

Encefalopatía hipóxica isquémica secundaria a intoxicación por opioides

Hypoxic ischemic encephalopathy secondary to opioid toxicity

Lina María López O. (1). Carlos Santiago Uribe U. (2). Olga Elena Hernández O. (3). David Pineda (4). Alejandro Guerra (5)

RESUMEN

La encefalopatía hipóxica isquémica es una causa importante de ingreso a unidad de cuidados intensivos. Dicha patología puede ser secundaria a múltiples causas, de las cuales la más común es post paro cardíaco. Sin embargo, no se deben desconocer causas menos comunes como las intoxicaciones, que no necesariamente tendrían un pronóstico tan ominoso, entre las que figuran las medicamentosas, como en este caso por opioides.

En este artículo se presenta el caso de una paciente de 31 años con uso crónico de analgésicos para manejo de dolor crónico lumbar, quien acude a un centro hospitalario y recibe múltiples dosis de opioides, desencadenando una depresión respiratoria. Posterior a esto, se documenta un empeoramiento importante de su Glasgow hasta 4, por lo cual requirió manejo en UCI con Ventilación mecánica. La paciente ingresó con gran deterioro con posturas de descerebración, se realizaron neuro imágenes que apoyaron el diagnóstico de encefalopatía hipóxica isquémica propuesto y se realizaron electroencefalogramas que mostraron patrón encefalopático. Sin embargo, la paciente recuperó adecuadamente su funcionalidad y evaluaciones posteriores solo reportaron disfunción ejecutiva en pruebas neuro psicológicas, pero sin repercusión en su vida cotidiana.

PALABRAS CLAVES. Encefalopatía Hipóxica Isquémica, Opioides, Unidad de Cuidados Intensivos, Pronóstico, Disfunción Ejecutiva (DECS).

SUMMARY

Hypoxic ischemic encephalopathy is a major cause for admission to the intensive care unit. This disease can be secondary to multiple causes, of which the most common is post cardiac arrest; however, less common causes, such as poisoning by drugs, as in this case by opioids, which tend to prognosis not necessarily as ominous, should not be ignored.

In this paper we present the case of a 31-year-old patient with chronic use of analgesics for the management of chronic low back pain. She went to a hospital and received multiple doses of opioids, triggering respiratory depression. Afterwards, an important worsening of Glasgow coma scales to 4 was documented, which required Intensive care unit and management with mechanical ventilation. The patient was admitted with severe deterioration with decerebrate postures; the performed neuroimaging supported the proposed diagnosis of hypoxic ischemic encephalopathy and the conducted EEG showed encephalopathic pattern. However, the patient recovered her functionality and subsequent assessments reported only executive dysfunction in neuro psychological tests, which did not have an impact upon her daily life

KEY WORDS. Hypoxic-ischemic Encephalopathy, Opioids, Intensive Care Unit, Prognosis, Executive Dysfunction (MeSH).

- (1) Residente Neurología, Universidad de Antioquia
- (2) Neurólogo INDEC
- (3) Internista, Neuro intensivista INDEC
- (4) Neurólogo docente Universidad de Antioquia
- (5) Intensivista INDEC. Antioquia.

Recibido: 10/12/13. Aceptado: 11/04/14.

