

Supraversión de la mirada en intoxicación mortal por bupropión

LUIS CARTIER R., CRISTIAN ROMERO O., GERARDO PÉREZ P.

Sustained upgaze in a patient who ingested high doses of bupropion. Report of one case

Upgaze or sustained elevation of the eyes, is an alteration of ocular motility initially described in hypoxic coma. We report a 65-year-old woman admitted with hypotension and alteration of sensorium due to the ingestion of 9.5 g of Bupropion. She presented two seizures of short duration, without epileptic activity on the EEG. She had a persistent asynchronous myoclonus in extremities, tachycardia and prolonged Q-t. She suffered a cardiac arrest caused by asystole, which recovered quickly in five minutes. At that moment, upgaze appeared, associated with a persistent ocular opening, which persisted for days, but finally disappeared, without remission of coma. A magnetic resonance imaging done at the eighth day, showed hyperintensity of the oval center and corpus callosum which disappeared in a new imaging study done 30 days later, where images of hypoxia in the basal nuclei and cortex appeared. The patient died forty seven days after admission. Up-gaze is an ominous oculomotor alteration linked to an important but incomplete damage in the cerebral cortex, a condition that perverts some sequences of the ocular opening, reversing the Bell phenomenon and producing eyelid retraction.

(Rev Med Chile 2018; 146: 665-669)

Key words: Bupropion; Coma; Hypoxia; Leukoencephalopathies.

La supraversión de la mirada es una elevación anormal de los ojos al abrirlos, haciendo que automáticamente la mirada se dirija hacia arriba, alterando su natural postura central, condición que además se asocia a persistente apertura ocular y escaso pestañeo. La supraversión de la mirada es una alteración que se ha comunicado en relación a encefalopatías hipóxicas, generalmente producto de un paro cardiorrespiratorio o hipotensiones prolongadas y cuya neuropatología ha revelado daño neuronal de la corteza cerebral y cerebelosa con preservación del tronco cerebral^{1,2}.

Las intoxicaciones agudas con dosis altas de bupropión pueden llevar al coma. El bupropión es un antidepresivo que actúa inhibiendo la recaptación de dopamina, norepinefrina, serotonina y también antagoniza receptores nicotínicos de la acetilcolina. La dosis terapéutica fluctúa

entre 150 mg y 450 mg/día y la vida media del medicamento va de 10 a 20 h. Es degradado por enzimas hepáticas, que dejan metabolitos activos como hidroxibupropión, treo-hidroxibupropión y eritrohidrobupropión que pueden persistir más tiempo³.

Aún en dosis terapéuticas el bupropión puede producir síntomas adversos, como insomnio, déficit atencional, inquietud psicomotora, temblor y convulsiones, eventualmente alucinaciones, también taquicardia, hipertensión arterial y trastorno gastrointestinales⁴. La intoxicación por sobreingestión del bupropión acentúa los síntomas adversos, pudiendo desencadenar estatus epilépticos, llegar al coma y ser fatal⁵. Un tercio de los pacientes intoxicados con bupropión desarrollan crisis epilépticas, lo que puede aumentar a 100% de acuerdo con la dosis⁶. Son de importancia y de

Departamento de Ciencias Neurológicas Oriente, Facultad de Medicina Universidad de Chile. Servicio de Neurología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 30 de septiembre de 2017, aceptado el 25 de mayo de 2018.

Correspondencia a:
Dr. Luis Cartier Rovirosa
Fono: 66489936
lcartier@med.uchile.cl

ben ser previstos los efectos cardiotóxicos, donde destaca la taquicardia y el alargamiento de Q-t en el electrocardiograma, que podrían conducir a paro cardíaco⁷.

Presentamos una paciente que desarrolló una supraversión de la mirada en relación a una grave hipoxia por complicaciones cardiotóxicas producidas por sobredosis de bupropión.

Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 62 años en tratamiento por trastorno de personalidad y del ánimo, con el antecedente de dos intentos suicidas. En febrero de 2017 ingirió bupropión en dosis de 9,5 g, clorpromazina 1,5 g y dos copas de vino. Los familiares la encontraron alterada y la llevaron al Hospital del Salvador, donde ingresó comprometida de conciencia en Glasgow 10, presión arterial 90/60, taquicárdica 115 lpm, electrocardiograma con segmento Q-t alargado (550 ms) y ácido láctico elevado (32,6 mg/dl). Dentro de las primeras 24 h de su ingreso presentó dos breves episodios convulsivos, de 30 seg y de menos de un minuto. El electroencefalograma (EEG) mostró actividad delta-theta de bajo voltaje, sin signos de epilepsia. La tomografía de cerebro (TAC) sin contraste fue normal. La paciente tenía escasa reactividad y se mantuvo alterada de conciencia, con mioclonías generalizadas y movimientos involuntarios de las extremidades; tono muscular aumentado, reflejos osteotendíneos (ROT) policinéticos y reflejos plantares flexores. En la mañana del tercer día sufrió paro cardiorrespiratorio por asistolia, recibió reanimación inmediata, adrenalina, intubación, luego de 5 min logró actividad cardíaca espontánea.

