

Manifestaciones neurológicas de la intoxicación aguda por monóxido de carbono: revisión de la literatura a propósito de un caso

Neurologic manifestations of acute carbon monoxide poisoning: a case report and literature review

David Aceituno ⁽¹⁾, Daniela Urrutia ⁽¹⁾, Eri Sujima ⁽¹⁾, Dr. Jorge González-Hernández ⁽²⁾

(1) Interno de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

(2) Neurólogo; Hospital de Urgencia Asistencia Pública, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resumen

La intoxicación por monóxido de carbono es una de las principales causas de morbimortalidad por intoxicaciones en Estados Unidos (EU). En Chile existen escasos datos acerca de la frecuencia de este tipo de intoxicación.

Las manifestaciones clínicas son habitualmente inespecíficas, constituyendo las neurológicas las más relevantes. La información disponible proviene en su mayoría de reportes de casos.

El conocimiento de la fisiopatología del daño neurológico en la intoxicación por este gas ha experimentado un importante avance en los últimos años, principalmente a través de estudios en animales. Esto ha permitido una mejor comprensión acerca de los mecanismos de injuria neuronal.

A propósito de un caso clínico, se revisó la literatura, acerca de las manifestaciones neurológicas de la intoxicación por monóxido de carbono, su fisiopatología y tratamiento.

Introducción

El Monóxido de Carbono (CO) es un gas incoloro, inoloro y no irritante, producido por la combustión incompleta de combustibles orgánicos (hidrocarburos), como derivados del petróleo, el gas y el carbón (Tomaszewski 2002).

En condiciones fisiológicas se produce CO como resultado de la degradación del grupo Heme. Actualmente se sabe que este CO endógeno tendría actividad de segundo mensajero a nivel neuronal, actuando como un verdadero neurotransmisor. No se ha dilucidado completamente su rol fisiológico (Marks 1991).

En cantidades importantes, el CO puede comportarse como un tóxico letal. Los datos muestran que sería la principal causa de morbimortalidad toxicológica en los Estados Unidos, con un promedio anual de 5613 muertes por este producto (NCHS 1992).

En Chile se desconoce la magnitud exacta del impacto de este problema. Los datos disponibles provienen del Centro de Información Toxicológica de la Universidad Católica (CITUC), que entre los años 2006 y 2008 presentó 346 casos de intoxicación por CO, correspondiente a un 0,5% del total de intoxicaciones informadas a dicho centro (datos no publicados, obtenidos de CITUC).

A pesar de esta impactante cifra, se cree que la intoxicación por monóxido de carbono sigue siendo subdiagnosticada, sobre todo sus manifestaciones neuropsicológicas, las que pueden permanecer años después de la intoxicación aguda (Leikin 2009).

El objetivo del presente trabajo es revisar la literatura acerca de las manifestaciones neurológicas de la intoxicación aguda por CO, la fisiopatología subyacente y las principales estrategias de tratamiento empleadas actualmente. Se presenta un caso real con el fin de ilustrar el escenario clínico de esta intoxicación.

Caso Clínico

Mujer de 43 años, con antecedentes de hipertensión arterial en control, no fumadora. Es traída al Hospital de Urgencia Asistencia Pública (HUAP) por sus familiares al encontrarla comprometida de conciencia en su baño, donde había un brasero que contenía carbón en combustión.

Al ingreso la paciente se encontraba en Glasgow 6 (O: 1, V: 2, M: 3), por lo que fue intubada. No presentaba otras anormalidades al examen físico. Los signos vitales eran normales. Dentro de los exámenes de ingreso destacaban: Gases arteriales: pH: 7.33; pCO₂: 32 mm de Hg; pO₂: 124 mm de Hg (FiO₂: 100%); HCO₃⁻: 21 mEq/L; BE: -2. Se realizó una determinación de Carboxihemoglobina, la cual resultó en 6.8% (VN: 3 – 5%). Se realizó una tomografía axial computada (TAC) al ingreso que mostraba presencia de hipodensidad difusa de sustancia blanca.

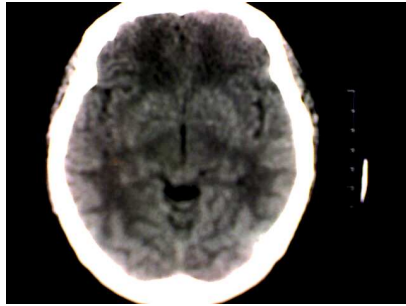


Fig. 1. TAC de ingreso de la paciente en que se observa hipodensidad difusa en sustancia blanca.

