorientación temporoespacial, confusión y amnesia; además de estos datos, el examen neurológico no mostraba alteraciones. Una vez más, el estudio analítico practicado (hemograma, bioquímica con ionograma, perfil hepático con amoniemia y renal, pruebas de coagulación y gasometría arterial) no mostraba alteraciones. El estudio toxicológico realizado es negativo en lo que respecta a la búsqueda de barbitúricos, canabinoides, opiáceos, cocaína y antidepressivos tricíclicos. Hubo una primera búsqueda cualitativa de benzodiacepinas positiva; se repitió la búsqueda una hora y media más tarde, y no revela la presencia de estas sustancias –la validez de esta investigación se debate más tarde en la discusión del caso–. La paciente permaneció internada dos días más, sin producirse de nuevo otro episodio de estupor. Se sometió a un estudio polisomnográfico, que mostró un patrón de sueño normal con alguna fragmentación, en un cuadro de síndrome de apnea obstructiva del sueño y con un índice apnea-hipoapnea de 13,1. La saturación de oxígeno se mantuvo dentro de los límites de la normalidad. La somnolencia diurna se evaluó mediante la escala de Epworth, con un valor total de 10.

Hay que señalar que se congeló suero de la paciente tomado en el período percrítico, con el fin de efectuar una eventual investigación y cuantificación de endocepinas. Fue imposible realizar este estudio, ya que nuestro laboratorio no tenía capacidad para hacer este análisis. También contactamos con algunos centros internacionales que se dedicaban a la investigación de este cuadro, pero ninguno de ellos se mostró disponible para efectuar la determi-

nación, ya que por ahora no cuentan con ningún protocolo de investigación que seguir en esta área.

Tras el último ingreso, no se volvió a producir ningún episodio de estupor. La paciente se visita de manera regular en la consulta externa, y lleva un historial clínico con información sobre los episodios previos y la actitud terapéutica a tomar. Se dieron instrucciones a la paciente y a la familia para que, en el caso de que se produjera un nuevo cuadro de estupor, acudieran al Servicio de Urgencias con dicho historial.

La clínica presentada por esta paciente se encuadra dentro del estupor recurrente idiopático, descrito por primera vez por Montagna et al [4] y, más tarde, denominado por consenso 'estupor por endocepinas' [6].

Esta patología se caracteriza por episodios recurrentes de estupor o coma sin un factor desencadenante, que pueden o no precedirse por sensación de fatiga, somnolencia, lentificación psicomotora, disartria o inestabilidad de la marcha. Se describen muchas veces como 'adormecimiento' o lipotimia y los pacientes pueden presentar grados variables de alteración del estado de conciencia, y variar entre los casos que se despiertan mediante leves estímulos acústicos hasta casos de coma profundo. La hipotonía se presenta siempre, así como la miosis bilateral reactiva. El EEG realizado en el período percrítico muestra la existencia de una actividad rápida difusa de baja amplitud (picos entre los 13 y los 16 Hz). La concentración de endocepinas (ligandos endógenos de los receptores GABA<sub>A</sub>) se encuentra considerablemente aumentada en el plasma y en el LCR durante los episodios, y son normales fuera de las crisis. Los pacientes se recuperan espontáneamente de las crisis, y sigue un período de confusión, desorientación temporoespacial y amnesia de duración variable. El cuadro también revierte rápidamente por la administración de flumazenilo, antagonista del lugar de unión de las benzodiazepinas en los receptores GABA<sub>A</sub>. La frecuencia y duración de los episodios varía considerablemente, bien entre los diferentes pacientes, bien en la propia persona. En la mayor serie publicada [6], con 20 pacientes, se describen casos de crisis frecuentes (más de seis al año) y de episodios raros (uno al año); muchas veces existe alternancia de períodos de crisis frecuentes con períodos de episodios raros. El mayor intervalo de tiempo entre dos crisis fue de un año. La duración de los episodios osciló entre minutos, horas o días. En esta serie, se constató que era más frecuente en el sexo masculino y en la madurez (edad media: 50,6 años). En los períodos intercríticos, el examen neurológico, el EEG y la concentración de endocepinas en el plasma y LCR son siempre normales. No se describió ningún caso en que se sospechara transmisión hereditaria. En los pacientes con episodios frecuentes se instauró la terapéutica profiláctica con flumazenilo oral –no disponible en Portugal–, que disminuyó la frecuencia de las crisis en un tercio de los pacientes tratados.

Las endocepinas son sustancias endógenas, descritas por primera vez en 1992 por Rothstein et al [5]. Son sustancias de metabolismo y estructura molecular todavía desconocidas, aunque se sabe que no son péptidos/proteínas o benzodiazepinas. Tiene una elevada afinidad para los receptores GABA<sub>A</sub>, de los cuales son moduladores alostéricos positivos, y mimetizan la acción de las benzodiazepinas exógenas; tienen una afinidad particular para los receptores localizados en el hipocampo, lo cual puede explicar las perturbaciones de la memoria halladas en este cuadro. Se presentan en cantidades significativas en el cerebro *in vivo*, donde se piensa que desempeñan funciones de neurotransmisores o neuromoduladores. No se ha averiguado todavía el mecanismo por el cual la concentración de estas sustancias aumenta de manera considerable en este cuadro. Se cree que la súbita acumulación se produce fuera del cerebro; de otra manera no se explicaría la elevada concentración plasmática durante el cuadro. El aumento puede deberse a una alteración en la degradación enzimática o a un pico en el suministro de precursores.

