

CARTAS CIENTÍFICAS

Ataxia aguda inducida por el abuso de óxido nitroso en adultos jóvenes durante la pandemia de COVID-19

*Acute ataxia induced by nitrous oxide abuse in young adults during the COVID-19 pandemic*Thierry Gendre¹, Hanna Ovaska², Rémy Nguyen^{1,2}, Anne-Catherine Bachoud-Levi¹, Mehdi Khellaf^{2,3}, Philippe Remy^{1,4}

El óxido nitroso (N₂O) es un gas utilizado como agente anestésico¹. A veces, su uso se desvía con fines recreativos para inducir una sensación de euforia de corta duración. Los consumidores inhalan el gas de globos precargados que adquieren de forma legal y barata en tiendas de alimentación e internet². La toxicidad inducida por el N₂O ya se ha descrito en la práctica clínica y en el uso recreativo³. Sin embargo, la incidencia de neurotoxicidad inducida por N₂O ha aumentado bruscamente en todo el mundo, en particular durante la pandemia de COVID-19^{4,6}. Los pacientes suelen ser enviados a urgencias, donde los médicos se enfrentan a la dificultad diagnóstica, ya que los síntomas suelen confundirse con el síndrome de Guillain-Barré (SGB). Aunque la neurotoxicidad inducida por N₂O se está estudiando cada vez más, su diagnóstico sigue siendo difícil. Los médicos de urgencias necesitan conocer las claves clínicas para diagnosticarla, especialmente cuando no hay neurólogos disponibles. En este artículo presentamos una serie de pacientes con neurotoxicidad inducida por N₂O, que comparamos con pacientes con SGB. También se analizan sus frecuencias relativas durante la pandemia de COVID-19.

Los datos se recogieron en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Henri Mondor (Francia), que recibe 160 pacientes al día. Un neurólogo está presente las 24 horas del día y evalúa a cada paciente que presenta síntomas neurológicos agudos que se asemejan a los del SGB. Incluimos retrospectivamente a todos los pacientes consecutivos con sospecha inicial de SGB y finalmente diagnosticados como neurotoxicidad inducida por N₂O desde enero de 2020 hasta septiembre de 2021. La neurotoxicidad inducida por N₂O se definió como síntomas neurológicos en un paciente que admitió haber consumido N₂O. Se compararon con los pacientes con SGB diagnosticados durante el mismo periodo. Se recopilaron todos los datos clínicos e investigaciones de laboratorio de los pacientes con SGB y neurotoxicidad inducida por N₂O. Se compararon las frecuencias relativas de

neurotoxicidad inducida por N₂O y SGB con la incidencia de COVID-19 en Francia basada en el registro nacional de SARS-CoV-2 PCR positivos⁷. Realizamos el análisis estadístico con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 23. La Junta de Revisión Institucional Henri Mondor aprobó este estudio (IRB 00011558: 2022-131).

Por lo que sabemos, no se diagnosticó ningún caso de neurotoxicidad inducida por N₂O antes de enero de 2020. De enero de 2020 a septiembre de 2021, 26 pacientes acudieron a urgencias por neurotoxicidad inducida por N₂O (Figura 1): los dos primeros casos durante el primer confinamiento por COVID-19 (de marzo a mayo de 2020), el tercero al final del segundo confinamiento (diciembre de 2020) y 4 pacientes durante el tercer confinamiento (abril de 2021). Tras el final del último confinamiento, observamos un aumento constante de casos, con una tasa media de 4 pa-

cientes al mes. De enero de 2020 a septiembre de 2021, contabilizamos 21 SGB (Figura 2). Si se analiza en el periodo entre abril de 2021 y septiembre de 2021, se observan 21 pacientes con neurotoxicidad inducida por N₂O en comparación con 8 casos de SGB. La mediana de edad de los pacientes con neurotoxicidad inducida por N₂O fue de 22,7 años (rango: 18,5-37,0). Su duración media de consumo de N₂O fue de 8,3 meses, para una cantidad media de 9.380 g/semana (80-44.800); es decir, alrededor de 1.200 cartuchos por semana. Quince pacientes declararon un consumo diario de N₂O. El inicio de la neurotoxicidad fue mayoritariamente agudo (Tabla 1). La queja principal era la alteración de la marcha o parestesias aisladas. La exploración neurológica reveló a menudo ataxia asociada a marcha en estepaje. Tres pacientes iban en silla de ruedas. Los pacientes con neurotoxicidad inducida por N₂O solían ser más

