

Intoxicación por Monóxido de Carbono, Presentación de un Caso

Dr. Javier Sánchez,¹ Dr. Luis Jairala Q,¹ Dr. Eduardo León,¹ Dr. Jorge Naranjo,¹ Dr. Edison Vásquez,¹ Dr. Tomás Alarcón A,¹ Dra. Mirella Centanaro²

¹ Servicio de Neurología, Hospital Alcívar

² Servicio de Neurología, Hospital Lorenzo Ponce

Resumen

Paciente masculino de 35 años, con exposición durante 2 meses a bajos niveles de monóxido de carbono (CO) por inhalación del humo del tubo de escape de su automóvil. Presentó somnolencia diurna, razón por la cual tuvo un accidente de tránsito con un trauma encéfalo-craneano leve. En el examen neurológico, se evidenció amnesia anterógrada. La resonancia magnética (RM) cerebral mostró necrosis bilateral de los globos pálidos. Presentamos este caso con el objetivo de prevenir la intoxicación por CO, mostrar la utilidad de la RM y la evaluación neuropsicológica para detectar disfunción del sistema nervioso central secundaria a exposición prolongada y con bajos niveles de CO.

Palabras Clave: Monóxido de carbono, neuropsicología, RM, ganglios basales.

Abstract

A 35-year-old patient experienced 2 months, low levels of carbon monoxide exposure, produced by the motor of his vehicle. He experienced drowsiness in the morning. Because of drowsiness he had an automotobile accident with traumatic brain injury. The only symptom at the time of neurological examination was anterograde amnesia. The magnetic resonance (MRI) of the brain revealed bilateral necrosis of the globus pallidus. We present this case for prevention of carbon monoxide poisoning and as an example of the utility of MRI and neuropsychological examinations in detecting central nervous system dysfunction secondary to CO exposure.

Keywords: Carbon monoxide, neuropsychology, MRI, basal ganglia.

Introducción:

El monóxido de carbono (CO) es un gas, incoloro, inodoro y no irritante, producto de la combustión incompleta de los hidrocarburos. Fue descubierto por Priestley en 1799,¹ es tóxico para el hombre ya que se une a la hemoglobina (Hb) con mayor afinidad que el oxígeno, formando la carboxi-hemoglobina(CO₂Hb), alterando el transporte de oxígeno y su utilización periférica, causando hipoxia tisular.² Existe en la atmósfera a una concentración menor al 0,001%, pero puede ser mayor en áreas urbanas o en ambientes cerrados. En general la intoxicación por CO es relativamente frecuente, siendo la principal causa de intoxicación accidental en los Estados Unidos (EE.UU.).² Los síntomas de intoxicación por CO son inespecíficos.³ Exposiciones leves producen cefalea, mialgias, vértigo, o alteraciones neuropsicológicas.⁴ Exposiciones severas resultan en confusión, pérdida de conciencia o muerte. Hay mayor conocimiento sobre la intoxicación aguda por CO, aunque la intoxicación crónica por exposición a niveles bajos en repetidas ocasiones, es responsable de una morbilidad significativa, sin embargo, no se reconoce frecuentemente debido a la variedad de sus manifestaciones clínicas.⁵ Nosotros presentamos un paciente de 35 años con una intoxicación crónica por CO, quien presentó únicamente manifestaciones neuropsicológicas.

Caso clínico.

Paciente masculino de 35 años que durante 2 meses en las mañanas mientras manejaba su vehículo, presentaba somnolencia diurna junto con cambios en su estado afectivo y mal rendimiento laboral. Producto de la somnolencia tuvo un accidente de tránsito al impactar a otro vehículo, al despertarse tuvo un traumatismo encéfalo-craneano leve; pero al investigar la causa de la somnolencia diurna, se encontró que diariamente tenía exposiciones inadvertidas a CO, producto de la emisión de CO por el tubo de escape, el cual a través de un daño del vehículo entraba directamente a su interior.

