



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDADES MEDICAS

**ENCEFALOPATÍA METABÓLICA SECUNDARIA EN EL ADULTO
MAYOR. ESTUDIO ANALITICO RETROSPECTIVO EN EL
HOSPITAL ESPAÑOL.**

TITULACIÓN POR TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA.

PRESENTA:

ABRAHAM SAMRA SAAD

HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

ASESOR DE TESIS

DR. GUILLERMO ALBERT MEZA

JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA HOSPITAL ESPAÑOL

MEXICO D.F NOVIEMBRE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Agradecimientos	4
Justificación	5
Planteamiento del Problema e Hipótesis	6
Objetivos	7
Antecedentes	8
Diagnóstico de trastornos neurológicos en pacientes mayores de 65 años atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Español.....	8
Introducción.....	8
Descripción estudio.....	9
Resultados.....	9
Conclusiones.....	12
Marco Teórico	13
Introducción.....	13
Etiología.....	14
Fisiopatología.....	14
Encefalopatía metabólica primaria.....	16
Hiperamonemia.....	16
Factores asociados a encefalopatía metabólica.....	17
Hipertiroidismo.....	17
Hipotiroidismo.....	17
Hiperglucemia.....	17
Hipoglucemia.....	18
Hiperkalemia.....	18
Hipocalcemia.....	18
Hipomagnecemia.....	18
Otras enfermedades metabólicas.....	19
Encefalopatía de origen toxico.....	20
Introducción.....	20
Encefalopatía hepática.....	20
Mielinolisis Pontina.....	20
Intoxicación por CO.....	21
Toxicidad por metanol.....	21
Toxicidad por metronidazol.....	21
Toxicidad por ciclosporina.....	21
Toxicidad por cocaína.....	21
Toxicidad asociada a fármacos.....	21
Psicofármacos.....	22

Síndrome metabólico y encefalopatía metabólica.....	22
Resistencia a la insulina.....	22
Síndrome metabólico y cambios neurológicos.....	24
Encefalopatía metabólica en sepsis.....	26
Fisiopatología.....	27
Presentación clínica.....	29
Encefalopatía hepática.....	31
Introducción.....	31
Diagnostico.....	31
Encefalopatía hiperamonemica no cirrótica.....	32
Fisiopatología.....	33
Etiología.....	34
Tratamiento.....	35
Encefalopatía urémica.....	36
Definición.....	36
Fisiopatología.....	36
Cuadro Clínico.....	37
Tratamiento.....	37
Encefalopatía metabólica asociada a cardioneuropatías.....	38
Encefalopatía cardiovascular.....	38
Fisiopatología.....	38
Encefalopatía y neuropatía.....	39
Encefalopatía asociada a infecciones virales.....	40
Electroencefalograma en encefalopatía metabólica.....	41
Alteraciones tiroideas.....	41
Alteraciones en cortisol.....	42
Alteraciones en glucosa.....	42
Alteraciones electrolíticas.....	42
Otras enfermedades metabólicas.....	42
Resonancia magnética en encefalopatía metabólica.....	43
Encefalopatía hepática.....	43
Encefalopatía urémica.....	43
Encefalopatía por hipoglucemia.....	43
Mielinolisis pontina.....	44
Intoxicación por CO.....	44
Toxicidad por metanol.....	44
Toxicidad por etinilglicol.....	44
Toxicidad por metronidazol.....	44
Toxicidad por ciclosporina.....	45
Encefalopatía por cocaína.....	45
Conclusiones.....	45
Hiponatremia y encefalopatía metabólica.....	46
Neuropatología del adulto mayor.....	48
Meninges.....	48
Peso y volumen cerebral.....	48
Materia blanca.....	48
Tamaño ventricular.....	49

Perdida neuronal.....	49
Acumulación de pigmento.....	49
Marañas neurofibrilares.....	50
Placas seniles.....	50
Angiopatía amiloide.....	50
Degeneración granulovacuolar.....	50
Cuerpos de Lewy.....	51
Cambios gliales.....	51
Encefalopatía metabólica en el adulto mayor.....	52
Delirium.....	52
Clasificación.....	52
Factores predisponente y precipitantes.....	53
Diagnostico.....	53
Fisiopatología.....	54
Tratamiento.....	55
Pronostico.....	55
Resultados.....	56
Análisis.....	64
Conclusiones.....	69
Referencias.....	73

AGRADECIMIENTOS

Agradezco el apoyo brindado para la realización de esta investigación, por parte de mi muy estimado mentor el Doctor Guillermo Albert Meza, que junto con el servicio de neurología, del Hospital Español de México en especial a los doctores Sergio Córdova López, José María Plascencia Fuentes, Laura Ordoñez Boschetti, Elisa Otero Cerdeira me facilitaron la recopilación de los datos para su análisis, que se exponen en este trabajo, también les extiende un agradecimiento por todos los conocimientos que han transmitido durante mi formación en Medicina Interna.

Quisiera hacer una mención especial con mucho cariño para la Doctora María de la Concepción Troitiño Núñez, jefa del servicio de Urgencias del Hospital Español, que tan amablemente me dio la disposición para obtener los datos para su posterior análisis y poder plasmarlos en esta tesis. Aprovecho esta oportunidad para agradecerle todos los conocimientos que me ofreció durante mi estancia en el servicio de urgencias.

Quiero agradecer de igual manera al Doctor Alejandro Cañizares Macias, jefe del curso de Medicina Interna, y al Doctor Manuel Fernández Valiñas, jefe del servicio de Medicina Interna, así como a los Doctores Luis Miguel Gallardo Tamayo, Dr. Tom Ubelohdde Henigssen, Erika González Díaz por contribuir en mi desarrollo como especialista en medicina interna.

Al maestro el Dr. Francisco Ruiz Maza, Medico jubilado exjefe de servicio de nefrología así como a la Doctora Estela Cravioto Chong jefe del servicio de nefrología y al Dr. Bernardo Moguel González, quisiera agradecerles todo el conocimiento, experiencias que ha compartido conmigo las cuales han sido fundamentales para poder realizar este trabajo y para poder formarme como persona y como médico con especialidad en medicina interna.

A mis compañeros quisiera agradecer todo el apoyo brindado durante estos cuatro años de especialidad médica compartiendo momentos, experiencias y conocimiento.

A mi hermano Rafael Samra Saad por apoyarme a realizar el análisis estadístico.

Por último y los más importantes a mi familia que siempre me han apoyado en todo momento y me han permitido llegar a convertirme en la persona y en el medico que soy hoy.

JUSTIFICACIÓN

Se han realizado pocos estudios descriptivos de trastornos neurológicos secundarios a patología metabólica realizados en pacientes mayores de 65 años, hay escasos estudios analíticos entre asociación con trastornos neurológicos y patología metabólica.

El hospital español de México cuenta con una población muy diversa y variable, pero característicamente cuenta con una población geriátrica importante, incluso cuenta con pacientes asilados en gran cantidad, así que podemos observar en este grupo de población un comportamiento que se caracteriza por una alta cantidad de población geriátrica la cual presenta trastornos neurológicos y patología metabólica.

El fenómeno del envejecimiento de la población es un hecho de gran trascendencia social que está suscitando la atención a múltiples niveles (políticos, económicos, sociológicos, sanitarios y de investigación científica), la cual en los últimos años y por proyecciones futuras ha incrementado en gran medida. Los adultos mayores son un grupo vulnerable dentro de la población el cual esta susceptible a labilidad encefálica con alteraciones metabólicas, estas pueden ser simples o de alta complejidad.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, descriptivo en pacientes mayores de 65 años con trastornos neurológicos. Resultando las causas principales de ingreso al Hospital Español de México en un periodo de 5 años, constando como la tercera causa de ingreso al hospital fue la patología metabólica, después de enfermedad vascular cerebral y traumatismo craneoencefálico.

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA E HIPOTESIS

¿Cuáles son los factores biológicos asociados a la génesis de encefalopatía metabólica en adultos mayores de 65 años en el Hospital Español de México en un periodo de 5 años?

¿Cuáles son los principales cambios bioquímicos asociados en encefalopatía metabólica en pacientes mayores de 65 años?

¿Existe relación de encefalopatía metabólica en relación a los cambios consistentes de neuroimagen en pacientes mayores de 65 años?

OBJETIVOS

Determinar los principales factores asociados a la encefalopatía metabólica, así como prevención y tratamiento oportuno del mismo.

Relacionar la encefalopatía metabólica con estudios de neuroimagen en pacientes que cuenten con los mismos para detectar la utilidad de los mismos.

Estrategias útiles para una mejora en el tratamiento a corto y largo plazo del adulto mayor, integralmente, con tratamiento farmacológico y apoyo social.

Conocer el método de neuroimagen, más útil para establecer una relación para diagnóstico y pronóstico con la encefalopatía metabólica en el adulto mayor.

Describir y establecer asociación entre los trastornos neurológicos originados por patología metabólica en pacientes mayores de 65 años, así como causalidad de los mismos.

Identificar las principales patologías metabólicas que se asocian a trastornos neurológicos en pacientes mayores de 65 años.

ANTECEDENTES

Diagnóstico de trastornos neurológicos en pacientes mayores de 65 años atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Español

Introducción

En el 2014 se realizó un estudio retrospectivo observacional descriptivo, con pacientes que ingresaron al Hospital Español de México por el servicio de urgencias con algún trastorno neurológico, en un periodo de 5 años (de Enero 2010 hasta Octubre del 2014).

Como antecedente del estudio se cuenta con 3 series con estudios similares realizado, Czira et al, publicado en 2014, con 385 pacientes estudiados, encontrando la prevalencia de trastornos neurológicos en pacientes mayores de 65 años, encontrando en el 19% con historial de traumatismo craneoencefálico, 11% alteraciones del movimiento y parkinsonismo, 6.8% con enfermedad vascular cerebral. F. Dewhurst et al, publicado en 2014 con 349 pacientes estudiados mayores de 70 años, desarrollando tamizaje de diagnóstico de trastornos neurológicos en este grupo de edad, encontrando dentro de las causas principales temblor, cefalea, enfermedad vascular cerebral dentro de otras. F. Dewhurst et al en otra serie publicada en 2010, con 2232 pacientes estudiados, con el objetivo de obtener la prevalencia de trastornos neurológicos en pacientes mayores de 70 años en Africa, encontrando como causas principales, trastornos de movimiento, cefalea y enfermedad vascular cerebral.

Se decidió realizar este estudio debido a existe poca información acerca de la prevalencia de trastornos neurológicos en México y el resto del mundo, particularmente en el anciano.

Descripción del estudio

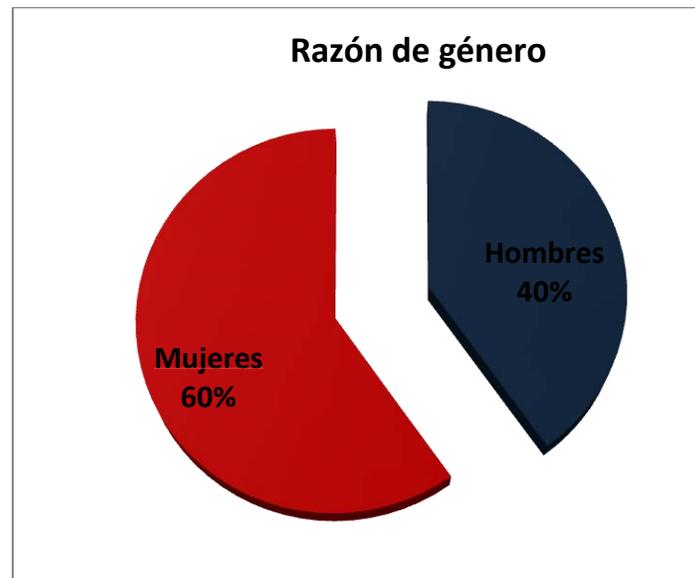
Se eligió a la población por encima de 65 años para buscar prevalencia de afecciones neurológicas más frecuentes dentro de estos rangos de edad.

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo desde Enero de 2010 hasta octubre de 2014 en pacientes mayores de 65 años ingresados por el servicio de Urgencias del Hospital Español de México.

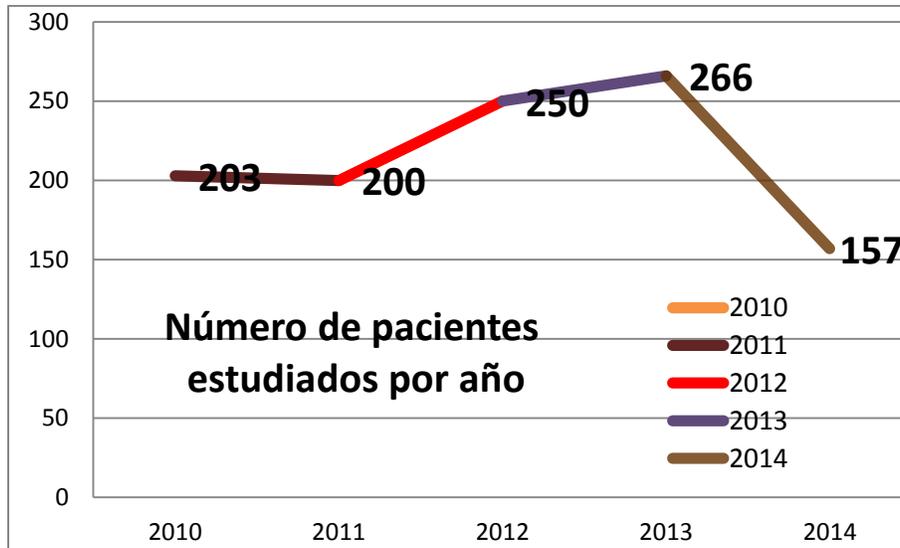
Se excluyeron pacientes con: Diagnósticos no neurológicos, Diagnósticos neurológicos fueran probables o inciertos, Diagnóstico de síndrome radicular.

Resultados:

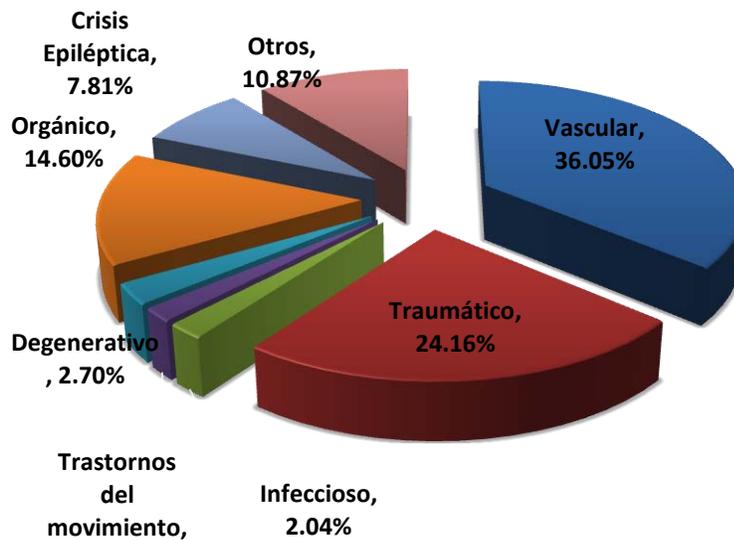
Se estudiaron un total 9444 pacientes mayores 65 años, desde Enero del 2010 hasta Octubre del 2014. Se estudiaron 1367 (14.47%) pacientes con diagnóstico neurológicos en urgencias del Hospital Español mayores de 65 años. Se excluyeron 331 pacientes por no cumplir con los criterios antes descritos. El total de 1076 pacientes, con una Media de edad 79.6 años, Mediana 80 años y Moda 78 años.



Grafica 1: Razón de género del total de la población estudiada.



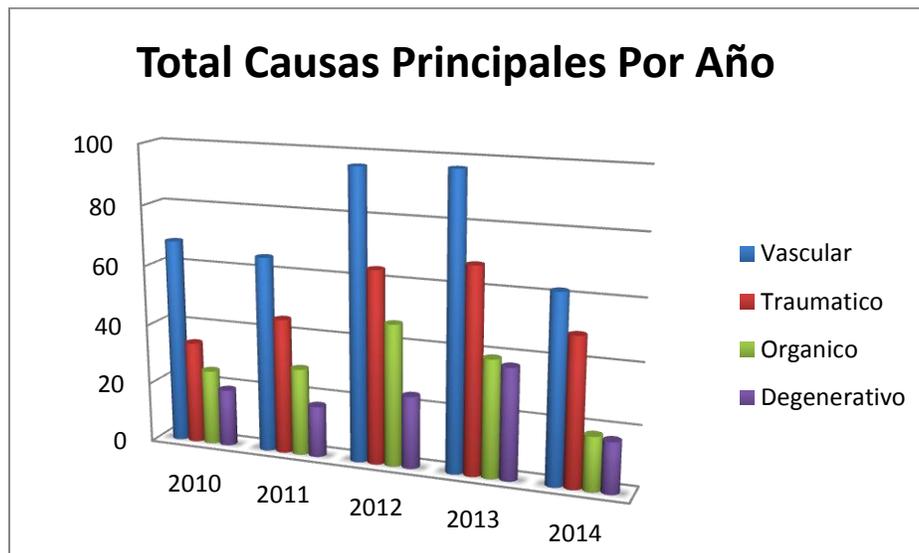
Grafica 2: Total de pacientes, estudiados por año.



Grafica 3: Grafica de pastel de la prevalencia general de trastornos neurológicos por causa.

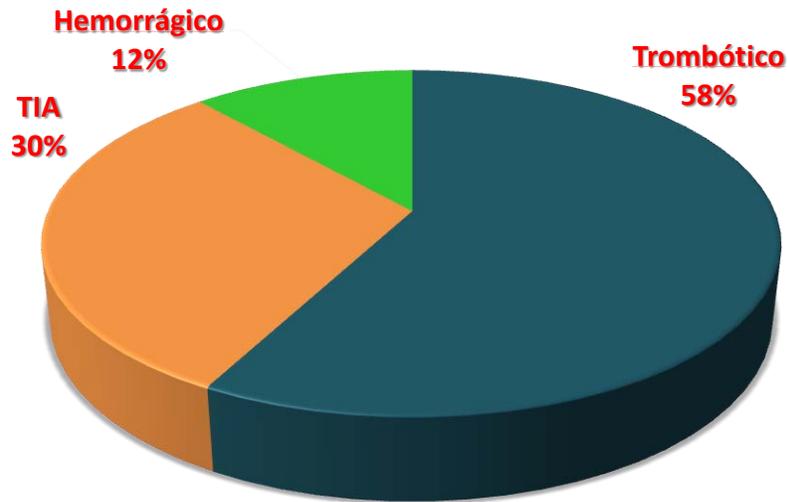


Grafica 4: Principales causas de ingreso al hospital por diagnostico especifico.