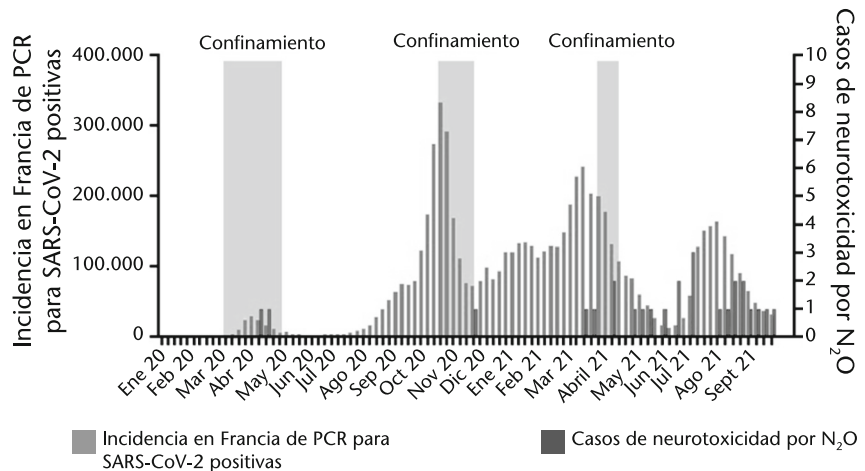


Figura 1. Aumento de la frecuencia de la neurotoxicidad inducida por el óxido nitroso (N₂O) recreativo durante la pandemia de COVID-19. Este gráfico muestra la incidencia de PCR SARS-CoV-2 positiva (barras grises) en Francia desde enero de 2020 hasta septiembre de 2021. Los primeros pacientes con neurotoxicidad inducida por N₂O (barras negras) atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Mondor (Francia) coinciden con el primer periodo de confinamiento, y se detectaron también durante los otros confinamientos (rectángulos grises). Curiosamente, la distribución de los pacientes con neurotoxicidad inducida por N₂O difirió después del tercer confinamiento de la tendencia que se observaba con anterioridad. Esta diferencia pone de manifiesto la perpetuación de esta sustancia emergente y subraya la importancia del reconocimiento y el diagnóstico precoz.

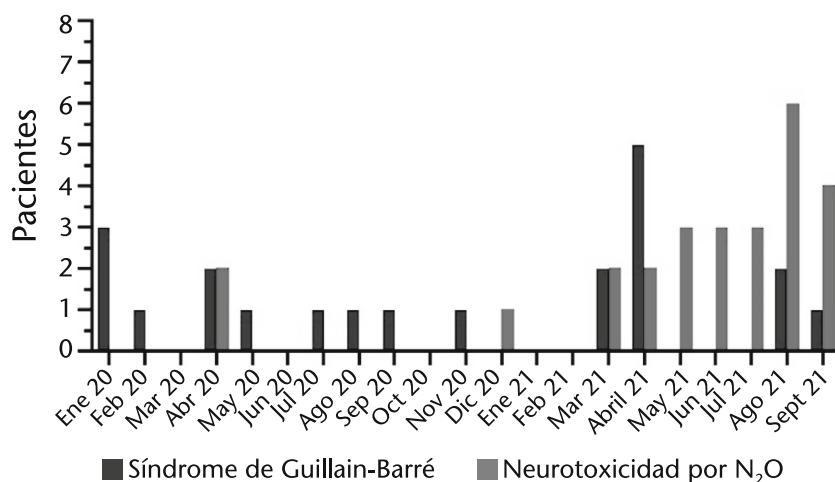


Figura 2. Frecuencias comparativas de neurotoxicidad inducida por óxido nitroso (N₂O) y síndrome de Guillain-Barré de enero de 2020 a septiembre de 2021.