Al día siguiente habían desaparecido las mioclonías, estaba inconsciente y mantenía una persistente apertura palpebral con escaso pestañeo y con una sobre-elevación anormal de los ojos, como mirando hacia atrás. Las pupilas estaban iguales y reactivas a la luz, con reflejos oculocefálicos conservados. Sus extremidades se mostraban hipotónicas y tenía los ROT exaltados con Babinski bilateral. Los estímulos nociceptivos desencadenaban respuestas extensoras de las cuatro extremidades y un simultáneo cierre palpebral con descenso de los globos oculares, que en la reapertura palpebral volvían a elevarse simulando un rebote ocular. El fenómeno se repetía con cualquier estímulo. La

RM de cerebro realizada al octavo día, mostró en la difusión imágenes hiperintensas de la sustancia blanca del centro oval y del cuerpo caloso y en secuencia FLAIR áreas menores hiperintensas en ganglios basales y corteza, compatibles con una encefalopatía hipóxico-isquémica (Figura 1).

La supraversión de la mirada se mantuvo al menos diez días, luego la mirada se hizo central, mientras la paciente seguía en coma y sin variaciones después de un mes. Las pupilas se mantenían iguales con respuesta a la luz y reflejos oculocefálicos conservados, los ROT estaban vivos con reflejos plantares extensores. Los estímulos nociceptivos seguían generando respuestas extensoras. El EEG estaba prácticamente plano. La RM de control mostró una definida atrofia cerebral, con hiperintensidades en los núcleos de la base y en distintas áreas de la corteza cerebral y cerebelosa. Había desaparecido la hiperintensidad de la sustancia blanca (Figura 2). La paciente falleció a los 47 días.

Comentario

La ingestión de más de 60 comprimidos de bupropión, condujeron a la alteración de conciencia, la aparición de crisis convulsivas, así como de un persistente aumento de la frecuencia cardíaca sobre 110 l/m y una hipotensión bajo 90 mm, confirmando lo que se ha descrito en estas intoxicaciones⁴. De modo que la mínima ingesta de alcohol y la baja dosis de clorpromazina ingerida no pueden explicar el cuadro. El perfil clínico de su ingreso parecía sugerir una crisis serotoninérgica, expresada por el estado confusional, la taquicardia, el aumento del tono muscular, la hiperreflexia y actividad mioclónica⁸. El cuadro se agravó después del breve paro cardíaco al acentuar la hipoxia de la hipotensión prolongada, al efecto del bupropión sobre el sistema nervioso central. En las intoxicaciones agudas por bupropión la hipoxia ha sido una complicación excepcional⁹.

La supraversión de la mirada que desarrolló esta paciente en el contexto de su coma neurológico, fue descrita en 1981 por Keane en pacientes con daño hipóxico del SNC. Keane estudió 13 pacientes que mostraban una anormal y persistente elevación de los ojos sobre la línea media durante el coma. Esta alteración de la mirada duró varios días, como en nuestra paciente. Además, describió

la aparición de nistagmos vertical hacia abajo en 6 de sus 13 casos¹. Este curioso trastorno de la mirada fue interpretado como una liberación de reflejos vestibulares expresados en concordancia con la hipoxia del flóculo y la indemnidad de la protuberancia².

Creemos que la supraversión de la mirada es una alteración mucho más compleja que la pérdida del control de los reflejos vestibulares, como consecuencia de una anoxia cerebelosa. La supraversión de la mirada parece en lo esencial una perturbación del fenómeno de Bell, donde