Correspondencia: Lina María López Ospina: linalopezos@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxico isquémica es una causa importante de ingreso a Unidades de Cuidado Intensivo (UCI). En adultos, tradicionalmente dichas patologías son de pronóstico sombrío; solo uno de cada 4 pacientes sobreviven, uno de cada 5 pacientes pueden volver a casa y solo 1 de 10 pacientes se puede reintegrar a su vida productiva y ser independientes (1). Dicha patología puede ser secundaria a varios factores, pero dentro de las causas más importantes se encuentran alteraciones circulatorias y respiratorias. Entre las causas que se refieren a disfunción circulatoria estaría la hipoperfusión, principalmente de causa cardiogénica y sangrados, que en última instancia se comportarían como hipoflujo. En cuanto a las causas por disfunción respiratoria, tales como ahogamiento, aspiración y complicaciones anestésicas, el factor final común para el daño sería la hipoxia. Por otro lado, aunque un poco menos habituales, estarían las causas neurológicas como Guillan Barré, Esclerosis lateral amiotrófica, Miastenia, daño bulbar y las Intoxicaciones como las ocasionadas por monóxido y las Medicamentosas (2). Entre estas últimas cabría el grupo de opiáceos y, por ende, la Morfina, que es de especial interés en este caso particular. Dicho medicamento actúa a nivel central y periférico, ocasionando diferentes acciones por medio de receptores μ (analgesia, sedación, bradicardia, prurito, disminución del peristaltismo, euforia y dependencia), κ (analgesia, miosis, diuresis y disforia) y δ (analgesia, inhibición de la producción de dopamina). Así mismo, causa efectos en distintos sistemas, de los cuales el más serio es a nivel respiratorio, donde produce depresión por medio de dos mecanismos: disminución de la sensibilidad del centro respiratorio a la hipercapnia y falta de respuesta ventilatoria ante la hipoxia. Además, pueden asociarse a edema agudo de pulmón (3).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 31 años, administradora. Con antecedentes de trauma lumbar hace 10 años, que requirió cirugía por hernia discal L4 L5 hace 4 años, como secuela fibrosis periradicular con dolor crónico de difícil control, y con limitación para la marcha sin apoyo; antecedente de obesidad mórbida con cirugía bariátrica hacia 1 año. La paciente consultó por exacerbación del dolor lumbar a una institución de salud donde fue manejada con morfina y fue dada de alta; una vez llegó a casa por la persistencia del dolor tomó sus medicamentos usuales Lyrica, Imipramina y Sertralina, y se durmió. Horas más tarde, en vista de que no despertaba, la familia decidió trasladarla a la institución de salud donde la encuentran con Glasgow de 3 y la remiten a UCI. Allí, por el antecedente de uso reciente de opiáceos se instauró manejo con naloxona, y por la condición clínica al ingreso se decidió intubación orotraqueal para ventilación mecánica. Al ingreso a UCI, la paciente mostró respuestas extensoras de extremidades, sin apertura ocular, con pupilas 2mm, reactivas, con reflejos corneano, oculocefalogiros y tusivo presente. Se evidenció salida de material hemático por boca y roncus difusos; ante lo cual se sospechó aspiración y se dio inicio a manejo antibiótico. Se tomaron neuro-imágenes compatibles con encefalopatía hipóxico isquémica (Figuras 1 - 3). Durante su estancia en UCI desarrolló falla renal AKIN I (Acute Kidney Injury Network) la cual se resolvió. Por la pobre mejoría de su estado de conciencia y por episodio de postura tónica de la mirada, se realizó videomonitorio electroencefalográfico continuo (VMEc) de 12 horas que reportó actividad lenta con patrón encefalopático. En UCI se realizó traqueostomía temprana, tanto por su estado neurológico como porque no toleraba pruebas de ventilación espontánea. Posteriormente la paciente inició mejoría gradual de su estado neurológico;