En el estupor por endocepinas, aumenta considerablemente la concentración de endocepina-4. Esta sustancia tiene una alta afinidad para los receptores GABA<sub>A</sub>, lo que puede explicar su capacidad para inducir el coma. La dosificación de endocepina-4 recurre a técnicas de cromatografía líquida de alta presión –cromatografía de fase líquida de alta resolución (HPLC)– y espectrometría de masa [6]. La multiplicación de estas técnicas permite diferenciar la endocepina-4 de las benzodiazepinas sintéticas exógenas, en particular del loracepam, que migra en las mismas condiciones. La endocepina-4, junto con la endocepina-2, también está moderadamente aumentada en la encefalopatía hepática, lo cual explica un efecto parcial del flumazenilo ya descrito [7].

Excluida la insuficiencia hepática, renal y respiratoria, los principales diagnósticos diferenciales son la intoxicación exógena, el síndrome de Kleine-Levin y la narcolepsia [6]. El síndrome de Kleine-Levin se caracteriza por la asociación de hipersomnia con la ingestión compulsiva de alimentos. Los pacientes duermen una media de 18 horas por día, los episodios persisten generalmente una o más semanas y el patrón de sueño en el EEG es fisiológico. La narcolepsia se asocia a actividad mental onírica, que no se presenta en el estupor por endocepinas. En ambos cuadros, la concentración de endocepina-4 en el plasma y LCR es normal y no se produce respuesta a la administración de flumazenilo. Así, el diagnóstico más difícil de excluir es la intoxicación por benzodiazepinas sintéticas.

En el caso de nuestra paciente, el cuadro clínico que presenta sugiere el estupor por endocepinas –cuadro de estupor/coma recurrente con recuperación espontánea, seguido de confusión, desorientación, amnesia y lentificación psicomotora, que revierte inmediatamente tras la administración intravenosa de flumazenilo–, incluso sin poderse realizar un

EEG o dosificación de endocepina-4 percrítico debido a las dificultades anteriormente referidas. La búsqueda de tóxicos, principalmente benzodiazepinas exógenas, fue siempre negativa, excepto en una determinación cualitativa practicada mediante un método para el que se han descrito varias reacciones cruzadas. Incluso con técnicas más desarrolladas (HPLC y espectrometría de masa), la diferenciación puede ser difícil, como se ha mencionado anteriormente. Sin embargo, la hipótesis de intoxicación exógena no se puede excluir del todo en esta paciente. La patología del sueño no explica la regresión inmediata y completa del cuadro por el flumazenilo, como menciona Lugaresi et al en la serie de pacientes anteriormente mencionada [6].

Este caso ilustra bien las dificultades en el diagnóstico de las perturbaciones recurrentes de la vigilia. En nuestra opinión, el cuadro sugiere de manera clara estupor por endocepinas, una entidad poco conocida y todavía mal caracterizada fisiopatológicamente.

M. Melo<sup>a</sup>, S. Madeira<sup>b</sup>, E. Gaspar<sup>b</sup>,  
J.M. Pereira de Moura<sup>b</sup>, A. Freire-Gonçalves<sup>c</sup>,  
M. Borges-Alexandrino<sup>b</sup>, J.J. Alves de Moura<sup>d</sup>

Aceptado tras revisión externa: 30.08.05.

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología. <sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna. <sup>c</sup> Servicio de Neurología. <sup>d</sup> Servicio de Medicina II. Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Correspondencia: Dr. Miguel Melo. Serviço de Medicina II. Hospitais da Universidade de Coimbra. Avenida Bissaya Barreto e Praceta Mota Pinto. 3049 Coimbra (Portugal). Fax: 239 482 805. E-mail: jmiguelmelo@mail.telepac.pt

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas P, Beaumanoir A, Genton P, Dolisi C, Chatel M. De novo absence status of late onset: report of 11 cases. *Neurology* 1992; 42: 104-10.
2. Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. 3 ed. Philadelphia: FA Davis; 1980.
3. Galeotti M, De Carolis P, Sacquegna T, Finizio FS. Non tumoral aqueductal stenosis with intermittent course. Case report after a six year follow up [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1021.
4. Montagna P, Sforza E, Tinuper P, Avoni P, Lugaresi A, Schoch P, et al. Idiopathic recurring coma: a case with possible involvement of the GABA-ergic system. *Ann Neurol* 1990; 28: 254.
5. Rothstein JD, Guidotti A, Tinuper P, Cortelli P, Avoni P, Plazzi G, et al. Endogenous benzodiazepine receptor ligands in idiopathic recurring stupor. *Lancet* 1992; 340: 1002-4.
6. Lugaresi E, Montagna P, Tinuper P, Plazzi G, Gallassi R, Wang TCL, et al. Endoepine stupor –recurring stupor linked to endoepine-4 accumulation. *Brain* 1998; 121: 127-33.
7. Olasmaa M, Rothstein JD, Guidotti A, Weber RJ, Paul SM, Spector S, et al. Endogenous benzodiazepine receptor ligands in human and animal hepatic encephalopathy. *J Neurochem* 1990; 55: 2015-23.