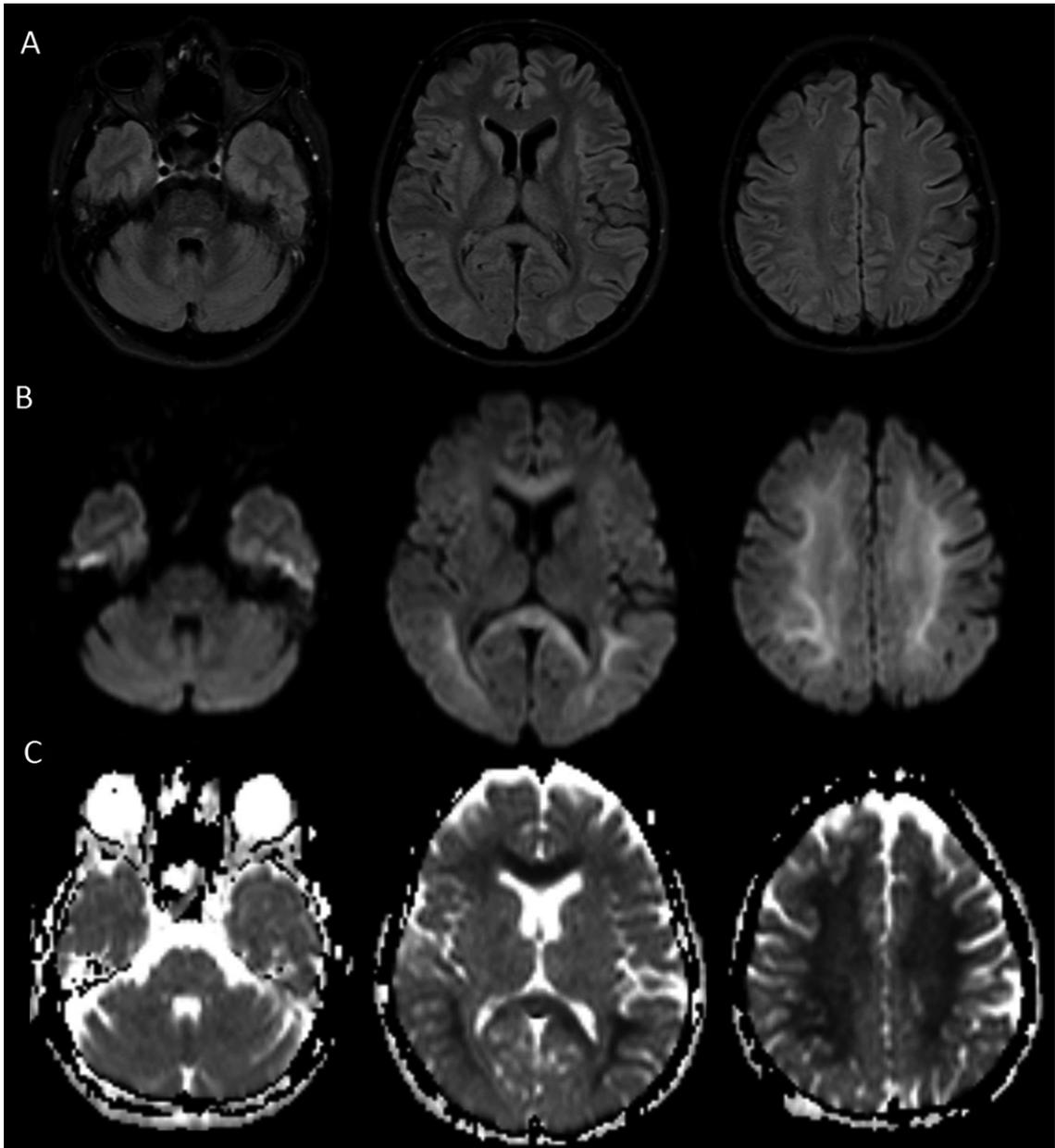


Figura 1. Resonancia magnética de cerebro al octavo día. **A)** secuencia FLAIR: Aumento de señal en la corteza cerebral y en los ganglios basales, menos significativa en la corteza cerebelosa. **B)** secuencia DWI: Importante hiperintensidad de la sustancia blanca en el cuerpo calloso y en el centro oval, con una apariencia leucoencefalopática. **C)** secuencia ADC: Hipointensidad de la sustancia blanca en las mismas estructuras.

lo normal es que los ojos se eleven al cerrarlos, en estos pacientes los ojos se elevan al abrir los párpados, además la elevación ocular se asocia a una persistente apertura palpebral, configurando un trastorno oculomotor cuya fisiopatogenia parece

depender de áreas prefrontales¹⁰. La persistente apertura palpebral es asimilable a la “retracción palpebral”, alteración observada en la enfermedad de Parkinson y en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, de definido origen cortical¹¹. Además, en