jóvenes que los que padecían SGB (23 frente a 54 años, $p < 0,001$). Pocos de ellos presentaban debilidad de las extremidades superiores (1 frente a 18, $p < 0,001$) y debilidad proximal de las extremidades inferiores (8 frente a 20, $p < 0,001$), y ninguno tenía afectación de los pares craneales (0 frente a 10, $p < 0,001$). En la Tabla 1 se muestra un resumen de las investigaciones adicionales. Además, había sistemáticamente un aumento de la concentración sérica de homocisteína en los 10 pacientes analizados, con un valor medio de 93,7 $\mu\text{mol/L}$ (desviación estándar: 55,3, valor normal < 15). A todos los pacientes se les administró suplementos de vitamina B₁₂ y se les aconsejó que suspendieran el consumo de N₂O. Se dispuso del seguimiento de 9 pacientes, con una duración media de 5 meses¹⁻¹². Un paciente no abandonó el consumo recreativo de N₂O y se encontraba estable 3 meses después. Todos los pacientes restantes refirieron parestesias persistentes.

Este estudio se presenta una serie de pacientes con neurotoxicidad inducida por N₂O, en la que destaca su incidencia marcadamente emergente durante la pandemia de COVID-19. Su presentación clínica puede confundirse con la del SGB, que es comparativamente menos frecuente. Típicamente, el paciente es un adulto joven que presenta una mielopatía caracterizada por una ataxia arrefléxica aguda con parestesias, a menudo asociada a una neuropatía motora de predominio distal. Esta nueva enfermedad crítica es reconocible y diagnosticable en urgencias.

La ataxia aguda debe incitar a los médicos a indagar sobre el consumo de N₂O y a pedir la concentración de homocisteína en plasma, que aumenta sistemáticamente en tales condiciones. Brevemente, el N₂O oxida la vitamina B₁₂, lo que altera su vía, e impide la conversión de la homocisteína en metionina, dando lugar a hiperhomocisteinemia³. Sin embargo, la medición de homocisteína suele estar fuera del alcance del laboratorio de urgencias. Otros indicios pueden ayudar a distinguir la neurotoxicidad inducida por N₂O de otras afecciones neurológicas agudas. En el SGB, es frecuente observar debilidad de los miembros superiores, debilidad proximal de los miembros inferiores y afectación de los pares craneales. La mielitis aguda puede presentarse como ataxia arrefléxica aguda⁸, aunque a menudo se asocia con alteraciones de los esfínteres, y la resonancia magnética medular suele mostrar hiperseñal en T2, no limitada a la columna posterior, con realce de gadolinio en T1. En general, en el contexto de ataxia aguda o parestesias, se puede aceptar neurotoxicidad inducida por N₂O con consumo confeso de N₂O e hiperhomocisteinemia. En definitiva, cuanto antes se diagnostique la neurotoxicidad inducida por N₂O, mejor será el tratamiento para evitar secuelas.

Hasta la fecha, no existen directrices para tratar las consecuencias neurológicas de la neurotoxicidad inducida por N₂O. Se recomienda la interrupción de N₂O y la administración de suplementos de vitamina B₁₂. La abstinencia es crucial porque, a pesar de la suplementación con B₁₂, la

Tabla 1. Características clínicas y paraclínicas de los pacientes con neurotoxicidad inducida por óxido nitroso (N₂O)

	N = 26 n (%)
Duración de la fase de progresión	
Aguda (< 1 mes)	24 (92)
Subaguda (1-3 meses)	1 (4)
Crónica (>3 meses)	1 (4)
Principal sintomatología	
Dificultad para la marcha	16 (62)
Parestesia aislada en piernas	10 (38)
Síntomas	
Marcha inestable	16 (62)
Parestesia en piernas	23 (88)
Dificultad de memoria	5 (19)
Exploración neurológica	
Ataxia	18 (69)
Marcha en estapaje	8 (31)
Debilidad muscular	16 (62)
Reflejos osteotendinosos profundos ausentes o disminuidos	17 (65)
Signo de Babinski	2 (8)
Sensibilidad vibratoria ausente o disminuida	20 (77)
Resonancia magnética medular	
Hiperintensidad posterior en T2	12/16 (75)
Estudio de conducción nerviosa	
Exploración anormal	12/15 (80)
Coexistencia de patrón axonal y desmielinizante	7/15 (47)
Patrón axonal aislado	5/15 (33)
Datos de laboratorio	
Anemia	3/18 (17)
Descenso de vitamina B ₁₂ sérica	8/18 (44)
Descenso de vitamina B ₉ sérica	2/13 (15)
Aumento de homocisteína sérica	10/10 (100)
Aumento de ácido metilmalónico urinario	4/5 (80)

deficiencia funcional de B₁₂ perdurará con la ingesta persistente de N₂O⁹.