Grafica 5: Principales causas de ingreso por trastornos neurológicos por año.

Enfermedad Vascular Cerebral



Grafica 6: Grafica de pastel de subtipos de Enfermedad vascular cerebral.

Conclusiones

En nuestro estudio las causas más prevalentes son Enfermedad vascular cerebral, Traumatismo craneoencefálico y encefalopatía metabólica. Comparando nuestro estudio con la literatura existente, la Enfermedad vascular cerebral es de la primera causas de patología neurológica en pacientes por encima de 65 años con los mismos hallazgos encontrados.

En otras series los trastornos de movimiento destacan dentro de las primeras causas, sin embargo en nuestro estudio es la octava causa prevalente.

Las limitaciones del estudio son que se trata de un estudio observacional y descriptivo, sin embargo este estudio puede ser la base para realizar un estudio analítico.

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN

Como consecuencia del incremento de la longevidad con el paso del tiempo y el avance en el diagnóstico temprano y tratamiento de la enfermedad así como el conocimiento del paciente en unidades de terapia intensiva. En neurología se ha incrementado la enfermedades metabólicas, causa vascular, infecciosa, inmunológica o neoplásica, no originadas como primaria del sistema nervioso central, sistema nervioso periférico o sistema muscular, pero esta afección es secundaria causada por otros órganos o una enfermedad sistémica. Este desbalance metabólico causa un importante papel en la enfermedad, pero también es un importante parámetro como deterioro de la enfermedad primaria.¹

La encefalopatía metabólica es una complicación de diferentes enfermedades en algunas ocasiones requieren de manejo de en unidades de terapia intensiva.⁴⁵

Los clínicos antiguos como Bright, Osler, Frerichs, Kussmaul, Maier describen casos de hepatopatía y de nefropatía que se asocian a encefalopatía con diferentes condiciones y grados de afección.¹

El termino de encefalopatía típicamente se refiere a un cambio reversible en las funciones cerebrales manifestándose con alteración en estado de conciencia, alteración en el ciclo vigilia – sueño, déficit en la memoria y en el procesamiento mental, cambios en la conducta y en el afecto.⁸

En el paciente adulto mayor, presenta una labilidad en la homeostasis por lo que es más fácil que ante un factor agresor externo se rompa este equilibrio presentando alteraciones a nivel sistémico, pudiendo repercutir a nivel de sistema nervioso central, presentando encefalopatía metabólica.

La encefalopatía metabólica también se puede conocer por distintas nomenclaturas que son: Síndrome Orgánico Cerebral Agudo, Estado confusional agudo, Delirium, Delirio, Deterioro del estado de alerta agudo.

Etiología

El primero en describir el término encefalopatía metabólica fue Wilson en 1912. El término encefalopatías representan estados difusos, multifocales cerebrales causados por disfunción de órganos o factores asociados. En general representan desbalance de las funciones cerebrales, en un inicio sin combinarse con alteraciones morfológicas. Las encefalopatías primarias son causadas en la mayoría de los casos por alteraciones genéticas, definidas como alteración en el metabolismo de aminoácidos, carbohidratos y lípidos. Las encefalopatías secundarias son causadas por estados de hipoxia-isquemia, disfunción de varios órganos como hígado, riñón, pulmón, enfermedades sistémicas, agentes tóxicos.¹

También una serie de factores combinados pueden causar encefalopatía principalmente en pacientes con susceptibilidad aumentada como paciente en unidad de cuidados intensivos, poli trauma, sepsis, adulto mayor entre otras.⁴⁸

Los factores que se pueden asociar a la encefalopatía metabólica secundaria son; Hipoxia, anemia, enfermedad pulmonar aguda o crónica, hipoventilación alveolar, isquemia con enfermedad cardiovascular, arritmias cardiacas, enfermedades microvasculares, síndrome de hiperviscosidad, hipotensión arterial, hipertensión arterial. Enfermedades sistémicas como enfermedad renal crónica, cirrosis hepática, enfermedad pancreática, malnutrición, disfunción endocrinológica (híper o hipoglucemia, estados hiperosmolares). Trastorno hidroelectrolítico con trastornos del sodio principalmente, seguido por trastornos acido-base, potasio, calcio, fosforo y magnesio. Vasculitis. Infecciones sistémicas y sepsis incluyendo neumonías, infecciones de vías urinarias, gastroenteritis infecciosa, infecciones de la piel y tejidos blandos entre otras. Neoplasias. Agentes tóxicos como alcohol, sedantes como barbitúricos, narcóticos y tranquilizantes, psicofármacos como antidepresivos, fenotiazidas, otros. Metales pesados, Solventes, fosfatos orgánicos. Otros fármacos como corticoesteroides, antibióticos, anticomiciales entre otros factores que desencadenan y en conjunto o por si solos precipitan la encefalopatía metabólica secundaria.¹

Fisiopatología

El metabolismo del cerebro depende casi por completo del metabolismo de sustratos sistémicos. 75% de glucosa hepática es usada por el cerebro, 90% del metabolismo de la glucosa cerebral se dan en el ciclo de Krebs y en el intercambio por medio del metabolismo del ácido gamma-minobutítico.¹

Los aminoácidos y el amonio son tomados de sangre con tasas altas de gasto metabólico con variaciones en diferentes regiones del cerebro. Los cambios morfológicos en el tejido cerebral no siempre ocurren en pacientes con encefalopatía. En alteración vascular y ciertos tipos de encefalopatía hepática, con

hipoxia y edema de tejido con posible necrosis también pueden ser encontradas.
49

Existe evidencia que los factores vasculares, infecciones, endotoxinas y alteraciones en la barrera hematoencefalica, con cambios en neurotransmisores y en los aminoácidos los cuales juegan un papel fundamental en el rol de la fisiopatología para encefalopatía metabólica secundaria.¹

ENCEFALOPATIA METABOLICA PRIMARIA

La Encefalopatía metabólica primaria aguda es un problema común y un problema potencialmente grave en pacientes con errores innatos del metabolismo. Existen varias causas, el diagnóstico y el tratamiento son urgentes. La patogénesis es rara y mal entendida, el tratamiento de las complicaciones es problemático.²

Encefalopatía metabólica aguda es común en pacientes con errores innatos del metabolismo se define como una disminución en el estado de conciencia en ausencia de epilepsia. La severidad varía desde cambios menores de comportamiento hasta cambios mayores con poca o nula respuesta a estímulos externos.²

La encefalopatía metabólica primaria es fluctuante y es en algunos casos es precipitada por estrés metabólico como infecciones, cirugía, traumas, quemaduras y otras situación con incremento de gasto metabólico. Los signos de focalización neurológica son raros a menos de que exista hipertensión endocraneana.²

Hiperamonemia

La hiperamonemia es una causa importante de encefalopatía, pero la interpretación de amonio en sangre no es sencillo, con un incremento mínimo en sangre de 100 micromol/L es común en niños enfermos, con valores por encima de 200 micromol/L es más probables para la enfermedad, otras pruebas son necesarias para confirmar diagnóstico.²

La encefalopatía metabólica primaria es una enfermedad rara, que se presenta en la infancia, no es el tópico principal de esta investigación es importante conocer la presencia de esta entidad e identificar la presencia de encefalopatía metabólica secundaria ya que comparten fisiopatología y tratamiento.

FACTORES ASOCIADOS A ENCEFALOPATIA METABOLICA

Hipertiroidismo

Síntomas asociados a sistema nervioso central como alteraciones en funciones cognitivas, insomnio, labilidad emocional, ansiedad, encefalopatía severa, crisis epilépticas y coma. Se puede presentar bajo situaciones de estrés una tormenta tiroidea con alta mortalidad hasta 20%.⁹

Es rara la presentación en adultos mayores pero pueden presentar como antecedente de hipertiroidismo, aunque son pocos los casos de exacerbación a tormenta tiroidea, la baja función tiroidea así como el descontrol con tratamiento farmacológico, podría ser un factor importantemente asociado en la encefalopatía metabólica.⁹

Hipotiroidismo

En el adulto los síntomas en sistema nervioso central son alteraciones cognitivas, alteraciones en memoria, alteración en el estado de alerta, estupor y coma en mixedema.⁹

En el adulto mayor es frecuente observar esta condición hasta el 20% de ancianos va a presentar esta entidad en su mayoría mujeres, el diagnóstico en primera instancia y el descontrol con tratamiento farmacológico son factores importantemente implicados en la génesis de encefalopatía metabólica secundaria.⁹

Hiperglucemia

La hiperglucemia está asociada a un gran rango de manifestaciones neurológicas incluyendo síntomas de focalización neurológica, mioclonias, crisis epilépticas, disfunción vestibular y encefalopatía metabólica. La encefalopatía causada varía desde confusión y desorientación hasta estado de coma dependiendo del nivel de hiperglucemia e hiperosmolaridad.¹⁰

En el adulto mayor es más fácil la presentación de complicaciones agudas de diabetes mellitus debido al enlentecimiento de respuesta para lograr homeostasis, por lo que no es raro que se presente encefalopatía metabólica secundaria a hiperglucemia.¹⁰

Hipoglucemia

La manifestación en sistema nervioso central es con síntomas autonómicos como diaforesis, taquicardia, temblor, debilidad generalizada, déficit neurológico focal, alteración en estado mental en grado variable desde desorientación, confusión y coma dependiendo del nivel de glucosa y el tiempo con la hipoglucemia.¹⁰

Los síntomas habitualmente ocurren con niveles por debajo de 55 mg/dl en pacientes sanos y por debajo de 70 mg/dl en el paciente con diabetes mellitus. La corrección de hipoglucemia viene acompañada con la resolución de los mismos, sin embargo algunos síntomas neurológicos persisten a pesar de la corrección de la misma.¹⁰

Hipercalcemia

Los síntomas neurológicos con hipocalcemia son comunes e incluyen alteración en el estado mental, irritabilidad, depresión, letargo, confusión y en algunos casos raros estado de coma. El mayor determinante para desarrollar los síntomas neurológicos es la velocidad del cambio en el calcio sérico mas que el nivel absoluto de calcio sérico, los cambios se observan con niveles por encima de 12-13 mg/dl.¹¹

Hipocalcemia

La etiología más común de hipocalcemia es el hipoparatiroidismo, las manifestaciones en sistema nervioso central incluyen crisis epilépticas, cambios en el estado mental, irritabilidad, agitación, confusión, depresión y psicosis. El calcio es uno de los electrolitos mas epileptogenicos, con reportes de hasta el 70% causadas por este electrolito. Los síntomas dependen del grado de hipocalcemia aunque también con la velocidad de disminución del mismo.¹¹

Hipomagnesemia

Los síntomas principales en sistema nervioso central e hipomagnesemia son confusión, desorientación, psicosis, alteración del estado mental, depresión y crisis epilépticas. Más de la mitad de los pacientes que tienen hipomagnesemia coexisten con alteración de otros electrolitos, como hipokalemia, hiponatremia, hipocalcemia siendo difícil de distinguir los síntomas son causados por falta de magnesio. Los síntomas inician con niveles por debajo de 1.2 mg/dl y crisis epilépticas con niveles por debajo de 1.0 mg/dl.¹²

Otras enfermedades metabólicas

La encefalopatía de Wernicke: Es una entidad clínica por deficiencia de tiamina, caracterizada por disfunción cerebelar, anormalidades en sistema oculomotor y encefalopatía metabólica. Las manifestaciones clínicas pueden variar desde confusión hasta estado de coma. Clásicamente asociado al consumo de alcohol, otras etiologías como malnutrición, neoplasias, inmunodeficiencias, hiperémesis, diálisis, nutrición parenteral total y bypass gástrico. ¹³

La porfiria es una enfermedad rara, autosómica dominante, causada por deficiencia de porfobilinogeno deaminasa, enzima importante para esta vía metabólica. Los síntomas de ataque de porfiria incluyen dolor abdominal tipo cólico, hipertensión arterial sistémica, taquicardia, neuropatía periférica, manifestaciones neuropsiquiátricas, letargo, confusión. ¹⁴

ENCEFALOPATIA METABOLICA DE ORIGEN TOXICO

Introducción

El cerebro es un órgano susceptible a daño de alteración de productos del metabolismo y una gran cantidad de toxina. La resonancia magnética se puede observar ya en fases tempranas de la enfermedad. En las etapas tempranas la resonancia detecta lesión cerebral en áreas responsables de deterioro súbito neurológico. Sin embargo en las etapas tardías donde el daño se ha convertido en permanente la resonancia permite observar la secuela neurológica, sin embargo no siempre correlaciona la lesión con el daño observado en la clínica.³²

En general las alteraciones del metabolismo y los agentes tóxicos, producen alteración en el estado de alerta y tienen un patrón de lesiones en sustancia gris y en corteza cerebral en particular sustancias lipofílicas las cuales son más vulnerables para el cerebro.³²

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática puede ocurrir en el contexto de falla hepática aguda fulminante o como un proceso crónico en pacientes con disfunción hepatocelular como consecuencia de hipertensión portal. La encefalopatía hepática puede ser rápidamente llevar a un desenlace fatal, mientras que la presentación crónica es más de una evolución indolente causando síntomas neuropsiquiátricos.^{32, 33}

El incremento rápido de osmolitos se ha propuesto como fisiopatología y para el desarrollo de la encefalopatía hepática aguda y crónica. La presentación clínica es variable y el diagnóstico puede no ser evidente en todos los pacientes.^{32, 33}

El incremento de osmolaridad intracelular es causado por hiperamonemia resultado de la reducción de colina y mioinositol y el incremento de glutamina y glutamato. Las alteraciones metabólicas correlacionan con la severidad clínica y la reversibilidad en el tratamiento.^{32, 33}

Mielinólisis pontina

La mielinólisis pontina osmótica o central se describe clásicamente en pacientes alcohólicos después de una corrección rápida de sodio. Las manifestaciones clínicas varían desde síntomas mínimos hasta síndromes neurológicos complejos, estado de coma o muerte.^{32, 35}

Intoxicación por monóxido de carbono

El monóxido de carbono es un gas incoloro e indoloro y es la causa principal de intoxicación en Europa y Norteamérica. La exposición puede ser aguda o crónica a bajas dosis. La necrosis del globus palidus es la lesión cerebral más comúnmente encontrada en la intoxicación por monóxido de carbono usualmente es bilateral y simétrica.^{32, 36}

Toxicidad por metanol

El metanol puede ingerirse de forma accidental o intencionadamente con fines suicidas a menos que se instaure un tratamiento inmediatamente. Se presenta una necrosis bilateral del putamen, la presencia de hemorragia correlaciona con un mal pronóstico.^{32, 37}

Toxicidad por metronidazol

El metronidazol puede producir efectos neurológicos a dosis mayores de 2 gramos al día. Los síntomas comúnmente se describen como disartria, alteración en el equilibrio, debilidad de extremidades y confusión mental.^{32, 39}

Toxicidad por ciclosporina

Los pacientes con trasplante de órganos sólidos que reciben ciclosporina pueden presentar cefalea, alteración en el sensorio, alteraciones visuales y crisis epilépticas.^{32, 39}

Encefalopatía por cocaína

La cocaína causa vasoespasmo y vasculitis con consiguiente isquemia y hemorragia con infartos cerebrales. La cocaína también produce una encefalopatía toxica por daño directo después del uso intravenoso o inhalado.³²

Encefalopatía metabólica por fármacos

Los fármacos son unos de los factores de riesgo para encefalopatía metabólica, la toxicidad de varios medicamentos incrementan en el adulto mayor principalmente los anticolinérgicos y benzodiazepinas, también son un factor de riesgo importante los pacientes con antecedente de demencia. La polifarmacia y la edad altera la farmacocinética y farmacodinamia en agregado con las comorbilidades contribuyen como causante de encefalopatía metabólica.^{54, 55}

Muchos fármacos pueden causar encefalopatía metabólica dentro de los cuales se encuentran narcóticos, hipnóticos, benzodiacepinas, anticolinérgicos, anticomiciales, antiparkinsonicos, antihistamínicos, procinéticos, antinauseosos, antibióticos como quinolonas, antipsicóticos, antiarrítmicos, esteroides. Se ha estimado que 12% a 39% de encefalopatía metabólica puede ser causada por fármacos.^{54,55}

Psicofármacos

Las benzodiacepinas son medicamentos liposolubles que tienen una vida media prolongada en el adulto mayor, por la acumulación de tejido graso. Por el incremento de vida media y sensibilidad hacia estos medicamentos en especial con efecto sedante e hipnótico las benzodiacepinas pueden causar encefalopatía metabólica. Estos fármacos son un factor de riesgo independiente para encefalopatía metabólica.⁵⁵

Todos los antidepresivos contribuyen para encefalopatía metabólica. Los tricíclicos son fármacos con efecto anticolinérgico, y pueden inducir encefalopatía. De los inhibidores de recaptura de serotonina la paroxetina es la que tiene mayor afinidad a receptores muscarínicos, similar a la amitriptilina.⁵⁵

Los mecanismos dopaminérgicos pueden contribuir en menor medida a encefalopatía metabólica, sin embargo en pacientes con Parkinson la suspensión de los mismos puede causar más agitación. Los narcóticos también son un factor de riesgo independiente para encefalopatía el que más se asociado es meperidina por su efecto en su metabolito como anticolinérgico que puede cruzar la barrera hematoencefálica, otros narcóticos también pueden producir encefalopatía.⁵⁵

SINDROME METABOLICO Y ENCEFALOPATIA METABOLICA

Resistencia a insulina: Síndrome metabólico

La obesidad es una patología crónica caracterizada por acumulación de tejido adiposo, asociado con incremento de múltiples morbilidades y aumento de mortalidad por las mismas, problema de salud pública en el mundo, en Estados Unidos de América se estima que el 66% padece sobrepeso u obesidad.³

La obesidad se relaciona con el síndrome metabólico, este último es un síndrome complejo asociado a resistencia a insulina, incremento de grasa visceral, dislipidemia con placas aterogénicas, disminución de lipoproteínas de alta densidad en asociación con incremento de triacilglicerol, hipertensión arterial sistémica. La obesidad también es un factor de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular.³

Como parte de los cambios metabólicos, que se observa un incremento de pérdida de Apolipoproteína A, la insulina está asociada con los genes de transcripción de ApoA. Los mecanismos de resistencia a la insulina son complejos porque están interactuando varios factores metabólicos en enzimas y acumulación lipídica. Otro mecanismo por el que se produce el síndrome metabólico se podrían explicar por cambios hormonales y en citosinas.³

Existen alrededor de 50 adipocinas que modula procesos metabólicos e interfieren con una adecuada homeostasis, en sistema nervioso central contribuye en la inducción y mantenimiento de neuroprotección y en mecanismo de neuroinflamación. Otras funciones del adipocito es remover y proteger de los efectos tóxicos de los ácidos grasos libres en circulación esto contribuye la aterogénesis e hipertensión arterial sistémica. El incremento de adipocinas (leptina, activador-inhibidor del plasminogeno 1), citosinas (factor de necrosis tumoral, interleucina 6 y ácidos grasos no especificados influyen para la generación hiperglucemia resistencia a la insulina y síndrome metabólico.⁷

Es importante tener en consideración la génesis y los factores en los cuales influyen la obesidad y el síndrome metabólico para poder entender los efectos que se presentan durante la encefalopatía metabólica secundaria en algunos casos no por sí mismo por efecto directo del síndrome metabólico sino como desencadenante o precipitante para la alteración en el estado de alerta.

