

Leucoencefalopatía Hipóxica Tardía tras Autointoxicación; Del Abordaje Psiquiátrico al Neurológico.

Delayed Hypoxic Leukoencephalopathy after Autointoxication, from the Psychiatric Approach to Neurological.

**Ander Galdeano Mondragón^a, Laura Barbadillo Izquierdo^b, Fátima Almagro Múgica^c,
Imanol Querejeta Ayerdi^d.**

a, b y d Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría. Hospital Donostia-San Sebastián, España. *c* Internista. Servicio de Medicina Interna. Hospital Donostia-San Sebastián, España.

Correspondencia: Ander Galdeano Mondragón (andergaldio@gmail.com)

Recibido: 06/02/2014; aceptado: 15/06/2014

RESUMEN: La Leucoencefalopatía Hipóxica Tardía es un proceso poco frecuente y de patogenia aun desconocida en el que se describe la aparición de sintomatología confusional y deterioro cognitivo agudo tras un periodo de 2 a 10 días de aparente recuperación completa de la hipoxia. En algunos casos ha sido notificada a su vez sintomatología psiquiátrica aguda entre la que destaca apatía, ansiedad e incluso el desarrollo de psicosis. Clásicamente asociada a intoxicaciones por monóxido de carbono también se han descrito episodios secundarios a autointoxicaciones con tóxicos y psicofármacos que cursan con hipotensiones prolongadas. La bibliografía y el número de casos publicados son realmente escasos. En las presentes notas clínicas se recoge la evidente excepcionalidad, en el plazo de cuatro años, de dos pacientes con un trastorno mental previo que ingresan en la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica de Agudos tras una autointoxicación. Desde una perspectiva psiquiátrica se desarrolla el concepto de esta desconocida entidad clínica al tiempo que se describe el inevitable paso desde el abordaje psiquiátrico al neurológico.

PALABRAS CLAVE: leucoencefalopatía hipóxica tardía, autointoxicación, unidad de hospitalización psiquiátrica.

ABSTRACT: The Delayed Hypoxic Leukoencephalopathy is a rare and still unknown pathogenesis process that provokes the appearance of acute confusional symptomatology and cognitive deterioration after a period of 2 to 10 days of apparent complete recovery from hypoxia. In some cases, acute psychiatric symptoms, including apathy, anxiety and even the development of psychosis, have been observed. Mainly associated with carbon monoxide poisoning, these symptoms have also been found as secondary to self-poisoning with toxic and psychotropic drugs that cause prolonged hypotensive episodes. The number of published cases and the literature on the subject is really scanty. The rare case, within four years, of two patients with a prior mental disorder who entered Psychiatric Inpatients Unit after autointoxication, is collected in these clinical notes. They develop, from a psychiatric perspective, the concepts of this unknown clinic entity and the inevitable passage from the psychiatric approach to neurological.

KEY WORDS: delayed hypoxic leukoencephalopathy, autointoxication, psychiatric inpatients unit.

Agradecimientos:

Fernando Arroyuelo, Daniel Galdeano y Ainhoa Castañeda.

Introducción

En 1926 Glinker describió una leucoencefalopatía muy poco común originada por la intoxicación con monóxido de carbono y definida por un síndrome bifásico; recuperación aparente completa tras la intoxicación y encefalopatía desmielinizante días después, capaz de llevar a la demencia. Años más tarde, en 1976, Ginsberg estableció que la hipoxia hipovolémica también podía llevar a una leucoencefalopatía y demencia con un síndrome en dos tiempos (1).

Pese a que la mayoría de las ocasiones estos cuadros son descritos después de intoxicación por monóxido de carbono (2-5), también se han notificado casos secundarios a situaciones diversas como hipoglucemias (6), estrangulamiento (7), después de maniobras de resucitación cardiopulmonar y como complicación de anestesia general en cirugía (8-9) así como tras autointoxicaciones por psicofármacos y tóxicos (10).

Se describe así la Leucoencefalopatía Hipóxica Tardía, un fenómeno desmielinizante muy poco común de la sustancia blanca cerebral originado días o semanas después de un daño hipóxico. Durante esos días previos es llamativo que el paciente permanezca asintomático y con aparente recuperación completa del episodio inicial.

La literatura de este cuadro de evidente base neurológica es escasa y son muy pocos los casos publicados.