El examen neurológico mostró un paciente vigil, con atención normal evidenciada por la normalidad en la prueba de la repetición de dígitos. Orientado en tiempo y espacio, lenguaje conservado. Amnesia anterógrada para memoria verbal y visual evidenciada por anormalidad en la prueba de aprendizaje de una lista de palabras y prueba de recuerdo de figuras geométricas. Sin alteraciones motoras, sensitivas ni vestibulares.

La resonancia magnética mostró hiperintensidad de globos pálidos bilaterales en secuencia T2, compatible con necrosis (Figura 1).

Los exámenes de laboratorio fueron normales, EKG normal. Recibió tratamiento con oxígeno al 100%.

Discusión

La fuente de emisión más importante de CO son los tubos de escape de los vehículos de gasolina, además los artefactos de combustión (calefactores con kerosén y gas estufas, calefones, cocinas a leña y a gas, chimeneas de hogar, etc.),⁶⁻⁸ el diclorometano es un solvente industrial y componente de los removedores de pintura, que puede ser inhalado y metabolizado por el hígado a CO, causando intoxicación.² El CO es inhalado y se difunde rápidamente a través de la membrana capilar pulmonar pasando luego a la sangre donde se une al hierro de la Hb y otras porfirinas, con una afinidad 240 veces más que la del oxígeno, para posteriormente ser eliminado inalterado por la respiración. Cuando se une el CO a la Hb produce un cambio alostérico en la molécula que disminuye la velocidad de la entrega de oxígeno a los tejidos. Esto altera la forma de la curva de disociación de la oxihemoglobina desviándola hacia la izquierda. Normalmente existe un nivel basal de carboxihemoglobina en la sangre que es del 3% en no fumadores (dependiente del catabolismo interno de la hemoglobina) y 10-15% en fumadores.² El CO incrementa los niveles citosólicos del grupo hemo, llevando a un "stress" oxidativo,⁹ además se une a la proteína heme plaquetaria y a la citocromo C oxidasa impidiendo la respiración celular y causando la producción de especies de oxígeno reactivas,¹⁰ lo cual lleva a necrosis neuronal y apoptosis.¹¹ La alteración de la respiración celular, conlleva la producción de factor 1alfa inducido por la hipoxia,¹² resultando en protección o injuria neurológica y cardíaca, dependiendo de la dosis del CO, a través de un mecanismo de regulación genética. La exposición al CO, también causa inflamación a través de múltiples vías independientes de las correspondientes a la hipoxia, resultando en injuria cardíaca y neurológica. Los hallazgos clínicos son inespecíficos. Por eso hay que tener un alto índice de sospecha para realizar el diagnóstico.

La intoxicación leve y moderada se presenta con manifestaciones neuropsicológicas o síntomas generales incluyendo cefalea, malestar general, náuseas, mareos y mialgias, pudiendo confundirse con un síndrome viral agudo.¹³ La intoxicación severa puede producir convulsiones, síncope, cuadros confusionales o coma, acompañada con isquemia al miocardio, arritmias ventriculares, edema pulmonar y acidosis láctica severa.