La paciente fue manejada con oxigenoterapia al 100% desde el principio, respondiendo a las 24 horas, en que se extubó. Al evaluarla en sala refería no recordar el evento. Poseía un examen mental normal. Fue dada de alta en buenas condiciones a los 3 días del evento.

Fisiopatología

El CO difunde rápidamente en el torrente sanguíneo a través de los pulmones, causando daño tisular (principalmente neurológico y cardíaco) y una respuesta lenta que continúa más allá de la formación de carboxihemoglobina (COHb), lo cual perpetúa la injuria (Piantadosi 1996).

Debido a sus características químicas, el CO es entre 200 y 250 veces más afín que el Oxígeno a la hemoglobina, formando carboxihemoglobina (COHb) con facilidad en una exposición tóxica (Caugher 1970). Este desplazamiento a la izquierda de la curva de disociación de la Hb causa hipoxemia. El CO se une a otras proteínas Heme, tales como la mioglobina y la citocromo C oxidasa, generando disfunción mitocondrial y falla en la producción de ATP (Thom 2008). En el cerebro, la hipoxia genera aumento de aminoácidos excitatorios (glutamato), con formación de nitritos, radicales libres, estrés oxidativo y necrosis neuronal (Piantadosi 2006, Thom 2008).

La unión del CO a los grupos Heme de las proteínas de las plaquetas causa liberación de óxido Nítrico (NO), el que a su vez genera más daño mitocondrial al formar especies reactivas (peroxinitritos) y daño endotelial (Thom 2006). Este último, sumado al CO genera atracción y degranulación de neutrófilos, liberando proteasas, mieloperoxidasas (MPO) y especies de oxígeno reactiva. Todo esto lleva a peroxidación de los lípidos de la sustancia blanca, activación del sistema de la microglía e incluso activación del sistema autoapoptótico neuronal (existe evidencia de que el CO activa a Caspasa-1, proteína involucrada en la activación de la apoptosis) (Thom 2008).

Finalmente, el CO genera la activación del factor inducible por hipoxia 1α (HIF- 1α), el cual lleva a regulación en la expresión génica, perpetuando el mecanismo inflamatorio. Este último mecanismo está aún poco dilucidado (Chin 2007).

Manifestaciones Clínicas

La literatura describe al CO como el gran simulador (Ernst 1998, Grace 1981), debido a lo inespecífico de sus manifestaciones clínicas, lo cual lleva a que los médicos no lo sospechen. Exposiciones leves a moderadas (200 – 500 ppm) provocan síntomas como cefalea, náuseas, mialgias y mareos (Stewart 1970). Debido a la frecuente exposición en invierno, muchas veces el cuadro se confunde con una influenza (Dolan 1987).

Concentraciones mayores o exposiciones más prolongadas habitualmente se acompañan de síntomas como disnea, dolor torácico, desorientación y compromiso de conciencia, que puede llegar al coma e incluso a la muerte (Stewart 1970). Son signos frecuentes la dificultad de la marcha, vómitos, taquicardia, taquipnea, hipotensión y la presencia de convulsiones (Herman 1998).

El sistema nervioso central (SNC) es el área más sensible a la intoxicación por CO. Con concentraciones bajas ya pueden presentarse sutiles alteraciones conductuales y neurocognitivas. Posteriormente aparecen signos más gruesos, tales como la alteración en la marcha, visión borrosa y el compromiso de conciencia antes mencionado (Herman 1998). Las áreas cerebrales más sensibles a la exposición de CO son la sustancia blanca central y el globo pálido (Tom, 1996). Estudios de autopsia, además, muestran lesiones en hipocampo, cerebelo y sustancia nigra (Lapresle, 1976).

La muerte del paciente ocurre habitualmente por la presencia de hipoxia tisular, que puede llevar a isquemia cerebral y miocárdica, así como al desarrollo de arritmias ventriculares (Tomaszewski 2002).

Diagnóstico

Tal como se mencionó previamente, la intoxicación por CO muestra síntomas inespecíficos, por lo que se sugiere tener un alto grado de sospecha, sobre todo en meses de invierno.

El oxímetro de pulso no distingue la carboxihemoglobina, por lo que la saturación puede ser normal, a pesar de estar frente a una intoxicación severa. Por esta razón es necesario medir niveles de carboxihemoglobina (Touger 1995).