En la presente nota clínica se recogen desde una perspectiva psiquiátrica los casos de dos pacientes, con un periodo de cuatro años de diferencia, ambos con un diagnóstico de trastorno mental previo que ingresan en una Unidad de Hospitalización Psiquiátrica de Agudos tras su paso por la Unidad de Cuidados Intensivos y Medicina Interna tras una grave autointoxicación. Pese a la aparente recuperación inicial, con el paso de los días y ante la sorpresa de todos la sintomatología psiquiátrica previa cederá en ambos casos protagonismo dramático a un galopante deterioro cognitivo propio de este atípico estado encefalopático.

Caso 1

Mujer de 44 años, diagnóstico de Trastorno de Inestabilidad Emocional de la Personalidad Tipo Límite (F60.31, CIE-10) (11) con consumos esporádicos de alcohol y antecedentes de autointoxicaciones, a seguimiento en su Centro de Salud Mental y a tratamiento psicofarmacológico con 20 mg de paroxetina y 5mg de lorazepam.

Tras tres días sin noticia alguna la familia la encuentra en casa inconsciente junto a gran cantidad de pastillas de su tratamiento y botellas de cerveza. Con el TAC craneal normal ingresa durante cinco días en la Unidad de Cuidados Intensivos. Como complicaciones señalar rabdomiolisis, insuficiencia renal aguda y proceso

NOTAS CLÍNICAS

neumónico secundarios a la autointoxicación. Tratamiento de soporte sintomático y posterior traslado al Servicio de Medicina Interna, dos días de estabilización somática y traslado voluntario al Servicio de Psiquiatría. Tras seis de ingreso psiquiátrico, asintomática, mantiene solamente amnesia del episodio concreto, estable psicopatológicamente al alta, tratamiento con duloxetine 60 mg.

Una semana después acude su familia al Centro de Salud Mental refiriendo malestar inespecífico de la paciente desde hace 3 días, insomne, perpleja, conductas bizarras y referencialidad con una vecina temiendo que le pueda matar, lo que motiva su ingreso en el Servicio de Psiquiatría con la primera impresión diagnóstica de Episodio Psicótico vs. Episodio Disociativo.

En este segundo ingreso psiquiátrico el cuadro sintomático evoluciona rápidamente hacia un estado confusional y un deterioro cognitivo agudo con marcada desconexión del entorno por lo que se procede a su traslado al Servicio de Neurología quedando filiado el cuadro finalmente como una Leucoencefalopatía Hipóxica Tardía, cuidados higiénico sanitarios y derivación a un centro sociosanitario.

Entre las pruebas realizadas durante su ingreso en Neurología destacar un EEG con brotes de ondas lentas bifrontales de corta duración y una RMN cerebral con una alteración de la señal de la sustancia blanca tanto profunda como subcortical de alta intensidad de señal en secuencias T2 y STIR, hipointensa en T1 con afectación también del esplenio del cuerpo calloso.

Seis meses después se mantiene el deterioro cognitivo de características corticales con marcada afectación de la función ejecutiva y de la función mnésica en su proceso de registro.

Hasta el día de hoy, y durante estos cuatro años, se ha mantenido el seguimiento neurológico en consultas externas, la paciente es dependiente en las actividades del día a día necesitando supervisión continua por su estado cognitivo que no ha mejorado de manera significativa. Desde entonces no ha precisado de seguimiento en el Centro de Salud Mental.

Caso 2

Varón de 44 años, soltero, que vive con su madre y que trabaja en un empleo protegido. Diagnóstico de Esquizofrenia Residual (F20.5, CIE-10) (11) en seguimiento en su Centro de Salud Mental y con tratamiento psicofarmacológico con 400 mg de amisulpiride, 10 mg de olanzapina y 10 mg de diazepam. Consumos no diarios pero mantenidos en el tiempo de tramadol, cannabis, alcohol y cocaína. Como antecedentes somáticos destacar una dificultad en la marcha, camina con una muleta, como consecuencia de un politraumatismo tras precipitación en contexto de un episodio psicótico hace 14 años.