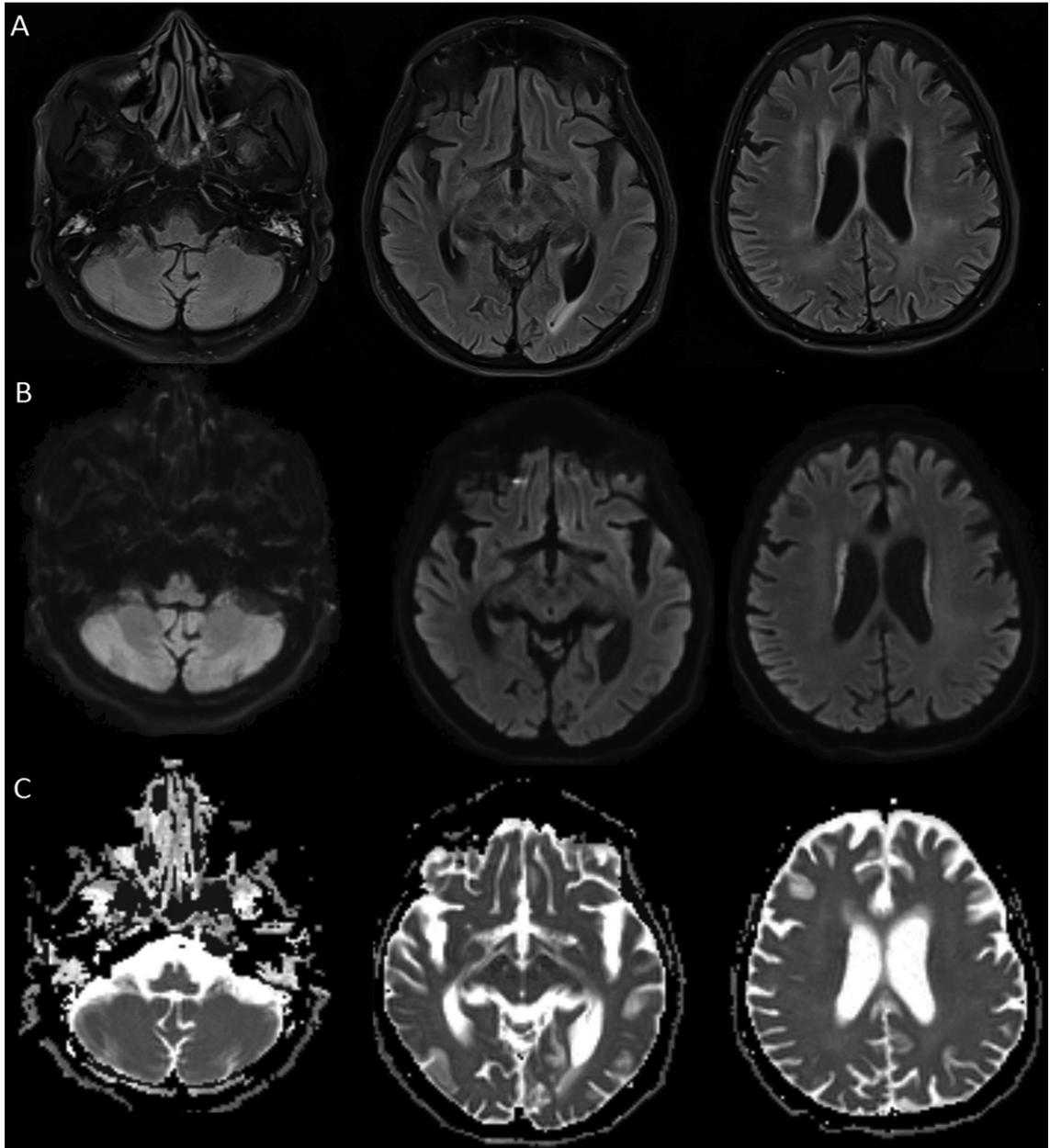


Figura 2. Resonancia magnética de cerebro treinta días después. **A)** secuencia FLAIR: Atrfia cerebral, con significativo aumento de la señal en los núcleos de la base, en distintas áreas de la corteza cerebral y cerebelosa, también periventricular. **B)** secuencia DWI: Desaparición del aumento de señal en la sustancia blanca, observándose un definido adelgazamiento del cuerpo calloso. **C)** secuencia ADC: La sustancia blanca se ve conservada.

esta paciente los estímulos nociceptivos desencadenaban crisis extensoras de las extremidades y un simultáneo cierre de los párpados con descenso de los globos oculares y un fenómeno de rebote con elevación ocular a la apertura palpebral.