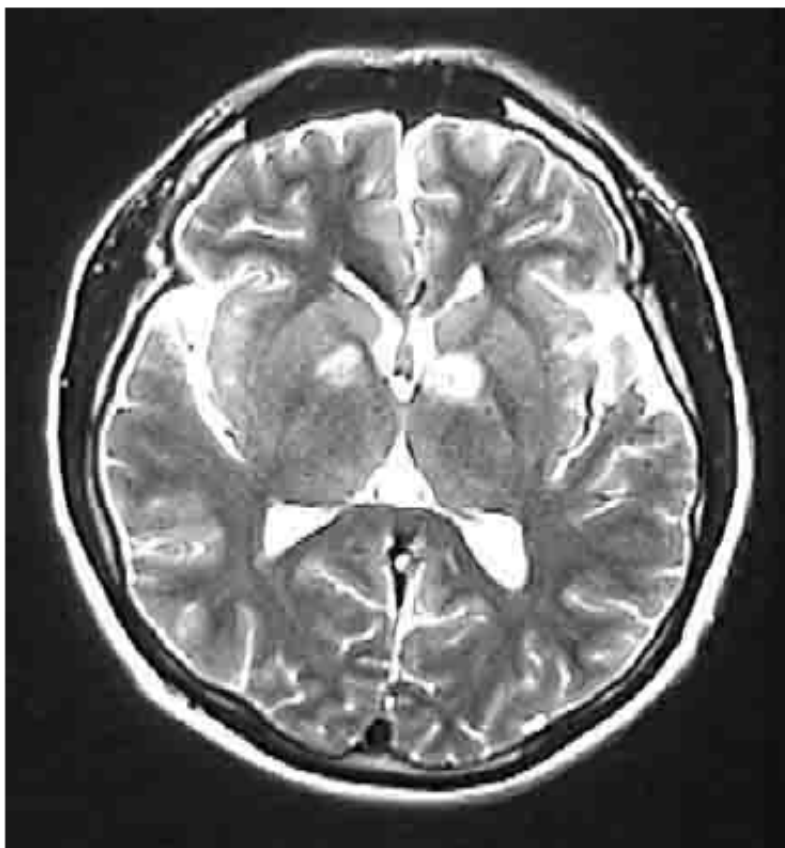


Figura 1. Necrosis bilateral de globos pálidos. .

La exposición continua con bajos niveles de CO, que dura más de 24 horas generalmente ocurre intermitentemente y puede durar semanas y aún años. Los síntomas de la exposición crónica a CO pueden diferir de la exposición aguda, incluyen fatiga crónica, alteraciones afectivas, déficit de memoria, dificultad para trabajar, alteraciones del sueño, vértigo, neuropatía, parestesias, policitemia, dolor abdominal y diarrea.¹⁴ En nuestro paciente durante 2 meses, inadvertidamente estuvo expuesto diariamente a CO debido al daño en el tubo de escape del automóvil, produciendo somnolencia diurna con cambios afectivos y dificultad en su trabajo.

Alrededor de un 10-30% de los pacientes expuestos a niveles significativos de CO pueden desarrollar un síndrome neuropsiquiátrico tardío. Se presenta entre 3 y 240 días luego de una intoxicación aguda.¹⁵ Generalmente ocurre luego de los 20 días de intoxicación aguda de CO y puede persistir por 1 año o más. Se caracteriza por déficit cognitivo, alteraciones de la personalidad, alteraciones de la marcha, déficit neurológicos focales, signos extrapiramidales, neuropatía periférica, pérdida auditiva y anomalías vestibulares, además demencia y psicosis, todo lo cual puede ser permanente.¹⁶ El mecanismo es desconocido, no es posible explicarlo sólo por la hipoxia, podría ayudar también la injuria por reperfusión. La anatomía patológica muestra necrosis del globo pálido e hipocampo, desmielinización del centro semioval, espongirosis de la corteza cerebral. Las alteraciones anatómo- atológicas se correlacionan pobremente con los niveles de COHb, pero hay mayor correlación con el compromiso de conciencia durante la intoxicación aguda ¹

El diagnóstico de intoxicación por CO se basa en una historia clínica y examen físico compatible, confirmando con niveles de elevados de carboxihemoglobina por cooximetría de gases sanguíneos. Los niveles de carboxihemoglobina no se correlacionan con el grado clínico de la intoxicación y no predicen las secuelas neurológicas tardías.² La oximetría de pulso no sirve en la intoxicación por CO, ya que no es capaz de diferenciar la carboxihemoglobina de la oxihemoglobina.¹⁷ La pO₂ sanguínea tiende a ser normal ya que refleja el oxígeno disuelto en la sangre, que no se altera por el CO. La medición ambiental de CO es útil para confirmar el diagnóstico y evitar la intoxicación en otras personas.² El estudio por neuroimagen cerebral (RM o TC) sirve para descartar otras patologías. Los hallazgos patológicos más frecuentes en pacientes en la RM de pacientes con exposición a CO, incluyen necrosis bilateral de los globos pálidos e hiperintensidades de la sustancia blanca periventricular.¹⁸ Vieregge et al.¹⁹ reportó que los cambios en la sustancia blanca eran más predictivos que los cambios en los globos pálidos. Aunque la mayoría de lesiones reportadas en la literatura corresponden a los globos pálidos y sustancia blanca, se han reportado lesiones en otras regiones, incluyendo hipocampo, tálamo, lóbulo temporal medial, cerebelo, lóbulo