El paciente es hallado por su madre en el domicilio inconsciente sin respuesta a estímulos y sin poder precisar el tiempo que llevaba en ese estado. Autointoxicación con una gran cantidad no determinada de tramadol, benzodiazepinas, alcohol y cocaína. Abordaje en Unidad de Cuidados Intensivos durante 6 días. Como complicaciones destacar rabdomiolisis, insuficiencia renal aguda y proceso neumónico. TAC craneal normal. Estabilización y traslado a planta de Medicina Interna, una semana de ingreso, superación somática del episodio.

Traslado al Servicio de Psiquiatría, ingreso voluntario. Durante los cinco primeros días de ingreso en la Unidad de Psiquiatría el paciente permanece estable psicopatológicamente. No descompensación psicótica, crítica del episodio que define como “colocón” y del que señala no poder recordar los condicionantes concretos pero sí una discusión previa con la madre. Adaptado a los ritmos de la Unidad, participa en actividades de Terapia Ocupacional. Eutímico, dentro de la defectualidad previa, planes concretos de futuro, salidas con la familia con adecuada respuesta, posibilidad de alta y seguimiento en su Centro de Salud Mental.

Sin embargo, tras estos primeros días asintomático, el paciente empieza a presentar de forma progresiva episodios de desorientación tempororo-espacial acompañados de marcada bradipsiquia, ataxia (de muleta a andador) y enlentecimiento motor generalizado. Fallos mnésicos acompañados por un esfuerzo por recordar, afasia y apraxia. No obstante el paciente se encuentra tranquilo en actitud plácida. No angustia, sueño mantenido. Sin modificaciones en el tratamiento psiquiátrico previo.

Pese a la insistencia de la familia en señalar “un brote psicótico” (...) el cuadro se enmarca en un deterioro cognitivo de características corticales con llamativa afectación del sistema atencional, función ejecutiva, función mnésica y lingüística. En el EEG destaca una marcada lentificación y atenuación difusa de ritmo de fondo. Tras la valoración por Medicina Interna y Neurología se procede a su traslado al Servicio de Neurología.

En la RMN craneal inicial se observa cómo supratentorialmente existe un patrón de leucodistrofia difuso de predominio fronto parietal hiperintenso en T2 y con discreto componente de restricción en las secuencias de difusión. (RMN-T2, imagen 1; RMN-T2-FLAIR, imagen 2).

Diez días después, estableciendo comparación con la RMN anterior se aprecia mayor alteración de señal en las secuencias de difusión con progresión del cuadro en T2 y T2-FLAIR a nivel parieto-occipital bilateral y regresión en T2-FLAIR en polos frontales y temporales.

Imagen 1

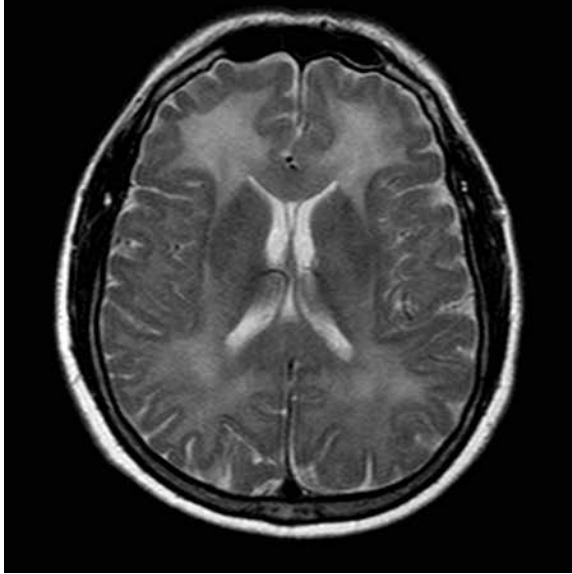
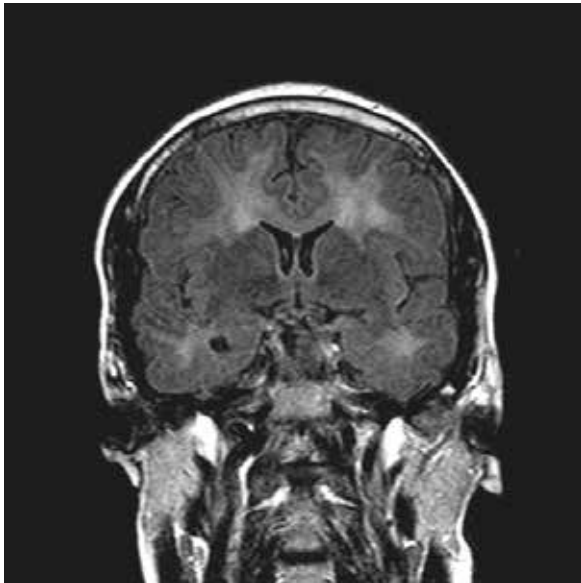