La supraversión de la mirada traduce una grave disfunción cortical como expresión de un amplio aunque incompleto daño de la corteza cerebral. Sabemos que la corteza es asiento de variados y esenciales esquemas motores como la apertura y cierre voluntario de los ojos¹² y resulta difícil comprender esta compleja alteración como una liberación de reflejos vestibulares. Por otra parte, el carácter ominoso de la supraversión de la mirada y su especificidad, hace comparable este fenómeno a la clásica inversión del reflejo plantar que lo convierte en signo de Babinski.

También es de interés resaltar en esta paciente, la precoz injuria de la sustancia blanca expresada por la hiperintensidad simétrica del centro oval, del cuerpo caloso y de la cápsula interna (Figura 1) imágenes que parecían denunciar un compromiso primario de la sustancia blanca. Sin embargo, esas imágenes, sorprendentes por lo excepcionales, habían sido comunicadas en una serie de siete pacientes, entre quienes esta alteración había aparecido en la primera semana de sendos comas hipóxicos, cuyas causas primarias eran: sobredosis de medicamentos (3/7), paro cardíaco (2/7), taquicardia paroxística (1/7) e hipotensión (1/7)¹³. Este modo de alteración primaria de la sustancia blanca ha llamado la atención porque es inhabitual en la hipoxia y difiere de la clásica leucoencefalopatía hipóxica de Ginsberg, que es tardía y multifocal¹⁴. Por lo excepcional del fenómeno nos pareció que adquiriría relevancia la convergencia del antecedente tóxico suicida, que se observó en la mitad de los enfermos comunicados, incluyendo nuestra paciente. Esa pre-condición pudo contribuir a una precoz alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, que logró los cambios transitorios de la RM. De manera clásica, la falta de oxígeno afecta primordialmente las neuronas, condición que se traduce en imágenes que comprometen especialmente dichas estructuras, semejantes a la figura 2, última RM de la enferma¹⁵. No cabe duda que para desarrollar esa precoz hiperintensidad de la sustancia blanca en la RM se requeriría de factores adicionales, como la intoxicación con bupropión.

Referencias

1. Keane JR. Sustained Upgaze in Coma. *Ann Neurol* 1981; 9: 409-12.
2. Nakada T, Kwee IL, Lee H. Sustained up gaze in coma. *J Clin Neuro-ophthalmol* 1984; 4: 35-7.
3. Coles R, Kharasch ED. Stereoselective analysis of bupropion and hydroxybupropion in human plasma and urine by LC/MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 857: 67-75.
4. Balit CR, Lynch CN, Isbister GK. Bupropion poisoning: A case series. *Med J Aust* 2003; 178: 61-3.
5. Mercarolle M, Denooz R, Lachtre G, Charlier C. A fatal case of Bupropion (Zyban) overdose. *J Anal Toxicol* 2008; 32: 192-6.
6. Pesola GR, Avasarala J. Bupropion seizure proportion among new-onset generalized seizures and drug related seizures presenting to an emergency department. *J Emerg Med* 2002; 22: 235-9.
7. Druteika D, Zed PJ. Cardiotoxicity following bupropion overdose. *Ann Pharmacotherapy* 2002; 36: 1791-5.
8. Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: A practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust* 2007; 187 (6): 361-5.
9. Jepsen F, Matthews J, Andrews F. Sustained release bupropion overdose: an important cause of prolonged symptoms after an overdose. *Emerg Med J* 2003; 20 (6): 560-1.
10. Caplan LR. Ptosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 1-7.
11. Cartier L, Guzmán J, Pasquali R. Retracción palpebral de causa neurológica. Presentación de tres pacientes, interpretación patogénica. *Rev Med Chile* 2017; 145: 264-8.
12. Manconi M, Cesnik E, Casetta I, Govoni V, Ferini-Strambi L, Granieri E. Cerebral blepharoptosis: two new cases, literature review and proposal for diagnostic criteria. *Neurol Sci* 2006; 27: 161-5.
13. Chalela JA, Wolf RL, Maldjian JA, Kasner SE. MRI identification of early white matter injury in anoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology* 2001; 56: 481-5.
14. Zamora CA, Nauen D, Hyneczek R, Ilica AT, Izbudak I, Sair HL, et al. Delayed posthypoxic leukoencephalopathy: a case series and review of the literature. *Brain Behav* 2015; 5. Published online 015. doi: 10.1002/brb3.364.
15. Howard RS, Holmes PA, Siddiqui A, Treacher D, Tsiropoulos I, Koutroumanidis M. Hypoxic-ischaemic brain injury: imaging and neurophysiology abnormalities related to outcome. *Q J Med* 2012; 105: 551-61.