Curiosamente, la frecuencia relativa de la neurotoxicidad inducida por N₂O ha aumentado drásticamente durante la pandemia de COVID-19 y parece superior a la del SGB. La incidencia de COVID-19 en la zona de nuestro servicio de urgencias coincide con la incidencia nacional en Francia⁷. La incidencia de SGB no aumentó al inicio de la pandemia de COVID-19¹⁰, probablemente porque las medidas de bloqueo redujeron la transmisión de patógenos inductores de SGB, pero podría aumentar secundariamente con la infección por SARS-CoV-2¹¹ y las vacunas¹². Cabe destacar que el reclutamiento monocéntrico del presente estudio no permitió calcular las incidencias reales de la neurotoxicidad inducida por N₂O y del SGB. Sólo se analizaron sus frecuencias relativas. Además,

sólo se describen los pacientes reclutados retrospectivamente con neurotoxicidad inducida por N₂O evaluada por un neurólogo. Algunos pacientes con síntomas clínicos leves podrían haber pasado desapercibidos para la pericia neurológica, lo que subestima la incidencia real de la enfermedad. Sin embargo, hoy en día, la neurotoxicidad inducida por N₂O es más prevalente, y todos los profesionales deberían ser conscientes de su drástico aumento a nivel mundial⁴⁻⁶. La pandemia de COVID-19 ha conmovido a la sociedad y sigue siendo un reto actual, especialmente para los jóvenes¹³. Los confinamientos indujeron ansiedad y cambios en el estilo de vida que fomentan el abuso de sustancias, lo que podría explicar en parte el aumento de la incidencia de neurotoxicidad inducida por N₂O en Francia¹⁴. Aunque los casos de esta serie surgieron durante los confinamientos, preocupa la perpetuación del fenómeno tras el último confinamiento. La encuesta del Plan Nacional sobre Drogas español no analizó el uso recreativo del N₂O, lo que merece ser reconsiderado dado que los turistas de otros países pueden introducirlo en España en las zonas lúdicas¹⁵. El fácil acceso al N₂O y su bajo coste favorecen su consumo y tráfico. En 2019, la Encuesta Mundial sobre Drogas estimó que hasta un 23% de la población general ya había consumido N₂O en su vida². Sin embargo, suele consistir en la ingesta de algunos cartuchos durante las fiestas². En los pacientes de

esta serie, el N₂O se consumía a diario y en dosis elevadas, lo que podría reflejar la pérdida de control del consumo festivo inicial. Algunos autores relataron una correlación entre el consumo de N₂O y la gravedad clínica al inicio⁵. Por lo tanto, sugerimos la derivación de los consumidores habituales de N₂O a las clínicas de adicciones.

Como conclusión, se puede afirmar que la ataxia aguda inducida por consumo de N₂O recreativo ha aumentado durante la pandemia de COVID-19 y, al parecer, es cada vez más frecuente de ver, incluso más, que el SGB en urgencias. El reconocimiento precoz conduce a un mejor manejo y podría evitar secuelas. La perpetuación del abuso de sustancias es un problema emergente de salud pública entre los jóvenes.