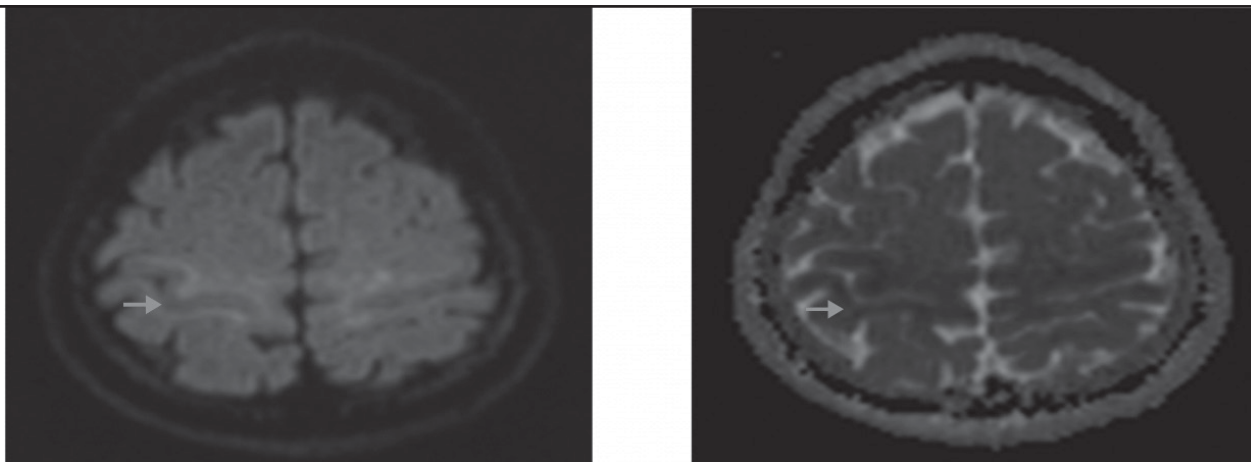


Figura 1. Imágenes por difusión donde se identifican áreas de restricción a la difusión tisular hacia la convexidad frontoparietal en el giro pre y postcentral.

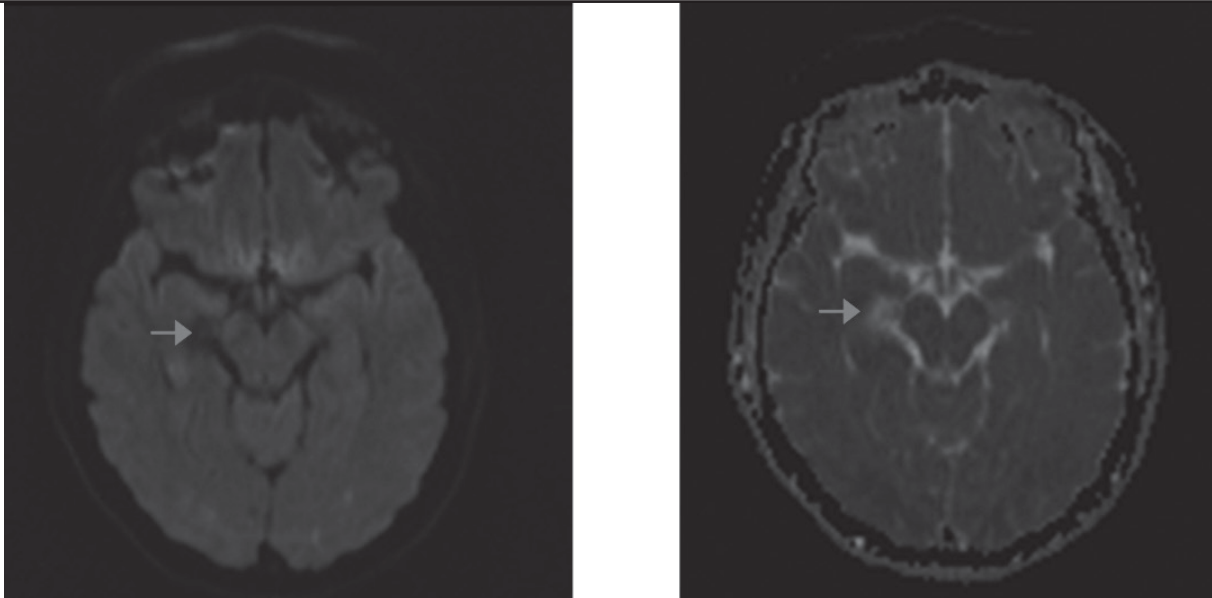


Figura 2. Imágenes de difusión con zonas de restricción en áreas gangliobasales



Figura 3. Actividad teta generalizada de 5 a 7 Hz con pérdida del gradiente anteroposterior, se entremezclan ondas delta bisincrónicas en regiones frontales.

al quinto día se presentó mejoría de sus síntomas motores. Fue trasladada a hospitalización, en donde continuó con evolución satisfactoria; al día 12 de estancia ya estaba alerta, comprendiendo órdenes, interactuando con el medio, con reflejos osteotendinosos normales sin reflejos patológicos, pero aún con dificultad en manejo de secreciones. En el día 18, se logró decanulación con éxito y fue enviada a su casa al día 19 de estancia hospitalaria. En revisiones posteriores, presentó quejas de memoria; se realizaron pruebas neuropsicológicas dos meses después de su egreso, encontrando

disfunción ejecutiva leve, mas no se objetivó alteración de memoria. Actualmente, la paciente es funcional, se reintegró a su trabajo y su vida habitual.