Síndrome metabólico y cambios neurológicos

La sobreposición según estudios epidemiológicos de cambios degenerativos y vasculares de la patología neurológica y cambios cognitivos están asociados, pero también se debe a cambios por enfermedad neuroendocrina por envejecimiento. ³

El síndrome metabólico es un factor independientemente asociado a déficit cognitivo y trastornos neurológicos es la suma final de diferentes trastornos neurológicos en los que convergen y el resultado de las mismas como efecto de este. ⁴

Se ha propuesto el llamado síndrome cognitivo - metabólico para explicar la relación compleja entre estas entidades. Factores genéticos y ambientales son responsables para la aparición de estas 2 entidades. Desregulación en eje hipotálamo - hipófisis también está alterado en el síndrome metabólico. ³

Se ha descrito en algunos estudios una relación entre obesidad y diabetes mellitus que se interrelaciona con múltiples vías interconectadas de páncreas, hígado, y tejido adiposo con el sistema nervioso central, encontrando en el cerebro importancia en las vías metabólicas y balance de glucosa. ³

Existen redes en el cerebro las cuales se encuentran principalmente en el área mediobasal del hipotálamo, se interconecta con ganglios basales y área mesolímbica para recompensa, son circuitos aferentes para controladas por leptina, glucosa y ácidos grasos libres. ³

Los mediadores lipídicos son moléculas que se sintetizan desde la membrana de fosfolípidos, esfingolípidos y colesterol y son responsables de regulación de señales intra y extracelulares, estas señales regulan la vía de la fosfolipasa A2 en el cerebro importante por que regulan vías de inflamación, infertilidad aterosclerosis, isquemia y cáncer. ⁵

En el síndrome metabólico los mediadores lipídicos se encuentra incrementados y esto eleva marcadamente los trastornos neurológicos, como la enfermedad vascular cerebral, demencia tipo Alzheimer, depresión y en algunos casos la encefalopatía metabólica. ³

El síndrome metabólico es una enfermedad compleja que combina obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica y resistencia a insulina. Las anomalías en el metabolismo de lípidos como el incremento de ácidos grasos libres y la acumulación intracelular de grasas son frecuentes con la resistencia a insulina. ⁴

Con estos cambios hay alteración en la oxidación lipídica, estas alteraciones interfieren con la señalización y vías en leptina resultando en hiperfagia y alteraciones en homeostasis de glucosa. Alterando los niveles de ácidos grasos libres, diacilglicerol, ceras, endocannabinoides, todas estas vías convergen en vías hipotálamicas y señalización intracelular conocida con la vía fosfatidilinositol 3 quinasa interfiriendo entre insulina, leptina en la señalización en la activación hipotálamica asociada con apetito y condicionando para el incremento de algunas enfermedades neurológicas.^{3, 4}

En el adulto mayor se encuentran una disminución importante en la señalización intracelular por lo tanto en las vías metabólicas, si presenta el anciano síndrome metabólico estos efectos antes señalados se incrementan con el aumento también de enfermedades neurológicas como la enfermedad vascular cerebral, depresión, demencia tipo Alzheimer todas estas son factores importantes para desarrollar encefalopatía metabólica secundaria en el adulto mayor asociada a síndrome metabólico.⁶

ENCEFALOPATIA METABOLICA EN SEPSIS

La disfunción aguda en cerebro caracterizada por alteración en el estado mental, frecuentemente ocurre durante sepsis y regularmente se desarrolla de forma temprana, en algunas ocasiones incluso antes que la falla multiorganica. Este síndrome ha sido llamado como síndrome de encefalopatía asociada a sepsis o disfunción cerebral asociada a sepsis en algunas ocasiones síndrome de delirium asociado a enfermedad critica.¹⁵

La fisiopatología de este síndrome es multifactorial y presumiblemente asociados a los efectos de inflamación sistémica, en la perfusión cerebral y actividad neuronal en ausencia de infección directa a sistema nervioso central. La severidad de la encefalopatía se ha asociado a un peor pronóstico en especial cuando existe falla multiorganica.¹⁵

El electroencefalograma mide la actividad eléctrica espontanea generada por transmisión sináptica en la corteza cerebral y modulación de las estructuras subcorticales hasta tálamo.¹⁷

Existen pocos estudios para indicar las anomalías por electroencefalograma en un paciente con encefalopatía asociada con sepsis, en la mayoría de casos se asocia con la severidad de la misma. Existe una alta prevalencia de actividad epiléptica no convulsiva hasta en 20% de los casos.¹⁷

La sepsis es uno de las enfermedades más frecuentes de presentación en el servicio de urgencias, con presentación de hasta 7%. La sepsis y sus complicaciones causan más muertes que el cáncer de próstata, cáncer de mama y que el virus inmunodeficiencia humana en conjunto, con un mayor colapso en los servicios de salud.¹⁶

La encefalopatía asociada a sepsis es un síndrome multifactorial, caracterizada por una disfunción cerebral inducida por respuesta sistémica como respuesta a infección sistémica sin la evidencia de infección directa a sistema nervioso central u otro tipo de encefalopatía como encefalopatía hepática o renal.¹⁶

La disfunción mental causada ha sido asociada a delirium o alteración en el estado mental en pacientes en estado crítico y sin establecer marcadores clínicos o biológicos de disfunción cerebral como consecuencia del resultado de sepsis.¹⁶

La prevalencia varía desde 8% hasta 70% dependiendo de los criterios de inclusión o exclusión utilizados. El espectro clínico de la encefalopatía asociada a sepsis es variable desde rangos de leve a moderada alteración en el estado de alerta con desorientación, agitación, hasta más severas alteraciones en la conciencia hasta estado de coma. Se puede evidenciar alteraciones por

electroencefalograma y potenciales evocados, incremento de biomarcadores como enolasa neuronal específica, S-100 y algunas alteraciones por neuroimagen aunque ninguna de estas alteraciones es específica.¹⁸

El diagnóstico se realiza por exclusión de otras infecciones, alteraciones metabólicas y causas tóxicas. La encefalopatía asociada a sepsis presenta una elevada mortalidad y probabilidad de dejar secuelas.¹⁶

Frecuentemente se describe como un síndrome agudo y reversible existe evidencia que sustenta que la encefalopatía asociada a sepsis es un factor de riesgo importante para desarrollar alteraciones cognitivas, incluyendo alteraciones en el procesamiento de información, velocidad de pensamiento, alteración en memoria, atención y habilidades visoespaciales. Estos cambios se pueden presentar incluso años después de haberse presentado el episodio de sepsis incluso al haberse recuperado de ese episodio. Estudios demuestran que paciente con sepsis pueden desarrollar hasta en un 45% de los casos alteraciones neurocognitivas.¹⁶

Fisiopatología

Señalización cerebral durante sepsis: La señalización cerebral es crucial para una adecuada respuesta del cuerpo ante un microorganismo, la detección de inflamación sistémica por el cerebro está regulada por la barrera hematoencefalica. Existen 2 vías de comunicación neuroinmune, el sistema periventricular localizado en el sistema ventricular medial y el nervio vago. El primero cuenta con elementos neuroendocrinos para mejor comunicación, también funciona como componentes innatos de la respuesta inmune adaptativas como los receptores Toll like, CD14, receptores para citosina incluidas interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa. El nervio vago detecta inflamación visceral, por medio de de receptores axonales de citosinas, la señales aferentes llegan por medio del núcleo del tracto solitario, la activación eferente del vago inhibe la síntesis de citosinas en el daño tisular por medio de vías anticolinérgicas en vías antiinflamatorias llamado reflejo inflamatorio.¹⁶

Se puede observar daño microscópico, la localización directa de los microorganismos en el cerebro con formación de microabscesos ha sido descrita en humanos, sin embargo se han observado muchos casos sin estos, no existe correlación entre ningún microorganismo y el desarrollo de encefalopatía asociada a sepsis. También los cambios pueden cerebrales pueden verse involucrados con isquemia y hemorragia cerebral.¹⁹

Disfunción de la barrera hematoencefalica, la adecuada función de la microcirculación cerebral es fundamental para el mantenimiento de una adecuada función cerebral. En condiciones normales la barrera hematoencefalica protege de varios insultos externos a esta. Algunos estudios develan que en etapas tempranas de sepsis la enzima óxido nítrico sintetasa contribuye al incremento del

mismo como factor proinflamatorio y contribución para disfunción de células endoteliales.²⁰

El lipopolisacárido y las citosinas inducen a la adhesión de moléculas al endotelio microvascular de la barrera. Esta alteración en la barrera permite el paso de factores neurotóxicos como citosinas y facilita el edema cerebral observado en algunos casos por resonancia magnética.²⁰

Alteración en la microcirculación cerebral durante sepsis y puede ser responsable de la sintomatología en encefalopatía, con alteración en la auto regulación y respuesta en vasculatura cerebral a dióxido de carbono. Con disminución en la presión de perfusión cerebral.²¹

Alteración en la neurotransmisión, muchos neurotransmisores se han relacionado con la encefalopatía asociada a sepsis, incluyendo vías colinérgicas, expresión de receptores gamaaminibutírico, norepinefrina, serotonina y dopamina.²²

Cambios metabólicos e inflamatorios se han propuesto como cambios en las vías de los neurotransmisores en sepsis. Se ha propuesto que las citosinas como el factor de necrosis tumoral alfa se produce a nivel sistémico activando la microglia, el cual libera mediadores en sistema nervioso central. Estos causan mediadores aberrantes en funciones neuronales, delirium y encefalopatía asociada a sepsis.²²

El déficit de vías colinérgicas se asociado como causa de delirium y deterioro cognitivo, resulta de varios mecanismos incluyendo síntesis inadecuada de acetilcolina, disfunción presináptica si como postsináptica. El papel de los aminoácidos como posible alteración en el balance de neurotransmisión, teniendo elevación de aminoácidos aromáticos.¹⁶

La neurotransmisión noradrenalina puede estar involucrada en sepsis como la dexmetomidina, un agonista selectivo de receptores alfa 2, expresado en el locus cerúleo, es asociado con disfunción y mejores resultados en comparación con midazolam o lorazepam.²²

Los mediadores inflamatorios y el complemento. La citosinas y el complemento son las vías finales de la inflamación y disfunción cerebral en la encefalopatía y sepsis. Las citosinas producen daño endotelial y disfunción de barrera hematoencefálica, también producen daño directo neuronal y son mediadores para muerte neuronal y edema cerebral. Factor de necrosis tumoral alfa produce infiltración de neutrófilos y apoptosis neuronal. Interleucina 6 juega un rol importante induce a la ciclooxigenasa 2 en células gliales incrementando prostaglandinas en especial E2 la cual es responsable de activación hipotalámica y eje hipotálamo hipófisis adrenal causando fiebre y alteraciones en comportamiento.¹⁶

El complemento juega un papel importante la activación causa activación alterada en la expresión de TLR4 y por subsecuente alteración en síntesis de citosinas

como factor de necrosis tumoral alfa, óxido nítrico sintetasa la forma inducible y las aquaporinas 4 causando necrosis celular y apoptosis neuronal. ¹⁶

El estrés oxidativo causa disfunción mitocondrial y apoptosis. En la sepsis se ha asociado a una disfunción mitocondrial la cual tiene grandes consecuencias en todas las células. ¹⁶

La encefalopatía asociada a sepsis se ha asociado con incremento del calcio intracelular, esta alteración en la homeostasis del calcio puede causar alteraciones en la memoria y funciones cognitivas. ¹⁶

La patogénesis de la encefalopatía asociada a sepsis es compleja y multifactorial, la disfunción cerebral durante sepsis puede ser atribuida a alteraciones metabólicas o alteraciones causadas por disfunción renal o hepática causadas por hipoperfusión y choque séptico. ¹⁶

Presentación clínica

La presentación clínica de la encefalopatía asociada a sepsis es una alteración difusa en las funciones cerebrales sin signos de focalización. La presencia de infección extracraneal y la alteración del estado mental especialmente en el estado de alerta y en la cognición. La disfunción cerebral ocurre durante la enfermedad como parte de la disfunción multiorgánica. ¹⁶

En la actividad psicomotora existen 2 tipos de estados confesionales la primera con agitación, desorientación e irritabilidad comúnmente observada en etapas tempranas de sepsis en conjunto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémico. En etapas más avanzadas se puede observar una alteración en estado de alerta alterado con somnolencia, estupor y coma como parte de disfunción multiorgánica en choque séptico refractario. ¹⁶

En muchos pacientes los primeros síntomas usualmente aparecen en estadios tempranos antes de disfunción orgánica incluyendo debilidad, anorexia, déficit en la concentración algunos de ellos pueden pasar desapercibidos. Conforme avanza la sepsis el paciente presenta alteraciones fluctuantes en estado confusional, comportamiento inapropiado, mala atención y alteraciones en escritura, alteraciones en el ciclo vigilia - sueño, alucinaciones, agitación entre otros síntomas. En estados avanzados como el choque séptico refractario el estado de alerta se deteriora hasta llegar al estado de coma. ¹⁶

Los signos motores son observados en raras ocasiones, los hallazgos más comunes son rigidez proactiva, resistencia pasiva en los movimientos pasivos, asterexis, mioclonos multifocal, crisis epilépticas y temblor menos frecuentes que en otras encefalopatías metabólicas. Hasta el 70% de pacientes en casos avanzados en estado crítico desarrollan neuropatía o miopatía o una combinación con alteraciones en ventilación. ¹⁶

La neuropatía es axonal esta tarda varios meses en resolverse. Clínicamente se presenta como disminución en el movimiento y pérdida de los reflejos tendinosos profundos. Existe preservación de los nervios craneales, los nervios frénicos se ven afectados involucrando debilidad con alteración con la mecánica ventilatoria.¹⁶

Disfunción neuroendocrina, con disfunción en eje hipotálamo – hipófisis y una deficiencia relativa de vasopresina, con disfunción autonómica con disautonomías, caracterizadas por cambios en la presión arterial, arritmias, irregularidades en el patrón respiratorio y edema pulmonar de origen neurogenico como parte de algunas alteraciones como parte de la encefalopatía asociada a sepsis.¹⁶

La sepsis es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad. Se ha reportado una incidencia de encefalopatía asociada a sepsis variable según la población de estudio, y método diagnóstico. Es una encefalopatía que es frecuente en unidades de cuidados intensivos, incluye una amplia variedad de manifestaciones neuropsicológicas que van desde inatención, desorientación, agitación, delirium, estupor y estado de coma.¹⁶

A pesar de los avances en el entendimiento de la fisiopatología queda como diagnóstico de exclusión en ausencia de biomarcadores específicos. Se tiene que tener precaución con los medicamentos sedantes. El electroencefalograma es una herramienta esencial para diagnóstico que correlaciona con la severidad. Los estudios de neuroimagen tienen un rol importante no solo para excluir alteración focal vascular o infecciones, para detección de leucoencefalopatías, la severidad tiene significado pronóstico.¹⁶

La encefalopatía asociada a sepsis debe ser vista como una enfermedad aguda, reversible, con alteraciones cognitivas a largo plazo. La evolución y secuelas dependen de la severidad de la sepsis. El tratamiento está limitado a sintomático, sin embargo el esfuerzo de entender la compleja fisiopatología podría permitir el desarrollo de una mejor terapéutica.¹⁶

ENCEFALOPATIA HEPATICA

Introducción

La disfunción hepática y el resultado de bypass portosistémico como disminución del metabolismo de toxinas. La acumulación sistémica de estas toxinas altera los neurotransmisores en el cerebro con manifestaciones clínicas conocidas como encefalopatía hepática.²³

Los síntomas clínicos de la encefalopatía hepática varían en severidad dependiendo de la presencia de ciertos factores precipitantes y desencadenantes. El diagnóstico es crucial para determinar el tratamiento adecuado y poder realizar tratamiento quirúrgico oportuno. El objetivo del tratamiento médico está dirigido a disminuir la concentración de toxinas, disminuyendo los factores desencadenantes y tratar el efecto directo de las toxinas en el cerebro.²³

Diagnostico

El diagnóstico de encefalopatía hepática está basado en la evidencia de disfunción hepática en pacientes con déficit neurológico. Otras causas potenciales de enfermedad cerebral debe de excluirse antes de realizar diagnóstico de encefalopatía hepática.²³

Se debe realizar historia clínica completa y exploración física para diferenciar este diagnóstico de otras causas de déficit neurológico. La encefalopatía hepática típicamente se presenta con un curso intermitente con alteraciones cerebral difusa que varía de intensidad con el día a día, en rangos desde depresión y letargo hasta crisis epilépticas y estado de coma, raramente se presentan signos de focalización. Los signos pueden presentarse en relación a la medicación. Una historia de una recuperación prolongada después de anestesia general o exciva sedación con fármacos tranquilizantes, anticomiciales u organofosforados puede implicar alteraciones hepáticas con riesgo para encefalopatía. Sin embargo no existe ningún estudio diagnóstico definitivo para encefalopatía hepática pero hay varios para apoyo de la misma.²³

Estudios de neuroimagen en animales pueden ser útiles para diagnóstico de encefalopatía hepática. La tomografía computada puede ser una herramienta útil para documentar edema cerebral y hemorragia cerebral, excluyendo diagnósticos diferenciales como tumores, infecciones y hemorragia. La resonancia magnética nuclear cerebral en algunas imágenes en pacientes después de derivación portosistémica revelan hiperintensidades en secuencias T1 en el núcleo lentiforme

y correlaciona con acumulación de manganeso como resultado de una disminución de la eliminación por primer paso de manganeso en los alimentos por el hígado. Hiperintensidades en secuencia T2 en corteza cerebral se han asociado a encefalopatía hepática.²³