Imagen 2



Durante los veinte días de ingreso en Neurología no se objetiva clínica infecciosa ni alteración analítica alguna y la determinación de serologías y anticuerpos es normal. Se concluye que las alteraciones tanto clínicas como de neuroimagen son compatibles con una Encefalopatía Hipóxica Tardía quedando la duda de la posibilidad de lesiones leucodistróficas previas en sustancia blanca. Sin embargo no hay antecedentes familiares de interés y tampoco existe una historia previa que sugiera la presencia de una leucodistrofia. Durante su estancia en Neurología el paciente lentamente va mejorando de forma espontánea, manteniéndose el tratamiento psiquiátrico previo. Al ingreso solamente era capaz de andar con un andador necesitando ser dirigido. Al alta se desplaza con bastones sin dificultad, es capaz de echar monedas en la máquina para tomar un café, ha mejorado de forma muy importante la bradipsiquia y la memoria pero todavía tiene momentos de desorientación. Acude diariamente al Servicio de Rehabilitación.

Discusión

La patogenia de esta entidad poco frecuente (2-3, 6), pero de alta morbi-mortalidad, sigue siendo desconocida, sin que hasta la fecha se haya encontrado una explicación para entender el retraso en el inicio del cuadro clínico.

Ginsberg en 1979 (12) sugiere una situación de mayor vulnerabilidad del área sometida a una situación hipóxico-isquémica, de forma que trastornos metabólicos podrían provocar un daño posterior.

Se ha postulado también la existencia de mecanismos de apoptosis celular o muerte celular programada (13-15) tras lesión hipóxico-isquémica entendiéndose que la posibilidad de inicio de este proceso, inherente a la célula, pueda activarse con la toxicidad del medio celular o la eliminación de un factor protector.

Otros estudios señalarían sin embargo al déficit parcial de arilsulfatasa (ARA), enzima lisosomal esencial para la homeostasis (16).

Estudios más recientes relacionarían el proceso desmielinizante con las alteraciones del transporte axónico de aquellos axones más vulnerables (17). Señalan así que la detección del flujo axoplásmico conllevaría instantáneamente la disminución o ausencia de factores tróficos cuya expresión patológico funcional tendría una latencia de varios días (18).

Los estudios necrópsicos indican a su vez una afectación difusa de la sustancia blanca, que se extiende a fibras de conexión subcortical (2-3, 6) y con daño fundamentalmente desmielinizante. Sin embargo no se ha podido determinar si hay una relación directa entre la mayor afectación de sustancia blanca y un debut clínico retardado. El evento hipóxico agudo, por otro lado, suele cursar con niveles de oxígeno menores de 40 mm Hg (19).

NOTAS CLÍNICAS

La Leucoencefalopatía Hipóxica Tardía clásicamente se asocia a intoxicaciones por monóxido de carbono, con un periodo asintomático de entre 2 y 10 días, seguido de un posterior empeoramiento brusco, con deterioro del nivel de conciencia, trastornos motores y deterioro cognitivo generalizado llegando en un alto porcentaje a un estado de coma y fallecimiento, con pocos casos descritos de segunda recuperación completa.

La Unidad de Hospitalización Psiquiátrica del Hospital Donostia cuenta con más de sesenta camas, siendo el referente principal de toda la provincia de Guipúzcoa. No son infrecuentes por tanto los ingresos por autointoxicaciones tras su paso por la Unidad de Cuidados Intensivos y Medicina Interna, y tras la estabilización somática. Si bien hay consenso claro sobre la intoxicación por monóxido de carbono como etiología más frecuente, dentro de la evidente excepcionalidad, para el desarrollo de la Leucoencefalopatía Hipóxica Tardía, han sido notificados casos tras autointoxicaciones (10) destacando entre ellas las intoxicaciones por opiáceos y benzodiazepinas que evolucionan con hipotensiones prolongadas (20). Significativo a su vez que en estos casos el tiempo de latencia -de dos a diez días-, de recuperación aparente, asintomático, tras el episodio agudo pueda coincidir con el tiempo de estancia media en la Unidad de Psiquiatría tras una autointoxicación.