Los niveles normales para personas no fumadores es habitualmente de 1 a 2%, dependiendo del laboratorio. En fumadores, el nivel de carboxihemoglobina puede ser hasta de 10% (Stewart 1974).

A pesar de que niveles elevados de COHb confirman el diagnóstico de intoxicación por CO, éste no siempre se correlaciona con la clínica ni con el pronóstico. Por esta razón, se recomienda un manejo en base a la clínica del paciente, más que a un examen de laboratorio (Tomaszewski 2002).

Pueden ser útiles exámenes adicionales, tales como gases en sangre arterial, niveles de CPK y un ECG, para evaluar la presencia de complicaciones.

Las neuroimágenes no muestran alteraciones patognomónicas. Sin embargo, es frecuente hallar alteraciones difusas de la sustancia blanca en la TAC (Jones 1994). Algunos estudios han encontrado una relación entre el pronóstico neurológico a largo plazo y la presencia de alteraciones en la TAC de ingreso, en pacientes con esta intoxicación (Tom 1996).

La resonancia magnética (RM) aparece superior en la detección de lesiones en ganglios de la base e hipocampo (Kanaya 1992).

El uso de neuroimágenes funcionales (PET y SPECT) ha revelado alteraciones en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes, principalmente en lo que se refiere a la irrigación cerebral. Se han observado zonas de “hipoperfusión en parche” en corteza cerebral de lóbulos prefrontal y temporal. Sin embargo, debido a lo prematuro de estos estudios, aún no se conoce el real significado de dichos hallazgos (Tomaszewski 2002).

El EEG puede mostrar un enlentecimiento frontal difuso en la intoxicación aguda, el cual no necesariamente se mantiene con el transcurrir del tiempo (Neufeld 1981).

Existe un test neuropsicométrico para intoxicación por CO llamado Carbon Monoxide Neuropsychological Screening Battery (CONSB) que consiste en 6 subpruebas que incluye evaluación de orientación, digit pan, trail making, digit symbol, afasia, y block design. Es rápido de aplicar (30 minutos) y posee una sensibilidad de 77% y especificidad de 80% para la intoxicación por CO. No obstante, aún no está claro si los déficits presentes durante la intoxicación pueden predecir aquellos pacientes que desarrollarán secuelas neurológicas permanentes (Myers 1983, Amitai 1998).

Manejo

Prehospitalario

El manejo inicial en un paciente que se sospecha intoxicación por CO es evitar la absorción del gas retirando al paciente del sitio de exposición. Luego realizar el ABC de reanimación básica, dando énfasis al aporte de O₂ al 100%, y en el caso que el paciente esté inconsciente realizar intubación y ventilar con O₂ al 100%. Esta medida reduce la vida media de carboxihemoglobina de 320 a 40 minutos. Además se debe intentar obtener

el tiempo estimado de exposición, realizar monitoreo cardiaco y trasladar a un servicio de urgencia. (Shochat 2009, Kao 2004)

En el Servicio de Urgencia

Se debe evaluar especialmente la ventilación, perfusión y estado neurológico del paciente. Además se deben tomar exámenes de laboratorio que incluyan carboxihemoglobina y gases arteriales con lactato como indicador de daño tisular, con lo que se hará seguimiento de la condición del paciente. Se debe mantener siempre el aporte de O₂ al 100% hasta que el paciente esté asintomático y con niveles de carboxihemoglobina normales (Weaver 2009).

Además se debe mantener el monitoreo cardiaco, solicitar electrocardiograma y enzimas cardiacas, ya que puede causar injuria cardiaca incluso en personas sin enfermedad previa (Weaver 2009).

En Estados Unidos, la mayoría de los pacientes se manejan en forma ambulatoria y sólo son hospitalizados aquellos con manifestaciones moderadas a severas (vómitos profusos, cefalea intensa, visión borrosa, compromiso de conciencia o manifestaciones de isquemia cardíaca). También son hospitalizados aquellos pacientes con comorbilidades y quienes tienen indicación de cámara hiperbárica (Kao 2004).