Al realizar punción lumbar y análisis de líquido cefalorraquídeo en estudios se pueden medir niveles de glutamina, glutamato y aminoácidos aromáticos los cuales en algunos casos de encefalopatías se encuentran incrementados.²³

Cambios electroencefalógrafos en pacientes con encefalopatía hepática usualmente son inespecíficos y son muy similares a los encontrados a otros pacientes con otras encefalopatías metabólicas.²³

La encefalopatía hepática continúa siendo un problema clínico mayor en pacientes con falla hepática aguda hasta pacientes que pueden presentar muerte encefálica con edema cerebral e hipertensión endocraneana.²⁴

Pacientes con cirrosis hepática, la clasificación CHILD reconoce factores pronósticos para encefalopatía hepática. En los últimos años no se ha desarrollado nuevas terapéuticas para el manejo de la misma.²⁴

Se han desarrollado nuevas herramientas en cuanto a definición y predecir la respuesta al tratamiento. Los fármacos que actúan directamente en el cerebro se han podido probar en algunos estudios.²⁴

El incremento de pacientes con hepatitis C ha incrementado el número de pacientes con cirrosis y han incrementado alteraciones en el apetito o patrón de sueño los cuales pueden tener como significado encefalopatía hepática mínima o subclínica.²⁴

Encefalopatía hiperamonémica no cirrótica

La hiperamonemia usualmente ocurre como consecuencia de enfermedad hepática severa. La encefalopatía hepática se presenta en un 50-70% de pacientes con cirrosis hepática y su presencia es un marcador de mal pronóstico. En la minoría de los casos pacientes con hiperamonemia sin enfermedad hepática severa se deben de considerar otras causas como errores innatos del metabolismo ocultos en edad avanzada o el consumo de algunas drogas.²⁵

Todos los pacientes que presentan encefalopatía de origen desconocido se deben de tomar amonio sérico como parte del abordaje diagnóstico aunque las pruebas de función hepática estén normales. Los síntomas tempranos de la encefalopatía hiperamonémica no cirrótica incluyen confusión otras manifestaciones neurológicas como crisis epiléptica, seguidas por edema cerebral y herniación.²⁵

El reconocimiento temprano es importante porque un tratamiento oportuno puede normalizar los niveles séricos de amonio, llevando a una recuperación total.²⁵

Fisiopatología

El amonio es tóxico en niveles elevados este debe de convertirse a componentes no tóxicos en pacientes sanos, la ruta de desintoxicación de amonio es la síntesis de urea en el hígado por la vía del ciclo de la urea. Una segunda vía alternativa importante en situaciones en las que disminuye la vía hepática, es la síntesis de glutamina a partir de amonio y glutamina vía la glutamina sintetasa.²⁵

En un paciente sano la mayoría de amonio proviene del intestino cuando la ureasas colonica de las bacterias producen degradación de urea a amonio y dióxido de carbono. Otras contribuciones de amonio provienen de vías postabsorción en intestino la cual utiliza la glutamina como energía y la convierte en amonio vía glutaminasa.²⁵

En adición el riñón se convierte en el órgano predominante responsable en la hiperamonemia postabsortiva. La glutamina es el principal sustrato renal en la amoniogenesis y en situaciones normales este estado está regulado por el riñón. En estado de alteración ácido – base se altera el metabolismo de amonio y puede resultar al incremento neto de amonio excreto con acidosis o con una disminución y con amoniogenesis y alcalosis.^{25, 26}

Para prevenir la toxicidad en individuos sanos en sangre portal tomada por hepatocitos periportales metabolizan el amonio vía el ciclo de la urea y es excretada por los riñones.²⁵

En etapas tempranas de insuficiencia hepática el incremento de la producción de glutamina en el túbulo renal es responsable de la producción de amonio por el riñón, como parte de adaptación en etapas avanzadas esto empeora la hiperamonemia y la capacidad renal es sobrepasada por la producción de la misma. Otros órganos son forzados para metabolizar amonio.^{25, 26}

El musculo es un consumidor de amonio y puede tomarlo de sangre, desintoxicarlo por síntesis de glutamato. En musculo esquelético la síntesis de glutamina es baja pero en estados de hiperamonemia es importante esta.²⁵

El cerebro también usa la síntesis de glutamina para metabolizar el amonio. La glutamina sintetasa en el cerebro está localizada en los astrocitos hasta en el 80, y la glutamina que forma es transferida a las neuronas. Glutamato es importante neurotransmisor excitatorio. Y es formado por la deaminación de la glutamina en las terminales presinapticas. Cuando este se acumula es tomado por los astrocitos y reciclado a glutamina para almacenamiento de amonio. Por eso la homeostasis en el cerebro entre amonio y glutamato y glutamina es crucial.^{25, 27}

La exposición a los astrocitos a niveles altos de amonio resulta en edema cerebral en una exposición aguda y en la crónica resulta en astrocitosis tipo II Alzheimer. Estos hallazgos son consistentes para el rol en la fisiopatología del amonio en la encefalopatía hepática.^{25, 27}

En cirrosis hepática la hiperamonemia tiene un curso gradual el cual tiene un efecto protector para edema cerebral e hipertensión endocraneana, por los procesos compensatorios celulares de disminución de la osmolaridad. Otras toxinas que normalmente son depuradas por el hígado o que se producen por muerte de hepatocitos pueden estar implicadas en la fisiopatología de la encefalopatía hepática.^{25, 27}

Manganeso y citosinas proinflamatorias pueden actuar en sinergia con el amonio para activar mitocondrias receptores a benzodiazepinas, con incremento en la producción de esteroides neuroactivos, como alopregnalone y tetrahydrodeoxicortisona las cuales tienen un potente efecto neuroinhibitor resultando de la activación neuromoduladora en los sitios ácido gama – amino - butírico en la corteza cerebral.^{25, 28}

Evidencia nueva sugiere que las citosinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 6 se producen no solo por el hígado sino también en el cerebro en falla hepática. El amonio y las citosinas proinflamatorias generadas por infección por necrosis hepática sinergias y disminuyen la capacidad del astrocito para remover el glutamato al líquido extracelular. Esto precipita alteraciones en el metabolismo y afecta la regulación de actividades importante de enzimas a nivel cerebral.^{25, 28}

Etiología de la hiperamonemia de origen no cirrótico

Infección por incremento de la producción de urea por las bacterias principalmente *Proteus mirabilis*, *Klebsiella sp*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgen*, *Difteroides*, *Micobacterium genavense*, *Herpes simple*. Alteraciones hemato - oncológicas como mieloma multiple, quimioterapia para leucemia aguda, trasplante de medula ósea, 5 Fluororacil. Trasplante de órganos sólidos. Incremento de catabolismo y proteico como ejercicio severo, crisis epiléptica, inanición, trauma, nutrición parenteral total, sangrado gastrointestinal y uso de esteroides en todos estos casos se ve incrementada la producción de amonio.²⁹

Por disminución en la eliminación de amonio como urosigmoidectomía, después de derivación portosistémica, inducida por drogas como ácido valproico, glicina, carbamacepina, rivabirina, sulfadiacina, pirimetamida y salicilatos. Errores innatos del metabolismo como alteración en el ciclo de la urea, deficiente en la beta oxidación, acidemias orgánicas, alteración en el metabolismo de piruvatos.²⁹

Tratamiento

El tratamiento en incremento de presión intracraneana es intubación endotraqueal con hiperventilación, administración de manitol, inducción de hipotermia. Limitación en la producción endovenosa de amonio con lactulosa, antibióticos parenterales y enterales como metronidazol y rifaximina, dieta proteica, uso profiláctico de anticomiciales como el fenobarbital para limitación en la actividad muscular. Facilitar la eliminación de amonio con hemodiálisis, diálisis peritoneal, hemodiafiltración continua arterio – venosa, L ornitina y L aspartato. Suplemento de sustratos del ciclo de la urea como arginina hidroclovida, L carnitina como prevención de una deficiencia secundaria. Transplante hepático.³⁰

ENCEFALOPATIA UREMICA

Definición

La encefalopatía urémica es un síndrome orgánico cerebral agudo o subagudo que generalmente aparece en los pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica cuando el filtrado glomerular cae por debajo del 10% de lo normal.⁵³

Fisiopatología

La causa de encefalopatía urémica se desconoce. Se ha propuesto agentes causales como trastornos hormonales, estrés oxidativo, acumulación de metabolitos, desequilibrio entre transmisores excitatorios e inhibitorios y alteración del metabolismo intermediario.^{52, 53}

Efectos tóxicos de hormona paratiroidea en el sistema nervioso central, en la falla renal aguda y crónica se eleva la parathormona, concomitante calcio de la corteza cerebral. Una combinación de factores como hipercalcemia, disminución de GABA y actividad de glicina conduce al balance alterado de los efectos excitatorios e inhibitorios que contribuyen a la encefalopatía urémica.⁵³

Se acumulan sustancias toxicas como urea, compuestos de guanidina, ácido úrico, aminoácidos, polipeptidos, poliaminas, fenoles, ácido fenólico, ácido glucunorico, carnitina, mioinositol, sulfatos, fosfatos y moléculas medianas algunos de estos componentes se encuentran elevados tanto en pacientes no dializados como en pacientes dializados.⁵³

En varias regiones del cerebro los pacientes con falla renal terminal tienen niveles elevados de ácido guanidosuccinico, metilguanidina, guanidina y creatinina hasta 100 veces por encima de los valores normales, también se compromete la via del triptofano. Otras anormalidades observadas son acidosis, hiponatremia, hiperkalemia, hipocalcemia, hipermagnesemia, sobrehidratación y deshidratación.^{52, 53}

Las fases iniciales se caracterizan por presencia elevada de glicina, ácidos orgánicos, triptófano libre, niveles disminuidos de GABA en líquido cefalorraquídeo. Se cree que el cerebro urémico utiliza menos ATP y produce menos ADP, AMP y lactato coincidiendo con una disminución generalizada de la función metabólica.⁵³

Cuadro clínico

Los síntomas inician de forma insidiosa y no los refiere el paciente sino los cuidadores o familiares. Letargia, irritabilidad, confusión, desorientación, muchos pacientes están somnolientos pero agitados, estos síntomas fluctúan con tiempo de normalidad, el estupor y el estado de coma pueden presentarse en insuficiencia aguda o crónicas descompensadas. Se puede observar disartria, reflejos primarios, rigidez de nuca, signos focales transitorios en hasta 25%, temblor, asterexis, mioclonias multifocales, crisis epilépticas convulsivas tónico clónicas.⁵³

Otros síntomas que se pueden presentar en la encefalopatía urémica son anorexia, náusea, alteración en ciclo vigilia sueño con insomnio, disminución de la atención, vómito, fatiga, disminución función cognitiva, disfunción sexual, prurito.⁵²

Tratamiento

Corrección de trastorno metabólico, con tratamiento sustitutivo renal con hemodiálisis o diálisis peritoneal los cuales mejoran la función renal. Las crisis epilépticas pueden ser tratadas con anticonvulsivos con fármacos a dosis más bajas de lo usual. Ajuste de otros fármacos para función renal alterada. Tratar otras causas probables concomitantes.⁵³

ENCEFALOPATIA METABÓLICA ASOCIADO CARDIONEUMOPATIAS

Encefalopatía cardiovascular

El síndrome clínico de insuficiencia cardíaca ha incrementado en la población y por lo que se han visto un importante incremento en la frecuencia de estas. La insuficiencia cardíaca es una de las principales causas de hospitalización, mortalidad y morbilidad reportándose incidencias de hasta 1% a 2%. La prevalencia estimada es de 10% en pacientes mayores de 75 años y puede verse incrementada hasta el 20% en pacientes mayores de 80 años.^{56, 57}

Se han reportado pacientes con disfunción cognitiva que presentan gran variedad de problemas cardiovasculares, está bien documentado en pacientes con encefalopatía hipertensiva, también se ha observado en pacientes después de cirugía de revascularización coronaria por arresto cardíaco súbito.⁵⁶

Fisiopatología

Se ha estudiado dos principales mecanismos de afección en la encefalopatía. El primero es por hipoperfusión cerebral el segundo es por múltiples émbolos criogénicos. Los dos mecanismos ocurren simultáneamente y es difícil determinar cuál de los dos predomina para presentar alteraciones cognitivas.⁵⁶

Los efectos a nivel cerebral observados en insuficiencia cardíaca crónica son poco entendidos, se ha probado reversibilidad en las alteraciones cerebrales después de la corrección de la falla en pacientes con trasplante cardíaco. Los émbolos criogénicos son una importante factor en pacientes con arritmias, valvulopatías y alteraciones estructurales cardíacas.⁵⁶

La enfermedad isquémica cardíaca y la hipertensión siguen siendo las primeras causas de insuficiencia cardíaca. Otros factores cardiovasculares importantes son la fibrilación auricular y la diabetes mellitus que contribuyen a la aparición de insuficiencia cardíaca pero también están implicados en alteraciones cognitivas asociadas a esta, en especial se ha asociado con disminución en aprendizaje verbal, atención y velocidad de pensamiento.⁵⁶

La preservación de las funciones cognitivas y la vida de calidad en el adulto mayor con insuficiencia cardíaca crónica requiere de prevención, manejo oportuno de enfermedad vascular cerebral y los factores que pueden precipitarlo.⁵⁶

Encefalopatía y neumopatía

La disfunción cognitiva es común en pacientes con hipoxemia crónica en especial en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, también ha mostrado cierta relación con cambios neuropatológicos observado en los adultos mayores. ⁵⁸

Se puede observar alteración en la memoria verbal en hasta 16% de los casos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica un comportamiento muy similar a la enfermedad de Alzheimer. ⁵⁸

Los pacientes con hipoxemia crónica comparten algunos mecanismos con la enfermedad de Alzheimer como son el daño por mala fosforilación y la generación de radicales libres como exposición continua y frecuente a hipoxia. ⁵⁸

Se ha asociado y por estudios de neuroimagen en pacientes con hipoxemia crónica asociación y disfunción frontal y la asociación con la progresión de la enfermedad principalmente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ⁵⁸

ENCEFALOPATIA ASOCIADA A INFECCIONES VIRALES

Introducción

La encefalopatía es un término genérico para describir una disfunción aguda cerebral, usualmente precedido por un proceso infeccioso. Los síntomas principales son alteración en el estado de conciencia, signos de incremento en la presión endocraneana acompañado de crisis epilépticas. La incidencia es más alta en la infancia y en la adolescencia temprana. El antecedente de infección viral en la mayoría de los casos ocurre.³¹

El sustrato patológico de la encefalopatía aguda es difusa con edema no inflamatorio, el que puede ser citotóxico o vasogénico. El edema cerebral puede ser atribuido a la disfunción de los canales en la membrana de las neuronas las células de la glía el cual resulta en una disrupción en la mitocondria. El edema vascular es causado por una disrupción en la barrera hematoencefálica.³¹

Influenza

El virus de la influenza es un importante patógeno que causa encefalopatía aguda. En Japón ocurren 100-500 casos de encefalopatía aguda por influenza cada año. Virus A H3 muestra mayor evidencia de encefalopatía en comparación con virus A H1 y el virus B.³¹

La encefalopatía por influenza ocurre en 40-50% de los casos en pacientes con Síndrome de Reye like y en encefalopatía necrotizante aguda. La mortalidad de la encefalopatía por influenza varía desde 15-30%. Importante causa de mortalidad y morbilidad en los niños pero también en el adulto mayor.³¹

ELECTROENCEFALOGRAMA EN ENCEFALOPATIA METABOLICA SECUNDARIA

La encefalopatía generalmente ocurre en el adulto mayor y en pacientes hospitalizados en particular en pacientes en unidad de cuidados intensivos, esta entidad empeora el pronóstico de otras enfermedades y del entorno del paciente.⁸

La causas más frecuente de encefalopatía son las enfermedades sistémicas, como las infecciones, lesión cerebral hipoxico – isquémica y estados metabólicos – isquémicos con disfunción de uno o varios órganos, alteración electrolítica, deficiencia de vitaminas y disfunción endocrina.⁸

Este conjunto de alteraciones metabólicas sistémicas en conjunto contribuyen para el desarrollo de encefalopatía metabólica secundaria, más en el adulto mayor y en el paciente hospitalizado, siendo un problema frecuente con alta complejidad por el involucro de varios sistemas. El médico debe diferenciar cuál de las varias patologías presentes contribuye al estado alterado en el cerebro.⁸

El electroencefalograma es una herramienta accesible, relativamente barata y ampliamente usada para detectar la actividad eléctrica cerebral, para la evaluación del paciente con encefalopatía metabólica.⁸

El electroencefalograma puede distinguir alteraciones orgánicas de psiquiátricas, también es una herramienta para diagnóstico de estatus epiléptico no convulsivo. El electroencefalograma ayuda a determinar la severidad de la disfunción del cerebro y puede predecir sobre la evolución de la enfermedad.⁸

El electroencefalograma tiene baja especificidad para diferenciar diferentes patologías metabólicas, en conjunto con la historia clínica completa, exploración física, exploración neurológica, estudio de neuroimagen puede orientar sobre la patología más frecuente observada.⁸

Alteraciones tiroideas

No existe correlación entre el grado de disfunción por electroencefalograma y el nivel de hormonas tiroideas, en el electroencefalograma convencional del paciente con hipertiroidismo y tormenta tiroidea se observa un incremento del ritmo dominante posterior e incremento de actividad de ondas rápidas, mayor incidencia de ondas teta y delta en tirotoxicosis y en estados de hipermetabolismo.⁸

En el paciente con hipotiroidismo y coma mixedematosa se muestra enlentecimiento posterior en ritmo de base, así como ondas de bajo voltaje predominantemente en los rangos teta y delta. Poca respuesta de fondo a estímulos externos.⁸

Alteraciones en cortisol

Estudiado con síndrome de Cushing o hipercortisolismo con administración exógena de prednisona o ACTH, en la mayoría de los pacientes el electroencefalograma se encuentra normal, en algunos pacientes la lentificación de ritmos de fondo en rangos delta y teta se observa, controversialmente se observan ondas rápidas con frecuencia de 35 Hz.⁸

La baja de cortisol generalmente se acompaña de otros trastornos metabólicos como hipoglucemia e hiponatremia. En enfermedad de Addison el electroencefalograma en la mayoría de casos es normal, pero en presentaciones severas existe lentificación de ritmos de fondo posterior por debajo de rangos alfa, bloqueo del ritmo de fondo durante la apertura de ojos. Ondas de alto voltaje en actividad teta o delta.⁸

Alteración en glucosa

El electroencefalograma es normal hasta alcanzar niveles de glucosa por encima de 400 mg/dl, característico con una mezcla de actividad rápida y lenta con algo de actividad epileptiforme, al incrementar el nivel de glucosa se observan predominio de actividad delta y teta.⁸