Resulta por otro lado innegable la excepcionalidad de los dos casos descritos -teniendo en cuenta el escaso número de casos publicados y lo limitado de la bibliografía en relación a la Leucoencefalopatía Hipóxica Tardía- y cómo el recuerdo presente del primer caso, cuatro años atrás, posibilita una primera orientación diagnóstica inicial con petición de pruebas complementarias, valoración por Medicina Interna y solicitud de interconsulta a Neurología en el segundo.

Destacar aquí lo imprescindible de la coherencia interna de todo proceso psiquiátrico, tanto en la esfera psicótica -episodio agudo, esquizofrenia o defectualidad-, como en la disociativa, teniendo en cuenta además que el desarrollo de Leucoencefalopatía Hipóxica Tardía puede plantear en ocasiones el diagnóstico diferencial con patología psiquiátrica (6). Episodios de alucinaciones, depresión, ansiedad, mutismo, apatía, excitación e incluso el desarrollo de psicosis han sido notificados (5, 21-22). En el segundo caso además, la insistencia de la madre en señalar “un brote psicótico”, recordando quizá episodios pasados, pudo complicar inicialmente, sin pretenderlo, la posibilidad de sesgo.

Este segundo caso presenta también varias peculiaridades. Al igual que el primero, cuatro años atrás, el tiempo de latencia excede parcialmente del de 2 a 10 días que señalan las formas clásicas. Por otro lado el hallazgo en la RMN de lesiones crónicas previas tipo leucodistrofia añade un plus de atipicidad.

Los elementos de paralelismo entre ambos casos parecen innegables; atención psiquiátrica ambulatoria inicial, episodio de autointoxicación poco clarificado -se desconoce en ambos la cuantía exacta de psicofármacos y tóxicos, así como el

tiempo de inconsciencia en domicilio-, el paso por Cuidados Intensivos con complicaciones similares -rabdomiolisis, insuficiencia renal aguda y procesos neumónicos-, amnesia del episodio, recuperación total, periodo de latencia y posterior desarrollo de Leucoencefalopatía Hipóxica Tardía lamentablemente confirmada en el Servicio de Neurología.

Señalar a su vez cómo pese al evidente carácter neurológico de la patología descrita son los referentes psiquiátricos en ambos casos -CSM, atención psiquiátrica en urgencias, unidad de agudos- los que asumen el papel de primeros receptores ante presentaciones sintomáticas atípicas en pacientes con un diagnóstico de psicosis previa o antecedentes de alteración conductual.

Sin embargo la evolución posterior del cuadro reafirma el papel fundamental de la atención neurológica dado el gran deterioro cognitivo esperable y lo incierto de la recuperación -el tratamiento de esta encefalopatía es sintomático (1)- y las expectativas. El primer caso, pasados cuatro años, no acude ya a su CSM, quedando definitivamente tornada la atención desde lo psiquiátrico a lo neurológico.

Sí están mejor definidos los factores que indican mal pronóstico (2), y por tanto una mayor morbilidad ya elevada en general; EEG muy enlentecido y afectación cerebral en la RMN. Pese a que se han notificado casos de detención en estadios intermedios (6) con recuperación posterior, es poco común que la mejoría progresiva sea significativa y persistente (23). En este sentido las series de leucoencefalopatía por hipovolemia han mostrado peor pronóstico que las de intoxicación por CO (24) y la presencia de secuelas permanentes ha sido repetidamente notificada.

Es por ello que se debe ser cauteloso a la hora de dar un pronóstico ante casos de hipoxia cerebral con una resolución aparentemente completa y tener la Leucoencefalopatía Hipóxica Tardía presente, pese a su evidente excepcionalidad, en el diagnóstico diferencial de cuadros neurológicos precedidos de episodios de autointoxicación -tan frecuentes en toda Unidad de Hospitalización Psiquiátrica- como los descritos.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ginsberg M, Hedley-Whyte E, Richardson E. Hypoxic-ischemic leucoencephalopathy in man. *Arch Neurol* 1976; 33:5-14.
- (2) Alvarez Sabin J. Encefalopatía hipóxico-isquémica. A. Codina Puigros. *Tratado de Neurología*. Barcelona. De.: ELLA. 1994;494-5.
- (3) Eelco FM, Wijdicks. Eelco FM, Wijdicks. *Neurology of critical illness*. De.: Contemporary Neurology Series. 1995; 89-99.