DISCUSIÓN

Al hablar sobre encefalopatía hipóxico isquémica, cabe resaltar que cuando está presente una noxa como la anoxia, el metabolismo cerebral se vuelve anaeróbico y, por ende,

hay glicólisis y acumulación de lactato. Esto induce una despolarización de la membrana presináptica y se liberan neurotransmisores excitatorios como el glutamato; al tiempo hay activación de receptores de NMDA, paso de calcio extracelular al citoplasma y liberación de radicales libres, que llevan a una injuria mitocondrial. Concomitantemente, se inhibe la recaptación de glutamato que perpetua la lesión. Luego de la depleción de Adenosin Trifosfato (ATP) celular, se produce en las neuronas necrosis inicial en caso de anoxia severa y apoptosis en injurias menores (4). Los grados de hipoxia a los que se someten los pacientes son variables, siendo dichas hipoxias desde leves a severas, con las consecuencias que conllevan: desde no tener secuelas, hasta estados con alteración de conciencia como estado vegetativo persistente o estado de mínima conciencia (2). En esta revisión nos ocuparemos de exponer asociaciones entre hallazgos clínicos y de exámenes con pronóstico en pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica y de llamar la atención en cuanto al pronóstico, pues no todas se asocian a un mal desenlace.

Hay una amplia gama de síndromes post hipóxicos que incluyen cuadros demenciales con o sin extrapiramidalismo, coreoatetosis, ataxia cerebelosa, mioclonías de intención o de acción, estado amnésico de Korsakoff y convulsiones, entre otros.

Encontramos en la literatura el concepto de Vulnerabilidad selectiva del tejido nervioso, que se refiere a la susceptibilidad a la hipoxia según el tejido, afectando en primera instancia el striatum, células de Purkinje del cerebelo, neuronas de la capa tres cinco y seis del cortex y el tálamo (5). Posteriormente se afectarían neuronas piramidales del hipocampo (incluso con daño acumulativo por hipoxia repetitiva) y zonas profundas del cerebelo y, por último, se afectaría el tallo. Éste, por ser más resistente a la hipoxia, de encontrarse afectado, haría pensar desde el inicio en un mal pronóstico (5).

Dentro de la encefalopatía hipóxico isquémica se ha asociado a mal pronóstico el hecho de tener posturas de descebrección espontáneas o por estímulos, y babinski bilateral en las primeras 24-48 horas, pues ello se ha asociado a una alta incidencia de muerte cerebral (4). En esta paciente, a pesar de tener posturas anormales al ingreso, podemos apreciar que su condición neurológica mejoró.

Clínicamente hay otros signos de importancia para la evaluación, tales como los reflejos fotomotores. En un estudio de Levy et. al. con 210 pacientes se encontró una correlación entre el hecho de cursar con ausencia de reflejo fotomotor al ingreso y la no recuperación de independencia, mientras que en pacientes en quienes se encontró al ingreso cualquier actividad motora, reacción pupilar o movimientos oculares, se observó que la mitad de estos recuperaron independencia (6,7). Las claves clínicas para definir pronóstico en los pacientes son fáciles de evaluar; los momentos óptimos para

la evaluación, a la luz de los estudios, se encuentran entre un día después de la noxa y 72h posteriores (6). Para el primer día son de mal pronóstico la ausencia de respuestas corneales, falta de reactividad pupilar, y la ausencia de respuestas motoras. En la literatura se encontró que tener pupilas arreactivas al primer día se asociaba con mal desenlace, medido con Glasgow Outcome scale score, que puntuó de 1 a 3 en 79% de los pacientes, mientras que para el día 3 fue del 100% para un mal desenlace (8). Igualmente, a las 72 horas se asocian a mal pronóstico la ausencia de reflejos corneanos, postura de descebrección o no respuesta motora, ausencia de movimientos oculares y falta de respuestas con la irrigación ótica con agua helada (6,8).