No existe correlación por electroencefalograma con hipoglucemia.⁸

Alteraciones electrolíticas

Los cambios electroencefalógrafos no siempre correlacionan con los niveles de sodio, enlentecimiento posterior de los ritmos de fondo, los cambios persisten incluso después de corregir los niveles de sodio. Simulación de paroxismos con ondas rápidas y ondas delta.⁸

Otras enfermedades metabólicas

En la encefalopatía de Wernicke se observan cambios electroencefalógrafos dependen de severidad con cambios difusos y enlentecimiento global, seguido de ondas de bajo voltaje en rangos teta o delta en regiones frontotemporales.⁸

En la porfiria habitualmente el electroencefalograma es normal.⁸

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR EN ENCEFALOPATIA METABOLICA

Encefalopatía hepática

El conocimiento por imagen de varias toxinas que pueden dañar al cerebro y puede ayudar a realizar diagnóstico en una encefalopatía aguda. Sin embargo con un paciente con exposición a agentes tóxicos, la distribución topográfica puede ayudar a realizar diagnóstico de otras alteraciones neurológicas.^{32, 33}

En la encefalopatía hepática resonancia magnética se puede observar hiperintensidades en la secuencia T1 en el globus pallidus, en regiones subtalámicas y región media cerebral. En algunos casos se puede observar edema cortical e hiperintensidades en secuencia T2 en regiones occipitales y giro prerrolándico. Se pueden observar imágenes similares en la encefalopatía por priones adquirida la cual puede causar una demencia rápidamente progresiva, en la resonancia magnética se detecta hallazgos similares a los de la encefalopatía hepática.^{32, 33}

Encefalopatía urémica

La Resonancia Magnética puede mostrar un aumento de intensidad de la señal en áreas corticales y subcorticales en los lóbulos parietal y temporal, esto refleja el edema local que se resuelve después de los tratamientos con diálisis.⁵³

En varios reportes de casos, se mencionan la presencia de lesiones bilaterales en ganglios basales en pacientes urémicos con diabetes, que se caracteriza por la intensidad de señal alta en T2. Estas lesiones se resolvieron después de la diálisis y se correlacionó con una disminución en el nitrógeno ureico en sangre y los niveles de creatinina.⁵³

Encefalopatía por Hipoglucemia

El estado de coma hipoglucémico puede ser fatal si es prolongado y severo. Por resonancia magnética pueden afectar el lóbulo temporal, occipital, la corteza insular, hipocampo, ganglios basales y en algunas ocasiones el tálamo, estos hallazgos son similares a la enfermedad por priones. En adición la sustancia blanca profunda puede estar afectada. Se puede observar una lesión simétrica que afecta la capsula interna, la corona radiada en secuencia T2. Las imágenes deben mostrar restricción en la difusión.^{32, 34}

Mielinólisis pontina

En la resonancia magnética muestra lesión central en el puente con expansión alrededor. Estructuras extrapontinas pueden estar alteradas como sustancia blanca, tálamo y ganglios basales. Las lesiones aparecen hiperintensidades en secuencia T2 y FLAIR y se puede incrementar la señal en difusión con edema citotóxico.^{32, 35}

Intoxicación por monóxido de carbono

En la resonancia magnética nuclear las lesiones cerebrales ya comentadas aparecen como hipointensidades en secuencias T1 e hiperintensas en secuencia T2. El núcleo caudado y el putamen pueden estar afectados los mismo que en algunos casos con la sustancia blanca. Los pacientes con buen pronóstico tienen una resonancia magnética normal o una afección mínima en la señal en el globo palido. Pacientes con mal pronóstico generalmente tienen un daño mayor.^{32, 36}

Toxicidad por metanol

Las lesiones por resonancia magnética muestran incremento de intensidad en secuencias T2 y variabilidad de imagen en T1 dependiendo de la etapa o hemorragia. En presentación crónica se forman cavidades císticas en el putamen. Otras afecciones en ganglios basales, sustancia blanca subcortical y cerebelo se ha descrito.^{32, 37}

Toxicidad por etilenglicol

El etilenglicol es ingerido usualmente con intencionalidad suicida. En la literatura se reportan pocos casos de alteraciones en resonancia magnética por etilenglicol. Pocos reportes han descrito involucro bilateral y simétrico de ganglios basales, tálamo, amígdala, hipocampo. Involucro de la materia blanca en secuencia de difusión pueden estar presente.^{32, 38}

Toxicidad por metronidazol

En la resonancia magnética nuclear se observa en el núcleo dentado y cerebelo son áreas que con más frecuencia se encuentra afectadas, seguidas del tectum, sustancia gris periacueductal, la parte dorsal medular y el cuerpo calloso se pueden ver afectados en menor medida. Las lesiones que involucran el núcleo dentado, y la medula habitualmente son bilaterales y simétricas. Se observa

incremento de la intensidad en secuencia T2, que no refuerzan con medio de contraste y son reversibles después de la discontinuación del metronidazol.^{32, 38}

Toxicidad por ciclosporina

En la resonancia magnética nuclear es frecuentemente observado hiperintensidades en secuencia T2 y FLAIR en materia blanca subcortical en región posterior del lóbulo temporal, parietal y occipital. En algunos casos puede estar involucrada la sustancia gris. Las lesiones característicamente muestran edema vasogenico usualmente estas son reversibles con el cese de la droga. Otras drogas con comportamiento similar son tacrolimus, patologías como eclampsia, hipertensión severa y glomerulonefritis. 32, 39

Encefalopatía por cocaína

En la resonancia magnética nuclear se observa incremento de intensidad en secuencias T2 en el globo palido, sustancia blanca cerebral con zonas afectadas con restricción en la difusión.³²

Conclusiones

La resonancia magnética nuclear cerebral juega un importante papel en el diagnóstico y tratamiento del paciente con una encefalopatía metabólica aguda de origen toxico. Casi todas son causas reversibles y la mayoría se presentan como una disminución en el nivel der conciencia. Los ganglios basales, el tálamo, la corteza cerebral y la sustancia blanca hemisférica son blanco de varios tóxicos y alteraciones metabólicas haciendo una tarea difícil para identificar la causa por imagen. En algunos casos la neuroimagen es importante realizarla para establecer no el origen si no el pronóstico.³²

HIPONATREMIA Y ENCEFALOPATIA METABOLICA

La encefalopatía se refiere a una alteración de la actividad integrativa del cerebro en ausencia de anomalías estructurales. Las manifestaciones clínicas corresponden a un síndrome caracterizado por disfunción cerebral global inducida por estrés sistémico y puede variar desde episodios leves con agitación y confusión hasta muy severos con estado de coma.³⁹

La hiponatremia es uno de los trastornos electrolíticos más frecuentes, afectando hasta 2.5% de pacientes hospitalizados, la severidad de manifestaciones en sistema nervioso central dependen de la agudeza con la que se presenta la caída del sodio, más que el valor absoluto de sodio. Los síntomas iniciales incluyen náusea, cefalea, somnolencia, confusión, agitación, crisis epilépticas, coma, paro respiratorio.⁸

La actividad neuronal normal requiere de un entorno adecuado, un adecuado balance de electrolitos es elemental para continuar con estas funciones adecuadas, también para tener un adecuado entorno influye el balance de agua, aminoácidos, neurotransmisores excitatorios, neurotransmisores inhibitorios y sustratos metabólicos.³⁹

La alteración en el entorno causa disfunción del sistema activador reticular ascendente o sus proyecciones hacia la corteza cerebral causando alteraciones en el estado de alerta desde letargo hasta coma.³⁹

Otros mecanismo fisiopatológicos incluyen interrupción de vías polisinápticas y alteración en el balance de aminoácidos excitatorios e inhibitorios. Al corregir el entorno resulta de la corrección de manifestaciones clínicas.³⁹

La hiponatremia y la encefalopatía hepática son 2 de las principales causas de encefalopatía metabólica y coexisten en un paciente con cirrosis hepática. Cambios en los astrocitos, hidratación y cambios osmóticos compensatorios modifican las vías metabólicas y la función neuronal.³⁹

Hiponatremia es definida como una disminución del sodio sérico por debajo de 136 mmol o mEq por litro. La hiponatremia se ha asociado a baja, normal o incrementada tonicidad la cual contribuye a osmolaridad de los solutos como los son el sodio y la glucosa las cuales se mueven a través de las membranas. Hiponatremia dilucional es la causa más frecuente observada en patologías con retención hídrica como en la insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis o síndrome nefrótico. La dilución en el organismo causa hipotonicidad lo que provoca incremento en la hidratación celular y volumen de las mismas.³⁹

Las manifestaciones clínicas con hiponatremia primaria ocurren cuando son agudas y con una marcada reducción de la concentración plasmática de sodio por debajo de 130 mEq y refleja disfunción neurológica induciendo a edema cerebral.³⁹

Los cambios en la hidratación celular y en la concentración de electrolitos pueden explicar la disfunción neuronal. La transmisión sináptica y la generación del potencial de acción de membrana requieren de la presencia de sodio, también los sistemas de transporte de aminoácidos requieren casi en su totalidad de la presencia de sodio.³⁹

El desarrollo de edema cerebral es específicamente dependiente de la transferencia de agua proveniente del plasma y líquido cefalorraquídeo hacia el cerebro. A nivel microscópico el edema ocurre en astrocitos posteriormente en neuronas y al final en oligodendrocitos.³⁹

El paso de agua es a través de membrana lipídica que actúa como poros para agua. Una de estas proteínas que regulan el paso de agua en el cerebro es la aquaporina 4, la cual está localizada estratégicamente en los astrocitos.³⁹

Los cambios que se presentan en la hiponatremia son lesión de astrocitos, neuronas y oligodendrocitos a nivel microscópico, cambios osmoreguladores compensatorios con disminución del mioinositol y consiguiente edema cerebral, síndrome confusional o coma acompañado frecuentemente por náusea, cambios neuropsicológicos.³⁹

NEUROLOGIA EN EL ADULTO MAYOR

En el cerebro ocurren cambios fisiopatológicos conforme avanza la edad. Algunos cambios pueden ser atribuidos a la edad por sí misma mientras que otros cambios son patológicos como en las demencias.⁵¹

Meninges

Conforme avanza la edad, principalmente en mayores de 60 años, ocurre una fibrosis progresiva de leptomeninges en las áreas parasagitales en hemisferios cerebrales. En pacientes mayores pueden progresar estos cambios y observarlos radiológicamente.⁵¹

Peso y Volumen Cerebral

Muchos estudios han demostrado que el peso cerebral disminuye en el adulto mayor. El peso cerebral máximo se alcanza durante la segunda a tercera década de la vida, alcanzando en promedio para el hombre un peso de 1350 a 1400 grs, en la mujer alcanza promedio de peso 100 gr menos que el del hombre. Con el paso de tiempo hay una pérdida progresiva de peso en el cerebro en promedio entre 7% a 8%. La pérdida de peso cerebral ocurre predominantemente después de los 55 años.⁵¹

El volumen cerebral también disminuye progresivamente alcanzando su máximo desarrollo en la tercera década de la vida. Después de los 50 años cada década hay una pérdida de 2% al 3%. La disminución de volumen no es uniforme entre materia blanca y materia gris.⁵¹

Entre la edad de 20 a 50 años la disminución de volumen es mayor en materia gris, después de la edad de 60 años es mayor la pérdida de materia blanca. La relación entre volumen intracraneal y cerebral se mantiene constante hasta la sexta década, la cual sufre una caída de hasta 20% de la séptima a la décima décadas de la vida.⁵¹

Materia blanca

La materia blanca en especial en área periventricular profunda, puede mostrar refracción tanto en individuos mayores con cognición intacta o en pacientes con demencia, este proceso se ha llamado leucoaraisis, es observado por estudios de imagen y se han demostrado en individuos mayores de 60 años.⁵¹

Histológicamente la leucoaraiosis corresponde a áreas parchadas, difusas, de daño en mielina, gliosis y una pérdida variable de axonas, puede haber incremento de espacios periventriculares y pérdida de celular endotelial. Los cambios axonales y en mielina puede estar en relación a la disminución en la perfusión con la edad en la materia blanca. Los vasos conforme pasa la edad sufren endurecimiento de las capas, no se han podido establecer los mecanismos por los cuales sufren estos cambios, se ha atribuido a hipertensión arterial sistémica ya que en estos individuos se ha observado más leucoaraiosis.⁵¹

Tamaño ventricular

Estudios han mostrado incremento progresivo de ventrículos en individuos mayores de 60 años. Atrofia hipocámpal se acompaña de incremento ventricular. Se han realizado estudios por tomografía computada y resonancia magnética en adultos mayores y los resultados muestran atrofia cortical e incremento ventricular.⁵¹

Perdida neuronal

Mucha de la pérdida de volumen y peso del cerebro ha sido atribuida a pérdida neuronal. Se han realizado estudios para medir el tamaño de la corteza cerebral en diferentes zonas, se ha observado que la corteza frontal superior, temporal superior y precentral han mostrado un importante decremento relacionado con la edad, sin embargo otras zonas como la postcentral ha mostrado un cambio mínimo e incluso ningún decremento. La pérdida neuronal es más pronunciado en los lóbulos frontal y temporal más que en temporal y occipital.⁵¹

El hipocampo también se ha demostrado de presentar una disminución progresiva neuronal. El putamen y el tálamo son estructuras subcorticales que juegan un rol importante en el deterioro del cerebro asociado a la edad, se ha reportado una pérdida neuronal en ganglios basales.⁵¹

Acumulación de pigmento

La lipofucina es una mezcla heterogénea de lípidos, carbohidratos y proteínas. En las neuronas esta aparece como un pigmento de amarillo a café. Con los cambios con el paso del tiempo la lipofucina se acumula en diferentes grados en diferentes grupos neuronales, puede estar presente en ganglios basales y neuronas motoras desde infancia, en la corteza se acumula hasta edad adulta, las neuronas que más se afectan son las más grandes como en el giro presagital, mientras que el cerebelo y las células de Purkinje a pesar de ser celular grandes permanecen libres de lipofucina. El acumulo de lipofucina traduce el grado de deterioro sin embargo por si mismo no causa deterioro neuronal.⁵¹

Marañas neurofibrilares

Las marañas neurofibrilares son una red de proteínas fibrilares anormales que se acumulan en el citoplasma de varias neuronas. Los sitios de predilección de acumulación de estas marañas son hipocampo, giro parahipocampal, corteza frontotemporal, núcleos hipotalámicos, amígdala, sustancia gris periacueductal, sustancia nigra, núcleos ceruleus. Las marañas se visualizan con tinciones especiales. Las marañas incrementan como consecuencia de incremento de la edad en situación normal, pero también en situaciones patológicas como en las demencias.⁵¹

Placas seniles

Las placas seniles son estructuras heterogéneas que están compuestas por una proporción variable de amiloide, procesos neuronales degenerativos y glia reactiva. La teoría de acumulación de placas seniles es por lesión axonal siendo el evento primario para desarrollo de estas con un acumulo de células gliales.⁵¹

Estos procesos degenerativos neuronales muestran beta amiloide un precursor de proteínas como cromogranina y ubiquitina pero no proteína tau. La estrecha relación entre los cambios degenerativos y las placas seniles apoyan que están pueden estar causando algunas demencias.⁵¹

Otras placas degenerativas son las de harbor estas producen neuronitis, contienen filamentos similares a marañas neurofibrilares, están incrementadas en algunas demencias.⁵¹

Angiopatia amiloide

Amiloide es encontrado en las paredes de los vasos cerebrales en pacientes con Alzheimer, también son encontradas en 30% pacientes ancianos sin enfermedad. Las angiopatía amiloide son mas frecuentemente encontradas en lóbulo occipital. La anigiopatía amiloide está implicada en hemorragias cerebrales en el adulto mayor. Esta predominantemente en vasos pequeños en arterias y arteriolas en la corteza cerebral y leptomeninges.⁵¹

Degeneración granulovacuolar

La degeneración granulovacuolar es un proceso degenerativo que es resultado de la formación de vacuolas intracitoplasmáticas, cada una mide 3 a 5 micras, estos cambios son mayormente observados en el hipocampo.⁵¹

Cuerpos de Lewy

Son encontrados en pacientes con Parkinson y en enfermedad por cuerpos de Lewy que son consideradas causas comunes de demencia y en algunas enfermedades degenerativas, se ha reportado en pacientes mayores sin deterioro cognitivo, se encuentran en sustancia nigra y locus cerelus.⁵¹

Cambios gliales

Proliferación de astrocitos ocurre como fenómeno de envejecimiento, más frecuentemente observado en regiones subependimarias.⁵¹

ENCEFALOPATIA METABOLICA EN EL ADULTO MAYOR.