parietal, lóbulo occipital y lóbulo frontal.²⁰

La lesión en la RM que se encontró en nuestro paciente corresponde a necrosis bilateral de globos pálidos. Enfermedades que producen necrosis de los globos pálidos son, intoxicación por cianuro, sulfuro de hidrógeno, hipoglicemia, hipoxia e hipotensión, enfermedad de Leigh, mielínolisis, entre otras.

No se ha identificado un patrón específico de alteración neuropsicológica en pacientes con intoxicación por CO. La mayoría de autores han descrito déficit de memoria, del procesamiento visoespacial y funciones ejecutivas.^{21,22} Además se han descrito déficit en abstracción, control motor manual fino, atención, velocidad de procesamiento cognitivo y alteraciones psiquiátricas.^{23,24}

En nuestro paciente encontramos alteraciones en el área de la memoria, con manifestaciones de amnesia anterógrada, es decir la pérdida de la memoria explícita para eventos que ocurren subsecuentes a la lesión neurológica y desde el punto de vista psiquiátrico, depresión. Los ganglios basales se dividen clásicamente en el estriado dorsal (caudado y putamen), estriado ventral (núcleo accumbens y tubérculo olfatorio) y globo pálido. De Long et al. (1983) describieron las extensas conexiones

neuronales de los ganglios basales con la corteza frontal y el sistema límbico. Las conexiones aferentes del estriado dorsal incluyen casi todas las áreas de la corteza frontal, la corteza frontal de asociación se proyecta principalmente hacia el núcleo caudado, la corteza sensorio-motora y premotora se proyecta principalmente al putamen. Las aferencias del estriado ventral son las áreas límbicas y paralímbicas (incluyendo la amígdala y el hipocampo). Las vías eferentes del estriado dorsal se proyectan preferentemente al globo pálido y sustancia negra (pars reticulata). El pálido ventral, que forma parte del complejo del pálido, junto al globo pálido, recibe junto a la porción interna del globo pálido aferencias del núcleo accumbens y de la amígdala. El globo pálido y la sustancia negra, proyectan eferencias hacia los núcleos ventral-anterior y ventral-lateral del tálamo y finalmente hacia el área motora suplementaria, premotora y prefrontal de la corteza frontal. Basado en este circuito, se puede postular un rol de los ganglios basales en las funciones motora, cognitiva y conductual.

En el tratamiento es importante considerar el retiro de la fuente de emisión de CO e instalación inmediata de mascarilla de alta flujo con oxígeno al 100% (oxigenoterapia normobárica). Se debe usar hasta que la carboxihemoglobina sea menor que el 5%.²⁵ Es importante considerar el manejo de la vía aérea y la intubación profiláctica urgente en los pacientes intoxicados por CO por inhalación de humo, ya que produce quemadura de la vía aérea y agrega intoxicación por cianuro que empeora la hipoxia tisular.³

El rol del oxígeno hiperbárico en el manejo de intoxicación por CO permanece controversial, aunque datos fisiológicos y estudios randomizados sugieren un beneficio potencial.²⁵ La terapia por oxígeno hiperbárico se define como la respiración de oxígeno al 100% por los pacientes dentro de cámaras hiperbáricas con compresiones mayores que 1.4 atmósferas (atm) de presión absoluta.²⁵ El oxígeno hiperbárico eleva las presiones de oxígeno en sangre arterial y tejidos, promoviendo la eliminación del CO y la producción de ATP, juntamente con la reducción del stress oxidativo y la inflamación.²⁵⁻²⁶