Posterior a Reanimación cardio pulmonar (RCP) se han reportado otros factores de mal pronóstico como: duración de anoxia mayor a 8-10 minutos, RCP mayor a 30 minutos, duración de coma post anóxico mayor a 72 horas, glucosa al ingreso mayor a 300 mg/dl, y ausencia de reflejos de tallo en el tercer día (9). De los anteriores, nuestra paciente cumplía con coma post-anóxico prolongado.

Las secuelas cognitivas de las encefalopatías hipóxico isquémicas son quizá las menos diagnosticadas, puesto que para ello se requieren pruebas neuropsicológicas específicas. Entre los pacientes con encefalopatía hipóxico isquémica los déficit neuropsicológicos se encuentran en el 48% de los pacientes, los de memoria desde 64%, alteraciones visuoespaciales 90%, atención 60%, planeación 54%, percepción 27% y lenguaje 8% (5). Hay recuperación de dichas secuelas, en la gran mayoría de los pacientes, aproximadamente a los 3 meses, pero hay disfunciones, tales como la disfunción ejecutiva, que pueden tardar hasta 10 meses en mejorar. Adicionalmente, cabe anotar que algunos pacientes no se recuperan por completo (5).

En cuanto a las secuelas motoras se ha visto que son las más frecuentes tras un episodio de encefalopatía hipóxica pura, aun después de periodos de tiempo prolongados (10).

Los paraclínicos en pacientes con encefalopatía pueden convertirse también en pruebas que faciliten evaluar el pronóstico; entre ellos mencionaremos, en primera instancia, el Electroencefalograma. Dicho examen tiene un grupo de patrones que pueden ser ominosos tales como ritmo Delta/theta > 50% del trazado con o sin reactividad, ondas trifásicas, patrón estallido supresión, coma tetha coma alfa y supresión generalizada menor de 20 μ V, (1). Nuestra paciente cursó con patrón encefalopático basal pero con reactividad ante estímulos –en este caso paradójal–, lo que implica un buen pronóstico, concordante con el buen desenlace de la paciente. En cuanto a las convulsiones, específicamente los estados mioclónicos, son considerados de mal pronóstico y por el contrario las crisis tónico-clónicas generalizadas, lesiones

multifocales, mioclonías asincrónicas, pueden ser un indicador no específico de una encefalopatía metabólica y carecerían en este entorno de valor pronóstico (8).

Otras pruebas que facilitan una aproximación pronóstica son los Potenciales evocados somatosensoriales entre los días 1-3, en los que la ausencia de N20 se asocia a mal pronóstico en 100% de los pacientes, mientras que entre quienes tienen N20, un 60% recupera conciencia. La enolasa $>$ a $33 \mu\text{g} / \text{l}$ entre los días 1-3 también se asocia a mal pronóstico (8,11). Aun en los pacientes que carezcan de signos de mal pronóstico (potenciales ausentes o niveles de enolasa elevados) sigue siendo incierto el pronóstico (11).

Aunque un paciente tenga una recuperación inicial adecuada es importante recalcar que puede haber complicaciones tardías como la leucoencefalopatía posthipóxica, que puede verse en el 2,7% de los pacientes postanoxia como intoxicados por monóxido, por heroína, opioides, postquirúrgicos, postparo, e incluso asociado a déficit de Arilsulfatasa A (12). En los pacientes se afectan principalmente ganglios basales y hemisferios en sustancia blanca específicamente. Una de las principales teorías para su etiología es una mitocondriopatía que afecta vías enzimáticas dependiente de ATP que afectan la mielinización, lo que llevaría a apoptosis de oligodendrocitos. Por esto, el daño no es inmediato sino posterior, a veces incluso hasta 1-4 semanas (12). El cuadro inicia con alteraciones comportamentales, prestándose para ser confundido con cuadros psiquiátricos, agitación, confusión manía o incluso psicosis, signos de motoneurona superior, alteraciones de la marcha y deterioro paulatino, incluso hasta mutismo o rigidez. Aunque el pronóstico usualmente es bueno con recuperación, hay un subgrupo que puede llegar a secuelas graves o incluso a la muerte en 1-2 semanas (12,13).