Delirium

El envejecimiento de la población ha incrementado en los últimos años y ha incrementado la atención en algunos problemas específicos del adulto mayor. Las alteraciones en memoria, las alteraciones agudas con síntomas psiquiátricos incrementan el síndrome del cuidador y hospitalización del paciente. Los estados confesionales agudos o delirium son un complejo de alteraciones complejas con disfunción cognitiva y cambios en el comportamiento.⁴⁰

El delirium ha tomado importancia en el conocimiento del mismo desde los años noventa. El delirium ha incrementado en el paciente hospitalizado y con edad avanzada. Se ha descrito una gran cantidad de factores por los que se ve afectado la enfermedad.⁴⁰

El delirium es un estado agudo des alteración en la conciencia con cambios en las funciones cognitivas, inatención, alteraciones perceptuales, y una fluctuación de estos síntomas durante el día. El en adulto mayor el delirium está asociado con mayor número de días de hospitalización, incremento en la mortalidad e incremento de los pacientes asilados.⁴¹

Es reversible en todos los casos, es importante identificar causas desencadenantes y tratar las mismas, en la mayoría de pacientes adultos mayores hospitalizados es difícil encontrar la causa directa del mismo. La causa de admisión hospitalaria puede ser de hasta 10 – 16%. El momento ideal para detección y tratamiento oportuno es en el servicio de urgencias.⁴¹

El delirium afecta a diversa población de pacientes, con presentación clínica variable, siendo más frecuente en pacientes con mayor día de estancia hospitalaria y en el adulto mayor. La detección eficiente investigación de las probables causas y manejo del paciente con delirium mejora la vida de la calidad del paciente y de los cuidadores.⁴²

Clasificación

La definición de delirium incluye alteración del estado de conciencia con incapacidad para mantener la atención cambios cognitivos con alteraciones perceptuales que no sean atribuibles a demencia, alteración en un periodo corto de tiempo usualmente de horas a días con un curso fluctuante, y exclusión de otra condición médica que podría causar el delirium como intoxicación por sustancias o efectos secundarios de medicamentos. El delirium no es un diagnostico por sí

mismo sino la constelación de síntomas que demandan de más investigación para determinar la etiología de la causa.⁴²

La detección clínica puede ser un desafío por que la constelación de síntomas con una presentación variable. Existen 3 tipos de delirium los que incluye hiperactivo, hipoactivo y mixto. Los pacientes con delirium hipoactivo presentan incremento de la actividad motora, agitación, enojo y euforia. Su comportamiento usualmente es disruptivo y potencialmente dañino para el mismo, se observa un cambio conductual abrupto.⁴²

Los pacientes con delirium hipoactivo presentan una disminución de actividad motora, ansiedad, fatiga extrema, síntomas de depresión o disminución en la motivación. Los pacientes con presentación mixta presentas en ocasiones elementos hiperactivos o hipoactivos.⁴²

Factores predisponentes y precipitantes

El delirium es una causa común de hospitalización especialmente en el adulto mayor, pacientes con enfermedades crónicas, pacientes con enfermedades oncológicas avanzadas, pacientes con enfermedades agudas graves, pacientes en unidad de terapia intensiva. El riesgo de desarrollar delirium es en el contexto de los factores precipitantes y predisponentes.^{42, 44}

Los factores predisponentes incluyen características intrínsecas del paciente como alteraciones cognitivas, comorbilidades y otros estados. Los pacientes adultos mayores son los que cuentan con más factores predisponentes para desarrollar delirium. Los factores precipitantes incluyen eventos que se asocian temporalmente con el delirium los que incluyen alteraciones electrolíticas, uso de medicamentos, infecciones, eventos cerebrales agudos entre otros.^{42, 45}

La importancia de realizar diagnóstico y tratamiento oportuno, es porque el delirium se ha asociado al incremento en la mortalidad y morbilidad con incremento en días de hospitalización. En pacientes con cáncer terminal el delirium puede indicar los estadios finales de la vida. En los adultos mayores el delirium puede estar ser el anticipatorio de deterioro cognitivo.^{42, 45}

Diagnostico

El delirium es reversible en la mayoría de los casos. La detección de esta enfermedad requiere de una sospecha de la misma sin embargo se han desarrolla algunas herramientas útiles para detectarlo. Se han desarrollado algunas escalas principalmente en pacientes en unidad de terapia intensiva y otras con ciertas características, sin embargo ningún cuestionario es diagnóstico.⁴²

Se debe buscar una causa reversible de delirium en todos los casos, se debe realizar una revisión de los pacientes, historia clínica completa, historia de medicamentos, precipitantes de delirium, exploración física completa, exploración neurológica, buscar datos de infección. Los análisis que se deben realizar son biometría hemática completa, electrolitos séricos, química sanguínea, uroanálisis, pruebas de función hepática, pruebas de función tiroidea, radiografía de abdomen, radiografía de tórax, cultivos en caso de ser necesario, pulsioximetría, imágenes de cráneo en algunos casos y en algunos otros electroencefalograma. La punción lumbar está indicada con una encefalopatía febril sin identificar la causa de la misma, o con datos de meningismo.⁴²

La historia de alucinaciones o alteraciones en el comportamiento, guía hacia la posibilidad de encefalitis viral herpética con cambios electroencefalógrafos, también este último es importante para detección de status epiléptico no convulsivo, en algunos casos las ondas trifásicas pueden ser características de delirium.⁴²

Los factores precipitantes para delirium son, medicación, polifarmacia, efectos anticolinérgicos, medicación psicoactiva, opioides, esteroides, antihistamínicos, deshidratación, descontrol glucémico, hipoxia, alteración electrolítica, híper o hipokalemia, híper o hiponatremia, hipercalcemia, dolor de difícil control, infección más frecuentes respiratorias, urinarias, constipación, oclusión intestinal, fallas orgánicas, renal, hepática, cardíaca, pulmonar.⁴²

Fisiopatología

La fisiopatología del delirium es multifactorial dentro de los mecanismos que más se han visto implicados es alteración en los neurotransmisores con un desbalance con un exceso relativo de dopamina y déficit colinérgico, el delirium puede ser inducido o precipitarse con agonistas dopaminérgicos o con anticolinérgicos y es tratado con antagonistas de dopamina.^{42, 47}

Inflamación con citosinas proinflamatorias principalmente interleucina 6 y 8 en pacientes con evento quirúrgico, estrés psicológico, por disfunción en el eje hipotálamo- hipófisis – adrenal. Alteración en la traducción intracelular de señales por alteración en la síntesis y liberación de neurotransmisores.^{42, 47}

Disminución en el metabolismo oxidativo celular, alteración en los neurotransmisores con disfunción cerebral, disminución de la perfusión cerebral durante los episodios de delirium, alteración en el ciclo vigilia - sueño por alteración en la secreción de melatonina en pacientes con delirium, podría existir un factor predisponente genético con genes candidatos de apolipoproteína y genes implicados en la señalización de dopamina.^{42, 47}

Tratamiento del delirium

El paso más importante dentro del tratamiento para el delirium en el adulto mayor es mejorar la causa precipitante, resolver los factores precipitantes. El tratamiento no farmacológico es eficaz mientras se resuelve la causa. Las medidas no farmacológicas incluyen reorientación con uso de relojes, calendarios, uso de auxiliares visuales, auditivos, un entorno tranquilo y calmado ayuda para alteración en el ciclo vigilia – sueño.^{42, 48}

Se debe administrar tiamina como tratamiento para casos raros de encefalopatía de Wernicke. El tratamiento médico para delirium frecuentemente se requiere para minimizar estrés del paciente y de la familia. El tratamiento farmacológico ideal debe de evitar medicación psicoactiva sin embargo en algunos casos los medicamentos antipsicóticos son necesarios para el manejo de agitación severa o comportamiento que puede ser potencialmente dañino.^{42, 48}

El uso de fármacos incluye antipsicóticos típicos con dosis bajas de haloperidol 0.5-1.0 mg intravenosos cada 12 horas con incremento gradual en caso necesario con administración cada 2 a 4 horas con mitad de la dosis en adulto mayor, se prefiere el haloperidol por presentar menor efectos adversos, tener cuidado con efectos adversos, se debe de evitar la administración a pacientes con QT corregido mayor a 450 ms, por riesgo de taquicardia ventricular o torsua de pointes.^{42, 49}

El uso de antipsicóticos atípicos incluyen efectos adversos como extrapiramidalismo, síndrome neuroléptico maligno, síndrome metabólico e incremento de la mortalidad en pacientes con antecedente de demencia.⁴²

Muy pocos estudios recomiendan el uso de benzodiazepinas para el manejo de delirium, la literatura no recomienda el uso de benzodiazepinas como monoterapia. El uso con dexmedetomidina se prefiere por su efecto analgésico y sedante con mejores resultados y menores efectos adversos que el midazolam.⁴²

Pronostico

La duración del episodio de delirium es difícil de predecir. La eliminación de los factores precipitantes mejora el sensorio. Se ha observado que persiste el delirium más tiempo en pacientes con antecedente de demencia.- Los pacientes con delirium hipoactivo o mixto tienen peor pronóstico, los pacientes con delirium hiperactivo responden mejor al tratamiento farmacológico.^{42, 50}

El adulto mayor es un factor de mal pronóstico para la recuperación. En unidad de terapia intensiva el delirium se ha asociado con mayor número de estancia en unidad y estancia hospitalaria. Hasta el 27% de los pacientes pueden presentar un delirium terminal.^{42, 50}

RESULTADOS

Se realizó una búsqueda en el servicio de urgencias del Hospital Español de México en un periodo de 5 años desde Enero del 2010 hasta Octubre del 2014, se buscó de un total 9444 pacientes mayores de 65 años ingresaron por este servicio, de los cuales 1367 (14.47%) pacientes ingresaron con algún diagnóstico neurológico.

Se analizaron 118 pacientes mayores de 65 años los cuales ingresaron con el diagnóstico de encefalopatía metabólica o sus sinónimos: Síndrome orgánico cerebral agudo, Estado confusional agudo, Encefalopatía hepática, Delirio, Delirium, Déficit en el estado de alerta.

Se realiza un estudio analítico, retrospectivo, multivariable de encefalopatía metabólica en asociación con los factores predisponentes y precipitantes así como su relación con estudios de neuroimagen realizados en un periodo de 5 años en el Hospital Español de México.

De los 118 pacientes estudiados la edad promedio fue 80.5 años con un rango de 65 - 97 años, las comorbilidades (tabla 1) mayormente observadas fueron Hipertensión Arterial Sistémica en 67 (56%) pacientes, Diabetes Mellitus 2 en 31 (26%) pacientes, Enfermedad vascular cerebral en 22 (18%) pacientes, Insuficiencia cardiaca en 21 (17%) pacientes, Hipotiroidismo 20 (16%) pacientes, Depresión 17 (14%) pacientes, Demencia 12 (10%) pacientes, tanto variedad Alzheimer, vascular, senil y mixta, Cáncer 12 (10%) pacientes observando cáncer de próstata, colon, pulmón, cervicouterino, mama, linfoma, Dislipidemia 11(9.3%) pacientes, Infarto agudo del miocardio 10 (8.3%) pacientes, Fibrilación auricular 10 (8.3%) pacientes, Enfermedad de Parkinson y parkinsonismo 9 (7.6%) pacientes, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 8 (6.7%) pacientes, Trastorno bipolar 8 (6.7%) pacientes.

Otras que se observaron en menor medida fueron cirrosis hepática en 3 (2.5%) pacientes, hidrocefalia normotensa en 3 (2.5%) pacientes, trombosis venosa profunda en 3 (2.5%), Sincope vasovagal en 3 (2.5%) pacientes, enfermedades reumatológicas como lupus eritematoso sistémico en 2 pacientes, artritis reumatoide 2 pacientes, síndrome de Sjogren en 2 pacientes, gota en 1 paciente, se observó el antecedente de un paciente con insuficiencia renal crónica, trasplante renal, fibrosis pulmonar, hematoma subdural.

Comorbilidades	Numero Pacientes (%)
Hipertensión arterial	67 (56)
Diabetes mellitus 2	31 (26)
Enfermedad vascular cerebral	22 (18)
Insuficiencia cardiaca	21 (17)
Hipotiroidismo	20 (16)
Depresión	17 (14)
Demencia	12 (10)
Cancer	12 (10)
Dislipidemia	11 (9.3)
Fibrilación auricular	10 (8.3)
Infarto miocardio	10 (8.3)
Parkinson	9 (7.6)

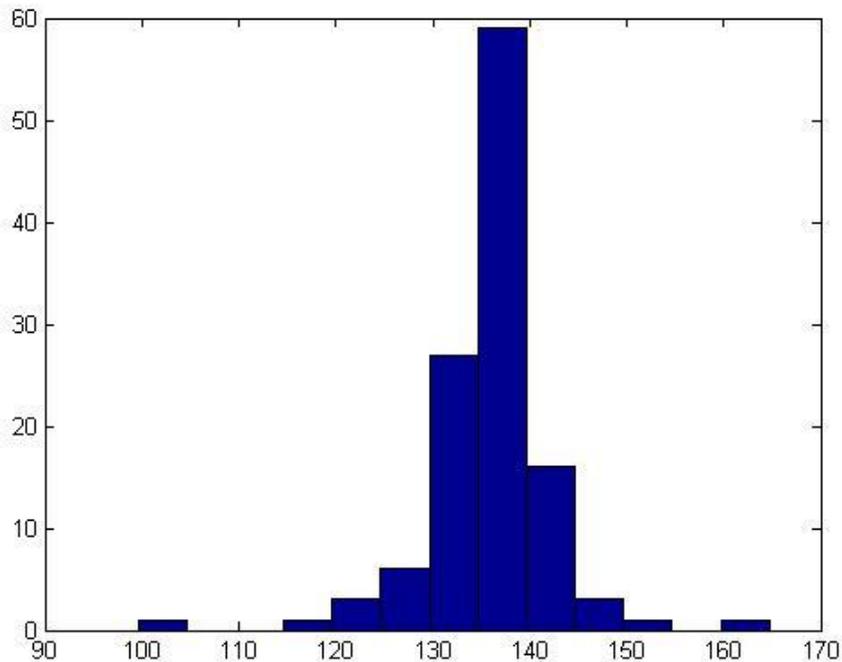
Tabla 1: Comorbilidades mayormente observadas en pacientes con encefalopatía metabólica en el adulto mayor

La presentación clínica más frecuente fue: (tabla 2), Alteración en estado de alerta en 58 (49.1%) de pacientes con somnolencia en la mayoría de los casos, en 10 casos con estupor y uno con estado de coma, Desorientación en 55 (46.6%) de los pacientes, principalmente en tiempo, seguido de lugar y persona, Alteración de lenguaje en 33 (27.9%) pacientes con disatría, bradilalia, anomias y otros no especificados, Agitación en 12 (10.1%) pacientes, Alteraciones en movimiento en 8 (6.7%) pacientes como alteraciones de marcha, bradicinesia y no especificados, 2 pacientes presentaron crisis epiléptica, 2 pacientes con alteraciones conductuales y un paciente con cambio en el ciclo vigilia sueño.

Síntomas	Numero Pacientes (%)
Alteración estado de alerta	58 (49.1)
Desorientación	55 (46.6)
Alteración en el lenguaje	33 (27.9)
Agitación	12 (10.1)
Alteración en movimiento	8 (6.7)

Tabla 2: Presentaciones clínicas más frecuentes en encefalopatía metabólica en el adulto mayor

Se revisó el perfil metabólico de ingreso de todos los pacientes con encefalopatía metabólica arrojando los siguientes resultados en cuanto al sodio 75 (63.5%) pacientes presentaron valores normales sodio sérico entre 135 y 145 mEq, 39 (33.5%) presentaron hiponatremia con sodio menor a 135 mEq con valor mínimo de 99.6 mEq, 4 (3.3%) pacientes presentaron hipernatremia con valor máximo 164.7 mEq (Grafica 7).



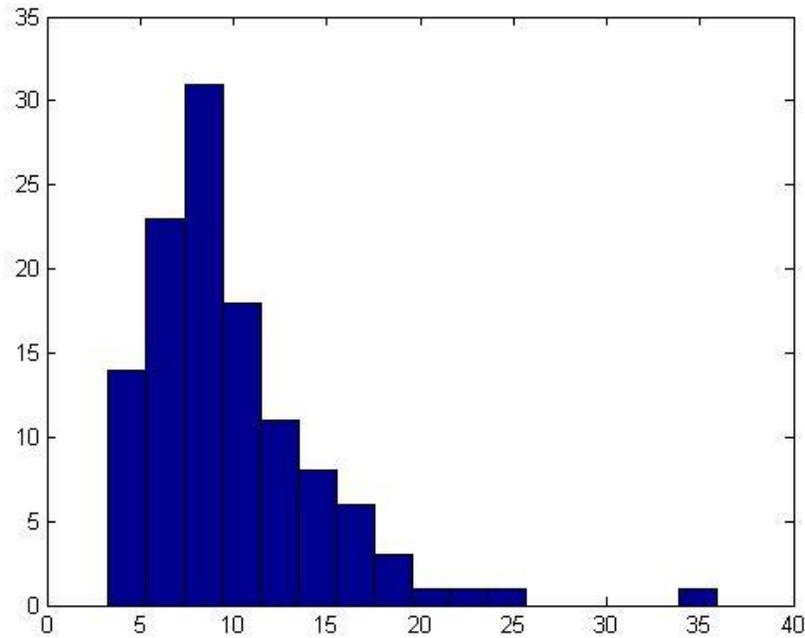
Grafica 7 Histograma de distribución de sodio

El resto de electrolitos con la siguiente distribución, el potasio con 19 (16.1%) pacientes con hipokalemia con potasio sérico menor de 3.5 mEq, 94 (79.6%) con potasio sérico normal con valor entre 3.5 - 5.5 mEq, 5 (4.2%) pacientes con hiperkalemia con rango de potasio sérico mayores a 5.5 mEq, rangos 1.89 – 6.98 mEq. Respecto al calcio sérico 18 pacientes no cuentan con medición ya que no se realizó el perfil metabólico completo, 13 (11%) pacientes con hipocalcemia con calcio sérico menor 8.5 gr, 86 (72.8%) pacientes con rangos de normalidad de 8.5 -10.5 grs, solo 4 (3.3%) pacientes con hipercalcemia con calcio sérico por encima de 10.5 grs, rangos 7.87 - 10.6 grs.

Bioquímicamente en la serie roja 100 (84.7%) pacientes mostraron normalidad en cifras de hemoglobina entre 12 - 19 gr/dl, solamente 16 (13.5%) pacientes presentaron anemia de los cuales 5 fue anemia severa con hemoglobina por debajo de 10 g/dl, 11 con anemia leve presentando hemoglobina entre 10 - 12 g/dl, solamente 2 (1.6%) pacientes mostraron poliglobulia con cifras de hemoglobina mayores a 19 g/dl.

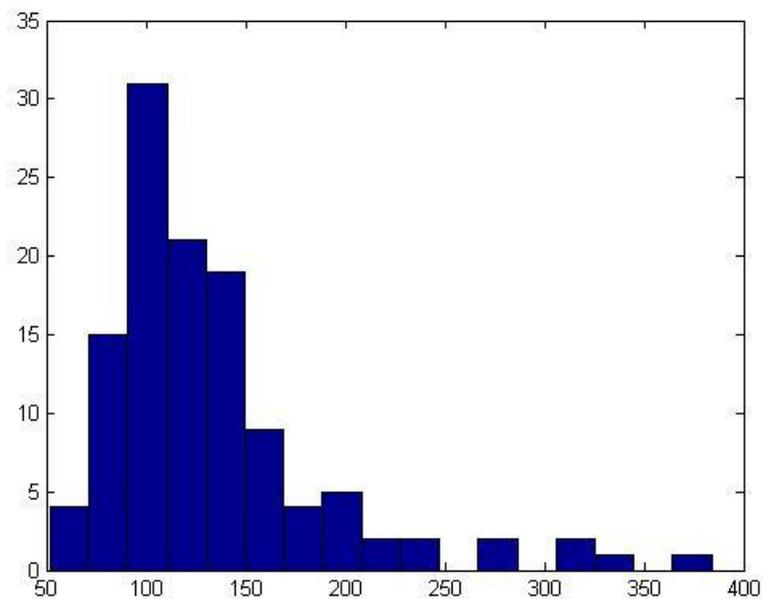
En la serie blanca (Grafica 8) 5 (4.2%) pacientes con leucopenia mostraron un rango mínimo de 3.3, 26 (22%) pacientes presentaron leucocitosis con rango máximo de 35.9, 87 (77.2%) pacientes en los cuales la serie blanca fue normal con cifras entre 4.5 - 10.0.