Entre todos los estudios randomizados utilizando oxígeno hiperbárico, el estudio más importante se realizó en forma prospectiva, mostrando que las secuelas cognitivas tuvieron menor incidencia en pacientes que fueron sometidos a 3 sesiones de oxígeno hiperbárico dentro de las primeras 24 horas de la intoxicación por CO que los pacientes que recibieron oxígeno normobárico (25% vs. 46%, $p=0.007$ y $p=0.03$).²⁷ Un estudio de 86 pacientes sugirió una interacción entre la apolipoproteína E4 y el uso del oxígeno hiperbárico. En pacientes sin el alelo de la apolipoproteína E4, el oxígeno hiperbárico redujo las secuelas de alteraciones cognitivas a las 6 semanas, mientras que en pacientes que tuvieron el alelo de la apolipoproteína (presente en el 30% de la población general) el uso del oxígeno hiperbárico no disminuyó la incidencia de secuelas cognitivas.²⁸

La revisión de Cochrane de 6 estudios, no sustenta el uso del oxígeno hiperbárico en la intoxicación por CO.²⁹ Pero esta revisión tiene algunas críticas como lo heterogéneo en la metodología utilizada y en la selección de pacientes, la dosis del oxígeno hiperbárico y normobárico y los objetivos a conseguirse a largo plazo, además de la falta de seguimiento. Debido a que el estudio mencionado anteriormente²⁷ mostró un beneficio significativo del oxígeno hiperbárico, y por las limitaciones metodológicas en los trabajos en los cuales no se mostró beneficios, las conclusiones de la revisión de Cochrane han sido controversiales. Aunque no está claro que pacientes se benefician del tratamiento con oxígeno hiperbárico, la presión óptima de la cámara de presión, el número de sesiones y el intervalo máximo de la intoxicación por CO en el cual los pacientes se beneficiarían de la terapia. La Sociedad de Medicina Hiperbárica y Submarina, recomienda la terapia con oxígeno hiperbárico a pacientes con intoxicación grave por CO, en los cuales se encuentren pérdida de la conciencia momentánea o prolongada, signos neurológicos anormales, disfunción cardiovascular y acidosis severa o pacientes de 36 años o mayores con exposiciones de CO por 24 horas o más (incluidas exposiciones intermitentes) o quienes tienen niveles de carboxihemoglobina de 25% o más.³⁰

En conclusión, se recomienda la evaluación neuropsicológica como parte del examen neurológico en pacientes en quienes se sospecha intoxicación por CO y que no presentan signos de focalidad neurológica;

además se enfatiza la utilidad de la RM en la confirmación del diagnóstico y en el descarte de otras patologías. Por otro lado, es importante el control de las fuentes emisoras de CO, sobre todo en zonas urbanas con gran parque automovilístico.