Analizando el caso, concluimos que el cuadro clínico de la paciente fue probablemente secundario a una intoxicación con opioides que la llevó a depresión respiratoria y posterior broncoaspiración. La etiología más probable de esta encefalopatía es por tanto hipóxica, a severación sustentada en las imágenes de resonancia que no mostraron patrón de infartos limítrofes, sino hiperintensidades de predominio en áreas corticales, en cerebelo y gangliobasales. Si bien es cierto que aunque al ingreso presentó signos de mal pronóstico como la postura con rigidez extensora ante estímulos, la paciente presentó una notable mejoría con un examen neurológico normal al egreso hospitalario.

CONCLUSIÓN

Aunque el panorama es sombrío para los pacientes sometidos a una injuria hipóxica cerebral, cabe destacar que hay un grupo de pacientes que pueden recuperarse con alta funcionalidad posterior e incluso algunos se aventuran a decir que vuelven a su nivel basal. Es por ello importante hacer una evaluación clínica completa y adecuada, haciendo énfasis en el primer y tercer día, ya que en estos momentos es posible acercarse a un pronóstico un poco más acertado. Así mismo, no se debe dejar atrás el esfuerzo por encontrar apoyo en paraclínicos que midan de un modo más objetivo dicha sospecha pronóstica con miras a definir intervenciones a futuro en nuestro paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- CARE N, YOUNG GB, DOIG G, RAGAZZONI A, NORTH R, HOSPITAL S, ET AL. Anoxic – Ischemic Encephalopathy : Clinical and Electrophysiological Associations With Outcome. 2005;159–64.
- ALAN H RMAS. Adams y Victor principios de neurología. 2009: 1568.
- PEÑA LM, F ZA. Protocolos de manejo del paciente intoxicado DSSA UdeA. 2012: 347.
- EXHIBIT E. Brain Injury : Imaging OBJECTIVES. 2008:417–39.
- LIM C, ALEXANDER MP, LAFLECHE G, SCHNYER DM, VERFAELLIE M. The neurological and cognitive sequelae of cardiac arrest. Neurology [Internet]. 2004 Nov 23;63(10):1774–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15557489>
- ZANDBERGEN EGJ, HIJDRA A, KOELMAN JHTM, HART A A M, VOS PE, VERBEEK MM, ET AL. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. Neurology [Internet]. 2006 Jan 10;66(1):62–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16401847>
- LEVY DE, CARONNA JJ, SINGER BH, LAPINSKI RH, FRYDMAN H PF. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. JAMA. 1985;8(253(10)):1420–6.
- YOUNG GB. Neurologic Prognosis after Cardiac Arrest. 2009:605–11.
- FEATURE S. Neurological Prognosis after Cardiopulmonary Resuscitation. 2004;4(5):4–5.
- VENDRAME M, AZIZI SA. Pyramidal and extrapyramidal dysfunction as a sequela of hypoxic injury: case report. BMC neurology [Internet]. 2007 Jan [cited 2013 May 30];7:18. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1925116&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- WIJDICKS EFM, HIJDRA A, YOUNG GB, BASSETTI CL, WIEBE S. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based

review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* [Internet]. 2006 Jul 25 [cited 2013 May 31];67(2):203–10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16864809>

12. SALAZAR R, DUBOW J. Delayed posthypoxic leukoencephalopathy following a morphine overdose. *Journal of clinical neuroscience* : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Jul [cited 2013 May 30];19(7):1060–2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22555127>
13. MUÑOZ A, URIBE CS. Encefalopatía anóxica tardía. *Acta neurológica colombiana*. 1992;8:106–8.