NOTAS CLÍNICAS

(4) Pagnam L, Magnalde S. Magnetic resonante in delayed postanoxic encephalopathy following acute carbon monoxide poisoning. A case report. *Radiol. Med (Torino)*. 1996;91:3, 309-11.

(5) Kim JH, Chang KH, Song IC, et al. Delayed Encephalopathy of acute carbon monoxide intoxication; diffusivity of cerebral white matter lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1592-7.

(6) Plum F, Posner JB. Specific causes of metabolic care. The diagnosis of stupor and coma. De, *Ontemporary Neurology series*. Edition 3. 1980; 208-19.

(7) Hori A, Hirose G, Kataoka S et al. Delayed postanoxic encephalopathy after strangulation. *Serial Neuroradiological and neurochemical studies*. *Arch. Neurol.* 1991;48:8,871-4.

(8) Ardí CA, Fischbach HP. Delayed postanoxic encephalopathy. *Anesthesiology*. 1975; 43: 6, 694-5.

(9) Barnes MP, Newman PK. Delayed encephalopathy following cardiac arrest. *Postgrad Med J*. 1985; 61 (713): 253-4.

(10) Protass LM. Delayed postanoxic encephalopathy after heroin use. *Ann. Inter. Med.* 1971; 74:5,738-9.

(11) Organización Mundial de la Salud. CIE-10. Clasificación de los Trastornos Mentales y del Comportamiento. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2000.

(12) Ginsberg. Delayed neurological deterioration following hypoxia. *Adv. Neurol.* 1979; 26: 21-47.

(13) Sheth RD, Bodensteiner JB. Delayed postanoxic encephalopathy: possible role for apoptosis. *J Child Neurol* 1998; 13: 347-348.

(14) Perkin RM, Ashwal S. Hypoxic-ischemic encephalopathy in infants and older children. Swaiman KF, Ashwal S editors. *Pediatric neurology. Principles and Practice*. Vol II (3 ed.). St. Louis: Mosby, Inc., 1999; 915-944.

(15) Nitatori T, Sato N, Waguri S et al. Delayed neuronal death in the CA1 pyramidal cell layer of the gerbil hippocampus following transient ischemia in apoptosis. *J Neurosci* 1995; 15:100-103.

(16) Weinberger L, Schmidley J, Schafer I, Raghavan S. Delayed postanoxic demyelination and arylsulfatase-A pseudodeficiency *Neurology* 1994, 44: 152-154.

(17) Cartier L, Vergara C, Valenzuela MA. Inmuno-histoquímica de los cambios degenerativos del sistema nervioso central en paraparesias espásticas asociadas al virus linfotrópico humano T tipo I (HTLV-I). *Rev Méd Chile* 2007; 135:1139-46.

(18) Medana I, Esiri M. Axonal damage: a key predictor of outcome in human CNS diseases. *Brain* 2003; 126: 515-30.

(19) Custodio C, Basford J. Delayed Postanoxic Encephalopathy: A Case Report and Literature Review. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 502-5.

(20) Lee H, Lyketsos C. Delayed Post-Hipoxic Leuko-encephalopathy *Psychosomatics* 2001; 41: 530-3.

(21) Lo CP, Chen SY, Lee KW et al. Brain injury after acute carbon monoxide poisoning: early and late complications. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189:W205-11.

(22) Schprecher D, Flanigan KM, Smith AG, Smith SM, Schenkenberg T, Steffens J. Clinical and diagnostic features of delayed hypoxic leucoencephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20:473-7.

(23) Wallace IR, Dynan C, Esmonde T. One confused patient; many confused physicians: a case of delayed post-hypoxic leucoencephalopathy. *QJM* 2010;3:193-4.

(24) Mizutani T, Shiozawa J, Takemori S, Tsurumaru M, Akiyama H. Delayed Post-Anoxic Encephalopathy without Relation to Carbon Monoxide Poisoning. *Internal Medicine* 1993;32:430-3.