En las plaquetas solamente 9 pacientes presentaron trombocitopenia con valor mínimo de 39.000 plaquetas el resto con rangos de normalidad.



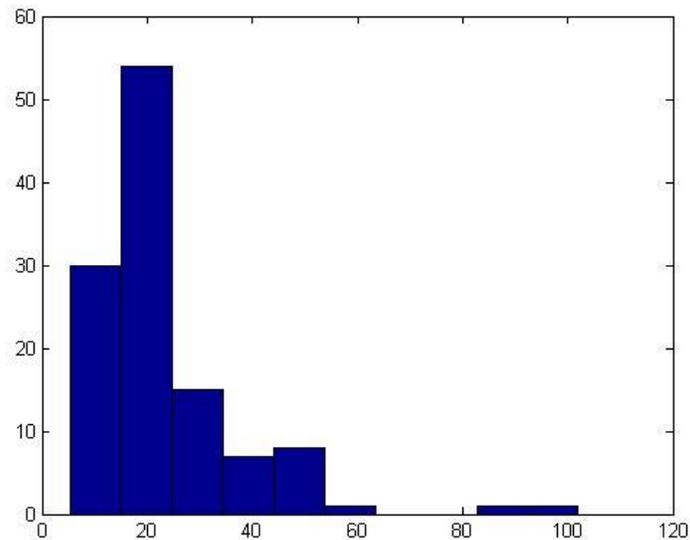
Gráfica 8: Histograma de distribución de leucocitos totales.

El comportamiento de la glucosa (Gráfica 9) fue el siguiente 102 (86.4%) pacientes presentaron rangos de glucosa entre 70 - 200 mg/dl, 4 (3.3%) pacientes tuvieron hipoglucemia con valores por debajo de 70 mg/dl, 12 (10.1%) pacientes con hiperglucemia sus valores estuvieron por encima de 200 mg/dl.



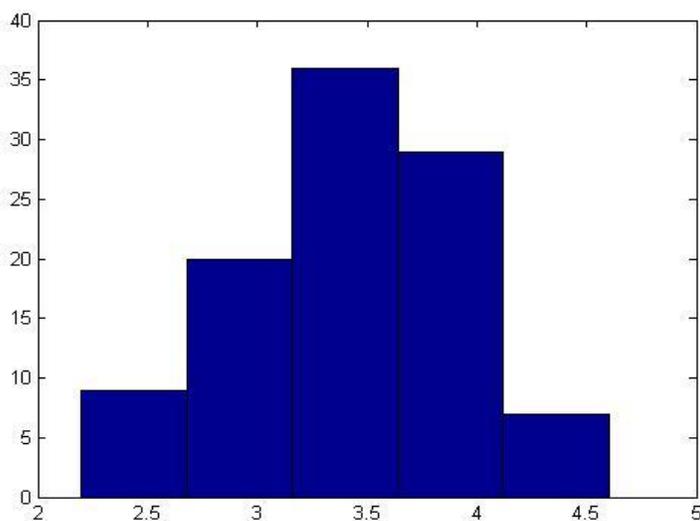
Gráfica 9: Histograma de distribución de glucosa.

En cuanto a la distribución de los azoados, la creatinina 26 (22.1%) pacientes con elevación, por encima de 1.2 gr/dl, el paciente con valor máximo fue de 3.41 gr/dl, 98 pacientes presentaron rangos por debajo de 1.2 gr/dl. El nitrógeno de urea (grafica 10) con una elevación significativa por encima de 20 gr/dl en 54 (46%) pacientes con valor máximo de 102 gr/dl, el resto con rangos normales.



Grafica 10: Histograma de distribución de nitrógeno de urea.

El estado nutricional reflejado por la albumina sérica presentó la siguiente distribución (grafica 11), 21 (17.7%) pacientes con cifras de albumina sérica por debajo de 3.0 gr, mientras que 97 (82.3%) pacientes presentaron un adecuado estado de nutrición.



Grafica 11: Histograma de distribución albumina

Otros valores que se midieron fueron: pruebas de función tiroidea y examen general de orina.

Solo a 44 de ellos se les realizó pruebas tiroideas de los cuales 8 (18%) pacientes con hormona estimulante de tiroides por encima de 5.0. En cuanto al examen general de orina se le realizó al 100% de los pacientes con resultado positivo para infección de vías urinarias con leucocituria mayor 10/campo, presencia de nitritos o confirmación por urocultivo con 61 (51.6%) pacientes con resultado positivo, el resto negativo para infección.

Radiografía simple de tórax se tomaron en 93 (78.8%) pacientes, en los cuales en 23 pacientes se encontraron datos significativos para atribuir a encefalopatía metabólica como congestión pulmonar, datos en relación a síndrome de consolidación pulmonar, derrame pleural. Solo a 4 pacientes se les realizó radiografía de abdomen, un paciente significativo con impactación fecal.

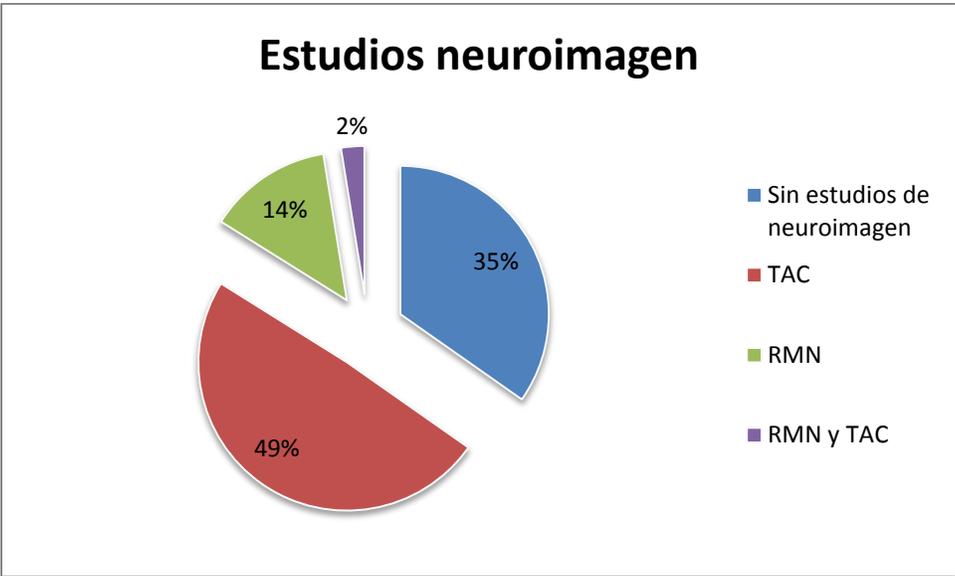
En cuanto a los fármacos (Tabla 3), los que más se asociaron a encefalopatía metabólica por orden de frecuencia fueron, antidepresivos con uso en 35 pacientes, benzodiacepinas con uso de 29 pacientes, antipsicóticos 23 pacientes, anticomiciales 19 pacientes, antineuríticos 13 pacientes y otros grupos como analgésicos en especial las opiáceos como el tramadol en 7 pacientes, 2 pacientes con uso de quinolonas y un paciente con uso de metoclopramida.

Los estudios de neuroimagen (gráfica 12) que se practicaron, en el 49% de los casos se realizó tomografía de cráneo simple, el 35% no se hizo ningún estudio de neuroimagen, 14% se realizó resonancia magnética nuclear de cráneo, 2% se realizó estudio con tomografía y resonancia.

Los hallazgos más frecuentes encontrados fueron cambios propios de la edad sin evidenciar lesiones vasculares u ocupación cerebral. Los siguientes resultados son los más recurrentes: aumento de la talla de las cisternas de la base, aumento sistema ventricular supratentorial y en algunos casos leucoaraisis e infartos vasculares.

Farmacos por grupo	Farmacos	Numero pacientes
Benzodiazepinas		29
	Alprazolam	7
	Bromacepam	3
	Clonazepam	9
	Lorazepam	8
	Diazepam	2
Antidepresivos		35
Triciclicos	Amitriptilina	2
	Imipramina	1
Inhibidores recaptura de serotonina	Paroxetina	3
	Citalopram	7
	Escitalopram	6
	Fluoxetina	4
	Sertralina	1
Duales	Duloxetina	3
	Venlafaxina	3
	Desvenlafaxina	1
Otros	Mirtazapina	4
Antineuríticos		13
	Gabapentina	7
	Pregabalina	6
Anticomiciales		19
	Carbamazepina	3
	Oxcarbamazepina	1
	Valproato	9
	Fenitoina	4
	Levetiracetam	2
Antipsicóticos		23
	Risperidona	4
	Quetiapina	7
	Haloperidol	3
	Olanzapina	8
	Levopromazina	1
Otros		9
Analgesicos	Tramadol	7
Procineticos	Metoclopramida	1
Antibioticos	Quinolonas	2

Tabla 3: Fármacos asociados a encefalopatía metabólica.



Grafica 12: Distribución de estudios de neuroimagen realizados a pacientes con encefalopatía metabólica.

ANALISIS

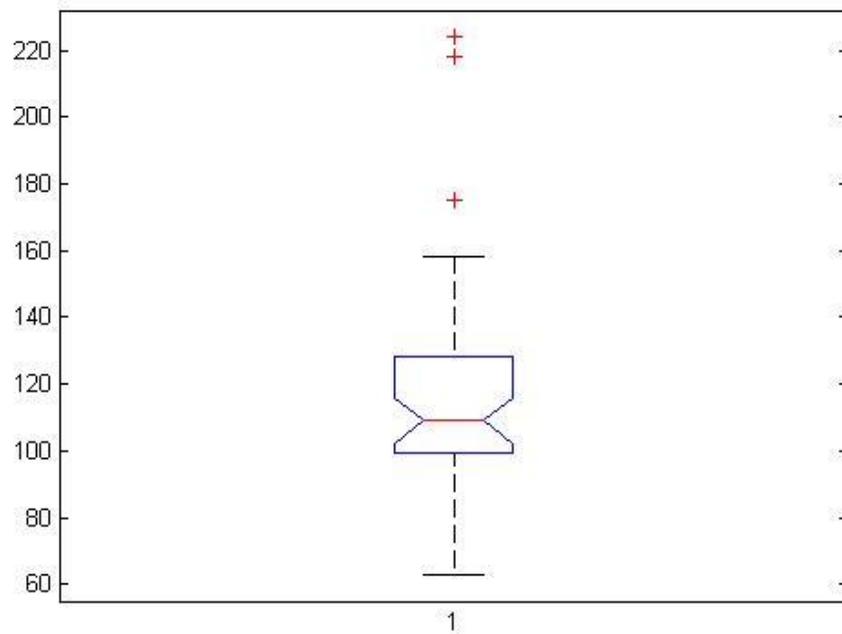
A los datos antes descritos se realizó análisis basado en la pruebas estadísticas inicialmente se practica la prueba de Kolmogorov – Smirnov la cual demuestra una distribución no normal.

Se realizaron pruebas de hipótesis sobre el perfil metabólico asociado a encefalopatía metabólica, su presentación clínica, comorbilidades y factores precipitantes más importantes realizando la prueba de U de Mann - Whitney con error significativo con p menor a 0.05.

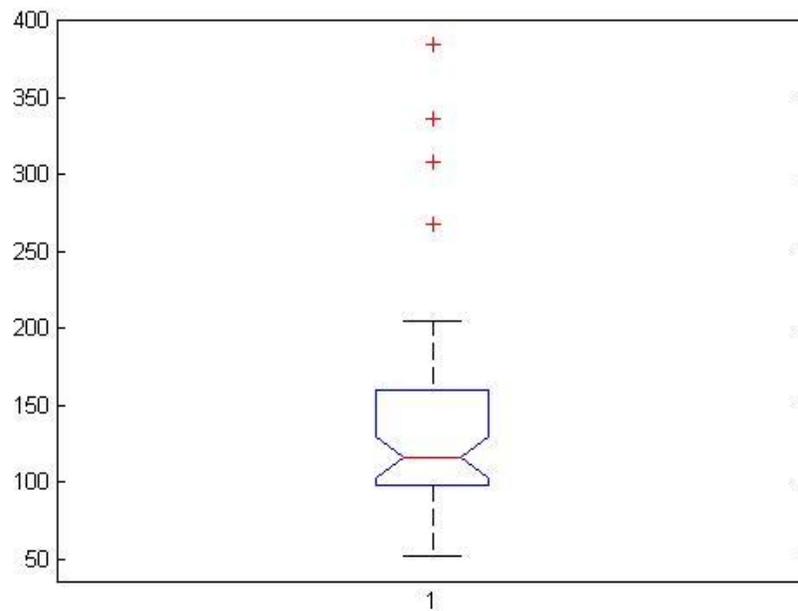
Se hizo el análisis estadístico para comparar a los pacientes cuya presentación clínica fue desorientación en contra a los pacientes cuya presentación fue alteración en estado de alerta, alteración de lenguaje, agitación y alteraciones del movimiento comparando el perfil metabólico.

Los pacientes que presentaron clínica de desorientación presentaron el siguiente perfil metabólico el sodio con media de 136 mEq con desviación estándar de 3.3, potasio media de 4.15 mEq desviación estándar de 0.81 gr, calcio con media de 9.05 desviación estándar de 0.5, Hemoglobina media de 14.2 gr/dl con desviación estándar 1.7, Leucocitos totales con media de 9.1 células con desviación estándar de 3.4, glucosa de 116 mg/dl con desviación estándar 32.4, creatinina media de 1.03 con desviación estándar 0.5, nitrógeno de urea con media de 22.01 con desviación estándar de 12.04, bilirrubina total 0.8 con desviación estándar 0.3, plaquetas 219 con desviación estándar 72, albumina 3.49 gr con desviación estándar de 0.5, resultando estadísticamente significativas en contra de los pacientes sin desorientación el calcio con una p 0.005, glucosa con p 0.001 (grafica 13, 14), creatinina con p 0.001, albumina con p 0.002, el resto de los valores de p no mostraron significancia con valores por encima de 0.005.

Los pacientes que presentaron clínica que no fue desorientación presentaron el siguiente perfil metabólico el sodio con media de 136.1 mEq con desviación estándar de 8.8, potasio media de 4.04 mEq desviación estándar de 0.6 gr, calcio con media de 9.08 desviación estándar de 0.6, Hemoglobina media de 13.6 gr/dl con desviación estándar 2.1, Leucocitos totales con media de 10.75 células con desviación estándar de 5.7, glucosa de 143 mg/dl con desviación estándar 71.28, creatinina media de 1.06 con desviación estándar 0.58, nitrógeno de urea con media de 24.2 con desviación estándar de 18.01, bilirrubina total 1.4 con desviación estándar 0.8, plaquetas 225 con desviación estándar 106, albumina 3.40 gr con desviación estándar de 0.4.

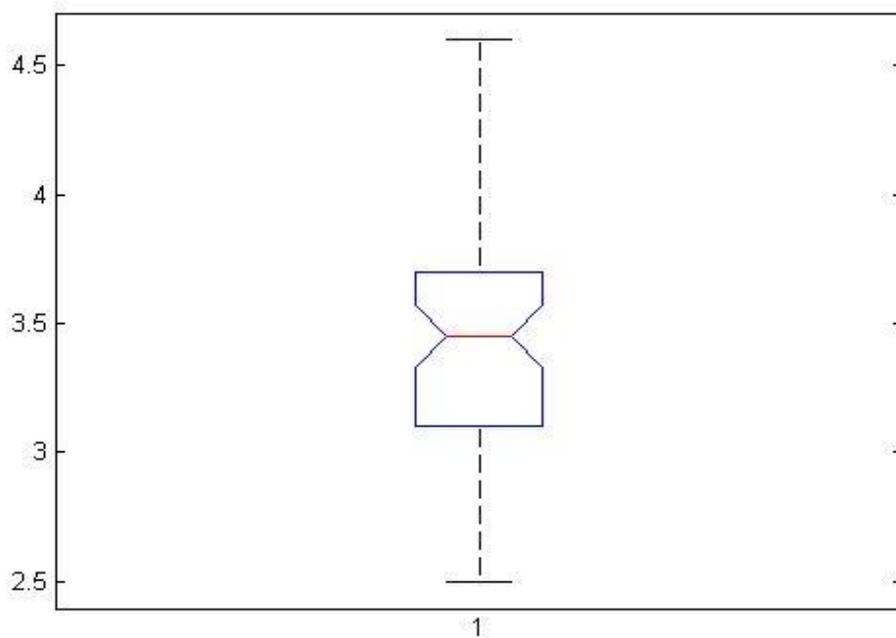


Grafica 13: ANOVA de pacientes con desorientación y la distribución glucosa

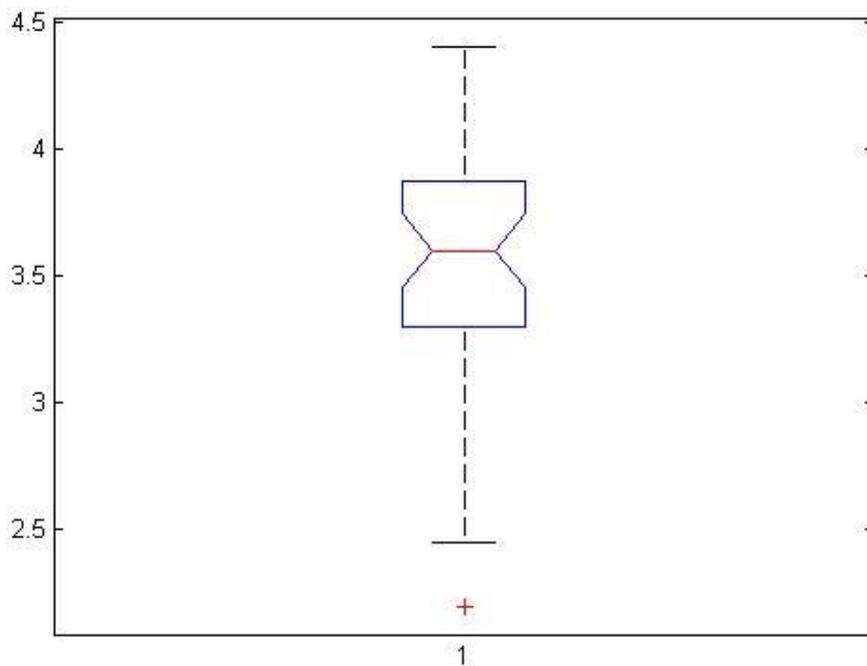


Grafica 14: ANOVA pacientes sin desorientación y la distribución de glucosa

Se realizó comparación analítica en los pacientes que presentaron como antecedente hipertensión arterial sistémica sobre los que no presentaron el antecedente, comparando los dos perfiles metabólicos obteniendo los siguientes resultados: pacientes con antecedente de hipertensión arterial sistémica, sodio con media de 135.5 mEq, desviación estándar 6.98, potasio con media de 4.05 mEq con desviación estándar 0.75, calcio con media de 9.05 con desviación estándar de 0.6, leucocitos totales con media 13.78 células con desviación estándar de 1.95, hemoglobina con media de 10.5 gr/dl con desviación estándar de 5.49, glucosa con media de 126.4 con desviación estándar 55.3, creatinina con media de 1.03 con desviación estándar de 0.5, nitrógeno de urea con media 22.1 con desviación estándar de 14.71, bilirrubina total con media 0.9 con desviación estándar 0.47, plaquetas con una media de 232.1 con desviación estándar 97.3, albumina con media de 3.42 con desviación estándar de 0.49. Los valores que presentaron significancia estadística fueron el sodio con una p 0.025, el potasio con p 0.005, calcio con p 0.045, plaquetas con p 0.05, albumina con p 0.0 (grafica 15, 16).