La cámara hiperbárica es una terapia que administra O₂ al 100% con una presión de 1.5 a 3 atmósferas absolutas. Cuando se administra a 2.5 atmósfera, disminuye la vida media de carboxihemoglobina a 20 minutos y aumenta el O₂ disuelto en aproximadamente 10 veces, lo que es suficiente para suplementar la demanda metabólica cerebral. Las indicaciones absolutas del uso de cámara hiperbárica son controversiales, sin embargo, se recomienda en los pacientes con coma, focalización neurológica, antecedentes de compromiso de conciencia anterior por la misma causa, disfunción cardiovascular, acidosis metabólica, test neuropsicométrico alterado, síntomas persistentes, con carboxihemoglobina mayor a 25% y en las embarazadas con carboxihemoglobina mayor a 15 - 20% (Kao 2004, Tomaszewski 2002, Juurlink 2005).

No existe consenso de un protocolo de aplicación de esta terapia, variando las atmósferas y tiempo de duración. En un metanálisis publicado en Cochrane en 2005, no se demostró una reducción significativa en la incidencia de secuelas neurológicas en su uso rutinario, aunque en algunos pacientes, particularmente lo más graves, podría ser beneficioso. Cabe destacar que constituye un procedimiento bastante seguro. Su principal desventaja radica en la dificultad para acceder a él (Juurlink 2005, Weaver 2002).

Existe una terapia alternativa llamada "hiperpnea normocapnica" que se ha probado en modelos animales y en voluntarios sanos expuestos a CO. Esta consiste en la administración de O₂ al 100% asociado a CO₂ entre 4.5 a 4.8% para mantener pCO₂

normal. Esto disminuyó en forma significativa la vida media de carboxihemoglobina (Takeuchi 2000).

Pronóstico

La real incidencia de secuelas neurológicas no está clara, con variabilidad entre 1 a 47% en diversos reportes (Kao 2004).

Se pueden desarrollar secuelas neurológicas tardías después de un período aparente de recuperación desde el día 2 al 40, incluso hasta meses posterior a la exposición, lo que se conoce como síndrome “neuropsiquiátrico tardío” o “encefalopatía tardía”. Ésta incluye síntomas neurológicos y psiquiátricos como: pérdida de memoria, confusión, incontinencia urinaria y fecal, labilidad emocional, desorientación, alucinaciones, parkinsonismo, mutismo, ceguera cortical, psicosis y alteraciones en la marcha. Estos síntomas se presentan con mayor frecuencia en quienes tuvieron compromiso de conciencia durante el período agudo y en personas mayores de 50 años (Kao 2004, Annane 2001, Vieregge 1989).

La presentación inicial del cuadro no predice secuelas neurológicas con certeza. Un estudio mostró que aquellos pacientes con mareos antes de la admisión al hospital o cefalea al momento de la admisión tenían un riesgo aumentado de secuelas neurológicas menores al mes que no impedían su desempeño laboral con OR=1.92 y OR=2.14, respectivamente. Estos hallazgos fueron independientes del uso de cámaras hiperbáricas (Weaver 2009, Annane 2001).

Se han identificado como factores de riesgo de mal pronóstico la edad mayor a 36 años (OR= 2.6), exposición igual o mayor a 24 horas (OR= 2.4), compromiso de conciencia igual o mayor a 60 minutos, carboxihemoglobina mayor o igual a 25% al ingreso y exceso de base menor a -2mmoles/L (Weaver 2007).

La información acerca de la secuela a largo plazo es limitada. En una cohorte se observó que a los 6 años un 19% de los pacientes presentó problemas cognitivos y un 37% tenían anormalidades en evaluaciones neurológicas (Weaver 2009).

Prevención

El aire ambiental idelamente debería tener niveles de CO menor al 3%. Además es importante evitar situaciones en las que se genere combustión incompleta dentro de espacios cerrados, tratando de promover fuentes de calefacción y para cocinar que no generen estos tipos de riesgo (Weaver 2009).

En el caso clínico presentado, la paciente estuvo expuesta a la combustión de un brasero. Esto nos hace notar la importancia de la prevención. Se debiera informar a la población acerca del riesgo de braseros, cocinas a leña y calefón en mal estados, así como de las condiciones de ventilación necesarias de un hogar. Todo esto con el fin de evitar un accidente que muchas veces puede llegar a ser mortal.

Conclusiones

- La intoxicación por monóxido de carbono es una patología frecuente y causa importante de morbimortalidad en los Estados Unidos. En Chile no contamos con estudios estadísticos que evalúen la magnitud de este problema.
- Las manifestaciones clínicas son habitualmente inespecíficas, razón por lo cual se requiere tener un alto índice de sospecha.
- Dado que la intoxicación por este gas puede ser mortal y muchas veces dejar secuelas a largo plazo, se sugiere tratar prontamente con O₂ al 100% y evaluar la necesidad de cámara hiperbárica.