Bigliografía

1. H Bour, M Tutin, P. Pasquier. The Central Nervous System and Carbon Monoxide Poisoning. I Clinical Data with Reference to 20 Fatal Cases. *Prog Brain Res* 24(31-74): 1967.
2. Ernst A, Zibrak JD. Carbon Monoxide Poisoning. *N Engl J Med* 1998; 339: 1603-08.
3. Ramiro Fernández, Paola Amaro. Intoxicación por monóxido de carbono, cap. 86, pag. 715-719, Tratado de Neurología Clínica, Jorge Nogales, Archibaldo Donoso, Renato Verdugo, Edt.
4. Amitai Y, Zlotogorski Z, Golan-Zatzav V, Werxler A, Gross D. Neuropsychological impairment from acute low-level exposure to carbon monoxide. *Arch Neurol* 1998; 55: 845-8.
5. Myers RAM, DeFazio A, Kelly MP. Chronic carbon monoxide exposure: a clinical syndrome detected by neuropsychological tests. *J Clin Psychol* 1998; 54: 555-67.
6. J Wright . Chronic and occult carbon monoxide poisoning: we don't know what we are missing. *Emerg Med J* 2002; 19: 386-390.
7. Tomaskewski C. Carbon monoxide poisoning. Early awareness and intervention can save lives. *Postgrad Med* 1999; 105: 39-40, 43-48, 50.
8. Coburn RF. Endogenous carbon monoxide production. *N Engl J Med* 1970; 282: 207-9.
9. Cronje FJ, Carraway MS, Freirberger JJ, Suliman HB, Piantadosi CA. Carbon monoxide induces O(2)-limited heme degradation in the rat brain. *Free Radic Biol Med* 2004; 37:1802-12.
10. Thom SR. Carbon monoxide pathophysiology and treatment. In. Neuman TS, Thom SR, eds. *Physiology and medicine of hyperbaric oxygen therapy*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 321-347.
11. Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, Foz RJ, Schmechel DE. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Exp Neurol* 1997;147: 103-14.
12. Chin BY, Jiang G, Wegiel B, et al. Hypoxia inducible factor 1 alpha stabilization by carbon monoxide results in cytoprotective preconditioning. *Proc Natl Aca Sci U S A* 2007;104: 5109-14.
13. Harky KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin* 1994; 32: 613-629.
14. Penny DG. Chronic carbon monoxide poisoning: a case series. In Penney DG, ed. *Carbon monoxide poisoning*. Boca Raton FL: CRC, Press, 2008: 551-67.
15. Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1983; 40: 333-35.
16. Hartman D. Missed diagnoses and misdiagnoses of environmental toxicant exposure: the psychiatry of toxic exposure and multiple chemical sensitivity. *Psychiatr Clin North Am* 21(3) : 659-670 (1998).
17. Bazeman WP, Myers RA, Barish RA. Confirmation of the pulse oximetry gap in carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1997;30:608-11.
18. Lapresie J, Fardeau M. The central nervous system and CO poisoning. II. Anatomical study of brain lesions following intoxication with carbon monoxide (22 cases). *Prog Brain Res* 24: 31-74 (1967).
19. Vierregge P, Klostermann W, Blumm RG, Borgis KJ. Carbon monoxide poisoning: clinical, neuropsychological and brain imaging observations in acute disease and follow up. *J Neurol* 236 (8): 478-481 (1989).
20. Uchino A, Hasuo A, Shida K, Matsumoto S, Yasumori K, Masuda K. MRI of the brain in chronic carbon monoxide poisoning. *Neuroradiology* 36(5): 399-401 (1994).
21. Ryan CM. Memory disturbances following chronic, low level carbon monoxide exposure. *Arch Clin Neuropsychol* 5 (1). 59-67, 1990.
22. Deckel AW. Carbon monoxide poisoning and frontal lobe pathology: two cases reports and a discussion of the literature. *Brain Inj* 8(4): 345-356 (1994).
23. Ginsburg R, Romano J. Carbon monoxide encephalopathy: need for appropriate treatment. *Am J Psychiatry* 133(3): 317-320 (1976).
24. Jefferson JW. Subtle neuropsychiatric sequelae of carbon monoxide intoxication: two cases reports. *J Am Psychiatry* 133(8): 961-964 (1976).
25. Weaver. Carbon Monoxide Poisoning. *N Engl J Med* 2009; 360: 1217-25.
26. Brown SD, Piantadosi CA. Recovery of energy metabolism of rat brain after carbon monoxide hypoxia. *J Clin Invest* 1992; 89: 666-72.
27. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J M* 2002; 347: 1057-67.
28. Hopkins RO, Weaver LK, Valentine KJ, Mower C, Churchill S, Carlquist J. Apolipoprotein E genotype and response of carbon monoxide poisoning to hyperbaric oxygen treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1001-6.
29. Juurlink DN, Buckley NA, Stanbrook MB, Isbister GK, Bennett M, Mc Guigan MA. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD 002041.
30. Gesell LB, ed. *Hyperbaric oxygen 2009: indications and results: the Hyperbaric Oxygen Therapy Committee report*. Durham NC, : Undersea and Hyperbaric Medical Society, 2208.