Grafica15: ANOVA distribución de datos albumina en pacientes con Hipertensión arterial sistémica.

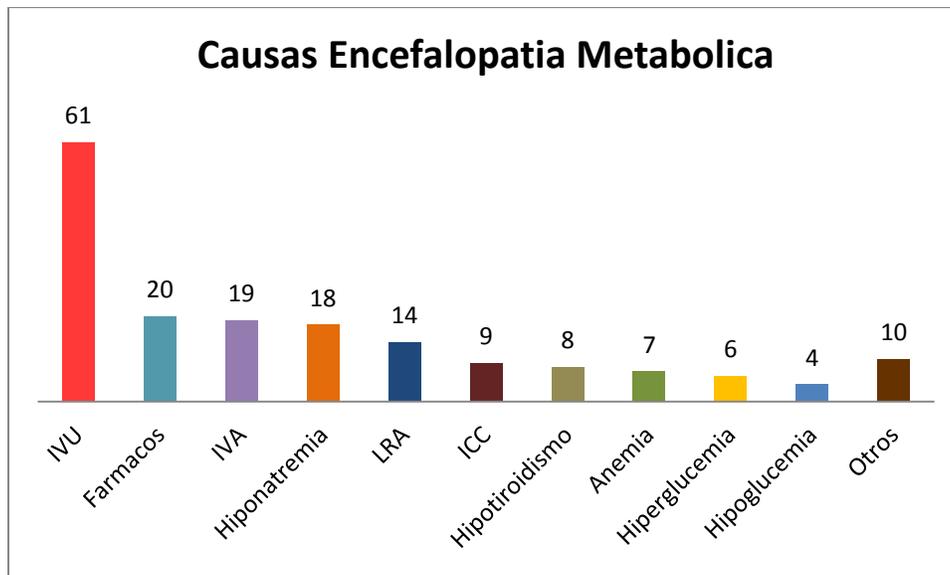


Grafica 16: ANOVA pacientes sin Hipertensión arterial sistémica sobre albumina

Se realiza pruebas estadísticas comparando el perfil metabólico de los pacientes con el factor desencadenante de encefalopatía metabólica más asociado el cual fue infección de vías urinarias con los siguientes resultados: sodio con media de 136.6 mEq con desviación estándar 8.14, potasio con media de 3.94 mEq con desviación estándar de 0.62, calcio con media de 8.95 gr con desviación estándar de 0.59, leucocitos totales con media de 13.95 células con desviación estándar 1.93, hemoglobina con media de 10.8 con desviación estándar de 5.8, glucosa con media de 129.8 gr/dl con desviación estándar 46.59, creatinina con media de 1.00 con desviación estándar 0.48, nitrógeno de urea con media de 22.22 con desviación estándar de 10.04, bilirrubina total con media de 0.82 con desviación estándar de 0.38, plaquetas con media de 232 con desviación estándar 90.6, albumina con media de 3.3 con desviación estándar de 0.36. Los datos estadísticamente significativos fueron el calcio p 0.05, albumina con p 0.01, leucocitos totales con p 0.02, creatinina con p 0.05.

Los factores predisponentes y precipitantes mayormente asociados (grafica 17) a encefalopatía metabólica por orden de aparición fueron en 61 pacientes infección de vías urinarias, 20 pacientes con fármacos que intervienen en sistema nervioso central, 19 pacientes bronquitis aguda infecciosa o neumonía, 18 pacientes con hiponatremia, 14 pacientes con lesión renal aguda, 9 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, 8 pacientes con hipotiroidismo, 7 pacientes con anemia, 6

con hiperglucemia significativa, 4 pacientes con hipoglucemia, 4 pacientes con cáncer activo, 3 pacientes con gastroenteritis infecciosa, 3 pacientes con hipoxemia por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 2 pacientes con cirrosis hepática descompensada, un paciente con influenza A H3N2 y un paciente por impactación fecal.



Grafica 17: Causas más frecuentes de encefalopatía metabólica por orden de frecuencia.

CONCLUSIONES

Según el estudio descriptivo realizado se pudo establecer un estudio analítico sobre una de las causas en neurología más importantes de ingreso en el adulto mayor siendo encefalopatía metabólica.

La encefalopatía metabólica es una enfermedad que se presenta con frecuencia en el adulto mayor, principalmente en pacientes en edad con promedio de 80 años, se asocia más frecuentemente en pacientes con historial clínico de comorbilidades siendo la mayormente asociada hipertensión arterial sistémica, seguido por diabetes mellitus 2, enfermedad vascular cerebral, insuficiencia cardiaca, hipotiroidismo, depresión, demencia, cáncer entre otras.

Los fármacos son frecuentemente asociados a la enfermedad, siendo implicación importante en algunos casos principalmente los fármacos con efectos en sistema nervioso central.

La enfermedad sufre una presentación clínica variable siendo en este grupo la que más se presenta es como alteración en el estado de alerta con otras alteraciones neurológicas como desorientación, alteración en el lenguaje, agitación y alteraciones en movimiento.

Es imprescindible tomar perfil metabólico completo incluyendo biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y otros paraclínicos en especial examen general de orina, radiografía de tórax abdomen, perfil tiroideo debido a los factores predisponentes y precipitantes mayormente asociados.

La utilidad de estudios de neuroimagen en los pacientes que presentaron encefalopatía metabólica es descartar enfermedad vascular u otras causas, sin embargo más allá de eso no muestra hallazgos significativos los estudios de tomografía computada y de resonancia magnética.

Según el análisis realizado los pacientes con desorientación presentan clara alteración con glucosa con distribución con tendencia a los extremos, también se relacionó con menores valores de albumina y mayores de creatinina asociando este síntoma con función renal, nutrición y valores de glucosa.

Los pacientes que presentaron como antecedente hipertensión arterial sistémica tuvo una asociación con alteración en el sodio, con calcio, plaquetas y albumina.

De los factores precipitantes el mayormente asociado en más de la mitad de los pacientes estudiados fue infección de vías urinarias, el perfil metabólico en estos pacientes destaca la elevación de creatinina y leucocitos totales.

La encefalopatía metabólica es una enfermedad compleja de presentación variada, frecuente en el adulto mayor multifactorial con los factores que se mas se asocian en el estudio son infección de vías urinarias, fármacos que afectan a sistema nervioso central, infecciones vías respiratorias bajas, hiponatremia, lesión renal aguda, insuficiencia cardiaca, hipotiroidismo, anemia, alteración en la glucosa entre otras.

Es importante tener en consideración el estudio realizado para realizar un adecuado abordaje del paciente geriátrico con estados confusionales agudos, poder realizar una detección oportuna de la o las causas desencadenantes y poder corregirlos para restablecer el estado previo y establecer el estado de salud.

REFERENCIAS

1. Metabolic encephalopathies; Klaus Kunze; J Neurol 2012; 1150-1159
2. Acute metabolic encephalopathy: An Introduction; J. V. Leonard Biochemistry, Endocrinology and Metabolism Unit, Institute of Child Health, London, UK; J. Inherit. Metab. Dis. 28 (2005) 403-406
3. Metabolic Syndrome as a risk factor for neurological disorders; Akhlaq A. Farooqui, Tahira Rarooqui, Francesco Panza et al, Cell. Mol. Life Sci. (2012) 69:741–762.
4. Prevalence and trends in obesity among US adults; Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin R (2010), 1999–2008. JAMA 303:235–241
5. Insulin resistance: the metabolic syndrome X; Reaven GM, Laws A (1999). Humana Press Totowa, NJ
6. Relationships Among the Metabolic Patterns That Correlate With Mnemonic, Visuospatial, and Mood Symptoms in Parkinson's Disease; Marc J. Mentis, M.D; Anthony R. McIntosh, Ph.D; Kenneth Perrine, Ph.D, et al. Am J Psychiatry 2002; 159:746–754)
7. Clinical Semiology and Neuroradiologic Correlates of Acute Hypernatremic Osmotic Challenge in Adults: A Literature Review; F.Y. Ismail, A. Szo'llics, M. Szo'llics, N. Nagelkerke, and M. Ljubisavljevic; AJNR Am J Neuroradiol 34:2225–32 Dec 2013.
8. The electroencephalography of encephalopathy in patients with endocrine and metabolic disorders Roland Faigle, MD, PhD, Raoul Sutter, MD; Peter W. Kaplan, MB, BS, FRCP; J Clin Neurophysiol. 2013 Octubre; 30(5).
9. Absence status associated with focal activity and polydipsia-induced hyponatremia; Azuma H, Akechi T, Furukawa TA. Neuropsychiatry Dis Treat. 2008; 4:495–8. PubMed: 18728738
10. Prognostic significance of EEG triphasic waves in patients with altered state of consciousness; Bahamon-Dussan JE, Celesia GG, Grigg-Damberger MM. J Clin Neurophysiol. 1989; 6:313–9. PubMed: 2794020
11. Acute intermittent porphyria with seizures. Anticonvulsant medication induced metabolic changes Birchfield RI, Cowger ML. Am J Dis Child. 1966; 112:561–5. PubMed: 5928821
12. Quantitative EEG during controlled hypoglycaemia in diabetic and non-diabetic children; Bjorgaas M, Sand T, Vik T, Jorde R. Diabet Med. 1998; 15:30–7. PubMed: 9472861
13. Hyperparathyroidism; Bogdonoff MD, Engel FL, White JE, Woods AH. Am J Med. 1956; 21:583–95. [PubMed: 13362289]

14. Characteristics of the normal electroencephalogram. Brazier MA, Finesinger JE, Schwab RS. The effect of varying blood sugar levels on the occipital cortical potentials in adults during quiet breathing. *J Clin Invest.* 1944; 23:313–7. PubMed: 16695107
15. Clinical neurophysiological assessment of sepsis associated Brain dysfunction: a systematic review; Koji Hosokawa, Nicolas Gaspard Fuhong Su, Mauro Oddo, Jean-Louis Vincent and Fabio Silvio Taccone; Hosokawa et al. *Critical Care* 2014, 18:674.
16. Sepsis Associated Encephalopathy; Neera Chaudhry and Ashish Kumar Duggal; Hindawi Publishing Corporation *Advances in Medicine*, Volume 2014.
17. Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance; E. Rezende, J. M. Silva Jr., A. M. Isola, E. V. Campos, C. P. Amendola, and S. L. Almeida, *Clinics*, vol. 63, no. 4, pp. 457–464, 2008.
18. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study; J.-L. Vincent, Y. Sakr, C. L. Sprung et al., *Critical Care Medicine*, vol. 34, no. 2, pp. 344–353, 2006.
19. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis, E. Lacobone, J. Bailly-Salin, A. Polito, D. Friedman, R. D. Stevens, and T. Sharshar, *Critical Care Medicine*, vol. 37, no. 10, pp. S331–S336, 2009.
20. The encephalopathy associated with septic illness; G. B. Young, C. F. Bolton, T. W. Austin, Y. M. Archibald, J. Gonder, and G. A. Wells, *Clinical and Investigative Medicine*, vol. 13, no. 6, pp. 297–304, 1990.
21. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome; C. L. Sprung, P. N. Peduzzi, C. H. Shatney et al., *Critical Care Medicine*, vol. 18, no. 8, pp. 801–806, 1990.
22. Gram-negative bacteremia. III; B. E. Kreger, D. E. Craven, P. C. Carling, and W. R. McCabe *The American Journal of Medicine*, vol. 68, no. 3, pp. 332–343, 1980.
23. Hepatic Encephalopathy; Diagnosis and Treatment; Melissa Salgado, Yonaira Cortes; *Compendium*; 2013.
24. Hepatic Encephalopathy—Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998; Peter Ferenci, Alan Lockwood, Kevin Mullen, Ralph Tarter, Karin Weissenborn, Andres T. Blei; *hepatology*, Vol. 35, No. 3, 2002
25. Noncirrhotic hyperammonaemic encephalopathy; Ido Laish1 and Ziv Ben Ari; *Liver International* (2011) 2011 John Wiley & Sons A
26. Inherited and acquired syndromes of hyperammonemia and encephalopathy in children; Treem WR. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 236–58.

27. Interorgan ammonia metabolism in liver failure: the basis of current and future therapies; Wright G, Noiret L, Olde Damink SWM, Jalan R. *Liver Int* 2011; 31: 163–75.
28. Interorgan ammonia trafficking in liver disease; Olde Damink SWM, Jalan R, Dejong CHC. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 169–81.
29. Roles of neuroactive amino acids in ammonia neurotoxicity; Albrecht J. *J Neurosci Res* 1998; 51: 133–8.
30. Neurotoxicity of ammonia and glutamate: molecular mechanisms and prevention; Felipo V, Hermenegildo C, Montoliu C, Llansota M, Minana MD. *Neurotoxicology* 1998; 19: 675–81.
31. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections; Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. *Acta Neurol Scand* 2007; 115 (Suppl. 186): 45–56.
32. Toxic and Acquired Metabolic Encephalopathies: MRI Appearance; Pranshu Sharma, Muneer Eesa James N. Scott. *AJR*; 193, September 2009
33. Toxic encephalopathy; Valk J, van der Knaap MS. *Am J Neuroradiol* 1992; 13:747–760
34. Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998; Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. *Hepatology* 2002; 35:716–721
35. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema?; Haussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, vom Dahl S. *J Hepatol* 2000; 32:1035–1038
36. Current and future applications of magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in hepatic encephalopathy; Grover VPB, Dresner MA, Forton DM, et al. *World J Gastroenterol* 2006; 12:2969–2978
37. Specific changes in human brain after hypoglycemic injury; Fujioka M, Okuchi K, Hiramatsu K, Sasaki T, Sakaguchi S, Ishii Y. *Stroke* 1997; 28:584–587
38. Diffusion weighted MR imaging in early diagnosis and prognosis of hypoglycemia Lo L, Tan CHA, Umapathi T, Lim C. *Am J Neuroradiol* 2006; 27:1222–1224
39. Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence; Juan Cordova; Rita Garcia Martinez; Macarena Simon Talero; *Metab Brain Dis*; 2010; 25:73-80
40. Delirium in Hospitalized Elderly; Joseph Francis; Wishada N. Kapoor; *Geriatric Medicine*. University Pittsburgh; 1990; pag 65-72
41. Prevalence and detection of delirium in elderly emergency department Patients; Michel Élie, François Rousseau, Martin Cole, François Primeau,

- Jane McCusker, François Bellavance; CMAJ • OCT. 17, 2000; 163 (8) 977; 2000 Canadian Medical Association.
42. Delirium: A review; Teneille Emma Gofton; Can. J. Neurol. Sci. 2011; 38: 673-680
 43. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study; Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, Palmer RM, Pompei P. J Gen Intern Med. 1998;13(4):234-2.
 44. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study; McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Belzile E, Primeau F. CMAJ. 2001;165(5): 575-83.
 45. Delirium. Pragmatic guidance for managing a common, confounding, and sometimes lethal condition; Samuels SC, Evers MM. Geriatrics. 2002;57(6):33-8.
 46. Impact of delirium and recall on the level of distress in patients with advanced cancer and their family caregivers; Bruera E, Bush SH, Willey J, et al. Cancer. 2009;115 (9):2004-12.
 47. Family perceived distress from delirium-related symptoms of terminally ill cancer patients. Morita T, Hirai K, Sakaguchi Y, Tsuneto S, Shima Y; Psychosomatics. 2004;45(2):107-13.
 48. The delirium experience: delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses; Breitbart W, Gibson C, Tremblay A. Psychosomatics. 2002;43(3):183-94.
 49. Validation of a cognitive test for delirium in medical ICU patients; Hart RP, Levenson JL, Sessler CN, Best AM, Schwartz SM, Rutherford LE. Psychosomatics. 1996;37(6):533-46.
 50. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium; Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Ann Intern Med. 1990; 113(12):941-8.
 51. Neurologic Clinics, Jack E. Riggs, 1998, Saunders, Vol 16, Num 3, 569-580
 52. Encefalopatía urémica y complicaciones urémicas de la hemodíálisis; Silvina Griva; Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina; revista de nefrología, diálisis y trasplante; 2005
 53. Encefalopatía urémica; Dra. Cusicanqui G. María Isabel; Dr. Fernandez C; Juan Carlos; Revista de Actualización Clínica Volumen 11; 2010
 54. Benzodiazepine and opioid use and the duration of ICU delirium in an older population; Margaret A; Pisani, M.D. Terrence E. Murphy, Ph.D, Katy L.B, Araujo, MPH, Patricia Slattum, Pharm.D, Ph.D, Peter H. Van Ness, Ph.D, MPH, and Sharon K. Inouye, M.D, MPH; Crit Care Med. 2009 January ; 37(1): 177–183.
 55. An approach to drug induced delirium in the elderly; K Alagiakrishnan, C A Wiens; Postgrad Med J 2004; 80:388–393.

56. Cognitive impairment in heart failure: A systematic review of the literature; Raymond L.C. Vogels a, Philip Scheltens b, Jutta M. Schroeder-Tanka c, Henry C. Weinstein; *European Journal of Heart Failure* 9 (2007); 440–449
57. Cognitive Deficits in Chronic Heart Failure; Susan J. Pressler, DNS, Usha Subramanian, MD, MS; *Nurs Res.* 2010 ; 59(2): 127–139.
58. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease; Raffaele Abtoneli; Camilo Narra, Alessandro Giordano, et al; *J Neurol* 2003, 250:325-332.