Bibliografía

- 1 Becker DE, Rosenberg M. Nitrous Oxide and the Inhalation Anesthetics. *Anesthesia Progress*. 2008;55:124-31.
- 2 Global Drug Survey. GDS Key Finding 2019 [Internet]. 2019. (Consultado 15 Junio 2022). Disponible en: <https://www.global-drugsurvey.com/gds-2019/>
- 3 Oussalah A, Julien M, Levy J, Hajjar O, Franczak C, Stephan C, et al. Global Burden Related to Nitrous Oxide Exposure in Medical and Recreational Settings: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *JCM*. 2019;8:551.
- 4 Zheng D, Ba F, Bi G, Guo Y, Gao Y, Li W. The sharp rise of neurological disorders associated with recreational nitrous oxide use in China: a single-center experience and a brief review of Chinese literature. *J Neurol*. 2020;267:422-9.
- 5 Vollhardt R, Mazoyer J, Bernardaud L, Haddad A, Jaubert P, Coman I, et al. Neurological consequences of recreational nitrous oxide abuse during SARS-CoV-2 pandemic. *J Neurol*. 2022;269:1921-6.
- 6 Swart G, Blair C, Lu Z, Yogendran S, Offord J, Sutherland E, et al. Nitrous oxide-induced myeloneuropathy. *Eur J Neurol*. 2021;28:3938-44.
- 7 Taux d'incidence de l'épidémie de COVID-19 (SI-DEP) - data.gouv.fr. (Consultado 1 Octubre 2021). Disponible en: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/taux-d-incidence-de-lepidemie-de-covid-19/>
- 8 Helfferich J, Knoester M, Van Leer-Buter CC, Neuteboom RF, Meiners LC, Niesters HG, et al. Acute flaccid myelitis and enterovirus D68: lessons from the past and present. *Eur J Pediatr*. 2019;178:1305-15.
- 9 Blair C, Tremonti C, Edwards L, Haber PS, Halmagyi GM. Vitamin B12 supplementation futile for preventing demyelination in ongoing nitrous oxide misuse. *Med J Aust*. 2019;211:428-428.e1.
- 10 Keddie S, Pakpoor J, Mausele C, Pipis M, Machado PM, Foster M, et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2021;144:682-93.
- 11 Luijten LWG, Leonhard SE, van der Eijk AA, Doets AY, Appeltshausen L, Arends S, et al. Guillain-Barré syndrome after SARS-CoV-2 infection in an international prospective cohort study. *Brain*. 2021;144:3392-404.
- 12 Osowicki J, Morgan H, Harris A, Crawford NW, Buttery JP, Kiers L. GUILLAIN-BARRÉ Syndrome in an Australian State Using Both mRNA and Adenovirus-Vector SARS-CoV-2 Vaccines. *Ann Neurol*. 2021;90:856-8.
- 13 Chakraborty I, Maity P. COVID-19 outbreak: Migration, effects on society, global environment and prevention. *Science of The Total Environment*. 2020;728:138882.
- 14 Taylor S, Paluszczek MM, Rachor GS, McKay D, Asmundson GJG. Substance use and abuse, COVID-19-related distress, and disregard for social distancing: A network analysis. *Addict Behav*. 2021;114:106754.
- 15 Plan Nacional sobre Drogas. Portal Plan Nacional sobre Drogas - Memorias del Plan Nacional Sobre Drogas [Internet]. 2020. (Consultado 9 Agosto 2022). Disponible en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/pnsd/memorias/home.htm>

Filiación de los autores: ¹Servicio de Neurología, CHU Henri Mondor, AP-HP Paris Est, Créteil, Francia. ²Servicio de Urgencias, CHU Henri Mondor, AP-HP Paris Est, Créteil, Francia. ³Université Paris-Est Créteil, INSERM U955, équipe 2, Créteil, Francia. ⁴Equipe NPI IMRB INSERM Faculté de Santé, Université Paris Est Créteil et Centre Expert Parkinson Henri Mondor, Francia. **Correo electrónico:** thierry.gendre@aphp.fr

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con el presente artículo.

Contribución de los autores, financiación y responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado su autoría, la no existencia de financiación externa y el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Agradecimientos: Los autores agradecen a todos los colegas que participan en la atención al paciente (departamentos de Neurología, Urgencias, Neurofisiología Clínica, Neurorradiología, Neurorehabilitación, y Addictology), a Julie Poline por su ayuda en el diseño de las figuras, y a Suhad Assad por la edición del manuscrito.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa.

Editor responsable: Aitor Alquézar Arbé.

Correspondencia: Thierry Gendre, Neurology Department, 1 rue Gustave Eiffel, Henri Mondor University Hospital, AP-HP Paris Est, 94010 CRETEIL CEDEX, Francia.