Bibliografía

1. Annane D, Chevret S, Jars-Guincestre C, Chillet P, Elkharrat D, Gajdos P, Raphael C. Prognostic factors in unintentional mild carbon monoxide poisoning. *Intensive Care Med.* 2001 Nov;27(11):1776-81.
2. Cobb N, Etzel RA: Unintentional carbon monoxide-related deaths in the United States, 1979 through 1988. *JAMA* 1991;266:659-663.
3. Dolan MC, Haltom TL, Barrows GH, Short CS, Ferriell KM: Carboxyhemoglobin levels in patients with flu-like symptoms. *Ann Emerg Med* 1987;16:782-786.
4. Ernst A, Zibrak JD: Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998;339:1603-8.
5. Grace TW, Platt FW: Subacute carbon monoxide poisoning: another great imitator. *JAMA* 1981;246:1698-1700.
6. Herman LY: Carbon monoxide poisoning presenting as an isolated seizure. *J Emerg Med* 1998;16:429-432.
7. Jones JS, Lagasse J, Zimmerman G: Computed tomographic findings after acute carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 1994; 12:448-451.

8. Juurlink DN, Buckley N, Stanbrook MB, Isbister G, Bennett MH, McGuigan M: Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD002041.
9. Kanaya N, Imaizumi H, Nakayama M, Nagai H, Yamaya K, Namiki A: The utility of MRI in acute stage of carbon monoxide poisoning. *Intens Care Med* 1992;18:371–372.
10. Kao L, Nañagas, K: Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin N Am* 2004; 22: 985–1018.
11. Lapresle J, Fardeau M: The central nervous system and carbon monoxide: II. Anatomical study of brain lesions following intoxication with carbon monoxide (22 cases). *Prog Brain Res* 1976;24: 31–74.
12. Leikin JB, Wills BK: Long-term psychiatric consequences from carbon monoxide exposure: progression of endogenous cause or toxicant effect?, *Crit Care Med*. 2009 Jun;37(6):2116-8.
13. Marks GS, Brien JF, Nakatsu K: Does carbon monoxide have a physiological function? *Trends Pharmacol Sci* 1991;12:185.
14. Myers RAM, Mitchell JT, Cowley RA: Psychometric testing and carbon monoxide poisoning. *Disaster Med* 1983;1:279–281.
15. Neufeld MY, Swanson JW, Klass DW: Localized EEG abnormalities in acute carbon monoxide poisoning. *Arch Neurol* 1981;38: 524–527.
16. Piantadosi CA. Toxicity of carbon monoxide: hemoglobin vs. histotoxic mechanisms. In: Penney DG, ed. *Carbon monoxide*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1996:163-86.
17. Shochat G, Lucchesi M. Toxicity, Carbon Monoxide. Extraído de: <http://emedicine.medscape.com/article/819987-treatment>.
18. Stewart RD, Peterson JE, Baretta ED, et al: Experimental human exposure to carbon monoxide. *Arch Environ Health* 1970;21:154–164.
19. Takeuchi A, Vesely A, Rucker J, Sommer LZ, Tesler J, Lavine E, Slutsky AS, Maleck WH, Volgyesi G, Fedorko L, Iscoe S, Fisher JA: A simple "new" method to accelerate clearance of carbon monoxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jun;161(6):1816-9
20. Thom SR, Bhopale VM, Han ST, Clark JM, Hardy KR: Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1239-48.
21. Tomaszewski C, en Goldfrank 2002. *Toxicologic Emergencies* 7th edition.
22. Tom T, Abedon S, Clark RI, Wong W: Neuroimaging characteristics in carbon monoxide toxicity. *J Neuroimag* 1996;6:161–166.

23. Touger M, Gallagher EJ, Tyrell J. Relationship between venous and arterial carboxyhemoglobin levels in patients with suspected carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1995;25:481-3.
24. Vieregge P, Klostermann W, Blumm RG, Borgis KJ. Carbon monoxide poisoning: clinical, neurophysiological, and brain imaging observations in acute disease and follow-up. *J Neurol.* 1989; 236: 478–81.
25. Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Sep 1;176(5):491-7.