

# Síndrome confusional agudo asociado a apnea-hipopnea obstructiva del sueño y agravado por acidosis metabólica secundaria a acetazolamida oral

E. Miguel<sup>a</sup>, R. Güell<sup>a</sup>, A. Antón<sup>a</sup>, J.A. Montiel<sup>b</sup> y M. Mayos<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Neumología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona.

<sup>b</sup>Departamento de Medicina Interna. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona. España.

El síndrome confusional agudo o *delirium* es un trastorno transitorio del estado mental caracterizado por la alteración fluctuante del nivel de conciencia y atención. Presentamos el caso de un paciente con síndrome confusional agudo asociado a síndrome apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), agravado por una acidosis metabólica secundaria al tratamiento con acetazolamida.

Se trataba de un varón de 70 años de edad, sin antecedentes de enfermedad neurológica previa, remitido por un cuadro confusional agudo de inicio en la madrugada. Durante el ingreso se descartaron causas de origen infeccioso, tóxico, neurológico o secundarias a enfermedad metabólica o cardíaca. Los gases arteriales obtenidos en la madrugada durante uno de los episodios de síndrome confusional agudo mostraron una ligera hipoxia e hipercapnia con acidosis de tipo mixto. El paciente había presentado en los meses previos al ingreso síntomas indicativos de SAHOS (ronquido, pausas respiratorias durante el sueño y somnolencia diurna moderada). Se efectuó una polisomnografía diagnóstica que puso de manifiesto un SAHOS de carácter grave. El índice de apnea-hipopnea/h era de 38, la saturación de oxígeno media del 83% y el tiempo de saturación de oxígeno por debajo del 90%, del 44%. Se retiró la acetazolamida oral, que se consideró la causa del componente metabólico de la acidosis, y tras un nuevo estudio polisomnográfico de titulación se inició tratamiento con presión continua en la vía aérea a 9 cmH<sub>2</sub>O. El paciente siguió un curso clínico favorable.

El SAHOS, entidad con un tratamiento muy eficaz, ha de incluirse entre las enfermedades que pueden precipitar un síndrome confusional agudo.

**Palabras clave:** Síndrome confusional agudo. Delirium. Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño. Acidosis metabólica. Acetazolamida.

## Introducción

El síndrome confusional agudo o *delirium* es una alteración transitoria del estado mental caracterizada por diversas manifestaciones clínicas, fundamentalmente al-

## Acute Confusional Syndrome Associated With Obstructive Sleep Apnea Aggravated by Acidosis Secondary to Oral Acetazolamide Treatment

Acute confusional syndrome, or delirium, is a transitory mental state characterized by the fluctuating alteration of awareness and attention levels. We present the case of a patient with acute confusional syndrome associated with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) aggravated by metabolic acidosis induced by oral acetazolamide treatment.

A 70-year-old man with no history of neurological disease was referred with a clinical picture consistent with acute confusional syndrome presenting between midnight and dawn. During the admission examination infectious, toxic, and neurologic causes, or those related to metabolic or heart disease were ruled out. Arterial blood gases measured during one of the nighttime episodes of acute confusional syndrome showed mild hypoxia and hypercapnia with mixed acidosis. Signs and symptoms suggestive of OSAS had been developing over the months prior to admission, with snoring, sleep apnea, and moderate daytime drowsiness. Polysomnography demonstrated severe OSAS with an apnea-hypopnea index of 38. Mean arterial oxygen saturation was 83%; time oxygen saturation remained below 90% was 44%. The attending physician ordered the withdrawal of oral acetazolamide, which was considered the cause of the metabolic component of acidosis. Treatment with continuous positive airway pressure was initiated at 9 cm H<sub>2</sub>O, after a titration polysomnographic study. The patient continued to improve.

OSAS, for which very effective treatment is available, should be included among diseases that may trigger acute confusional syndrome.

**Key words:** Acute confusional syndrome. Delirium. Obstructive sleep apnea syndrome. Metabolic acidosis. Acetazolamide.

teraciones en el nivel de conciencia y atención. Presenta un inicio agudo o subagudo y un curso fluctuante. La etiología es múltiple, pero básicamente suele ser secundario a una enfermedad médica o está asociado al consumo de sustancias tóxicas o fármacos. Puede constituir, sin embargo, el modo de presentación de enfermedades graves del sistema nervioso central<sup>1</sup>.

Presentamos el caso de un paciente con un episodio confusional agudo asociado a un síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) y agravado por

Correspondencia: Dra. M. Mayos.  
Departamento de Neumología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau.  
Sant Antoni M.ª Claret, 167. 08025 Barcelona. España  
Correo electrónico: mmayos@hsp.santpau.es

Recibido: 4-11-2003; aceptado para su publicación: 9-12-2003.

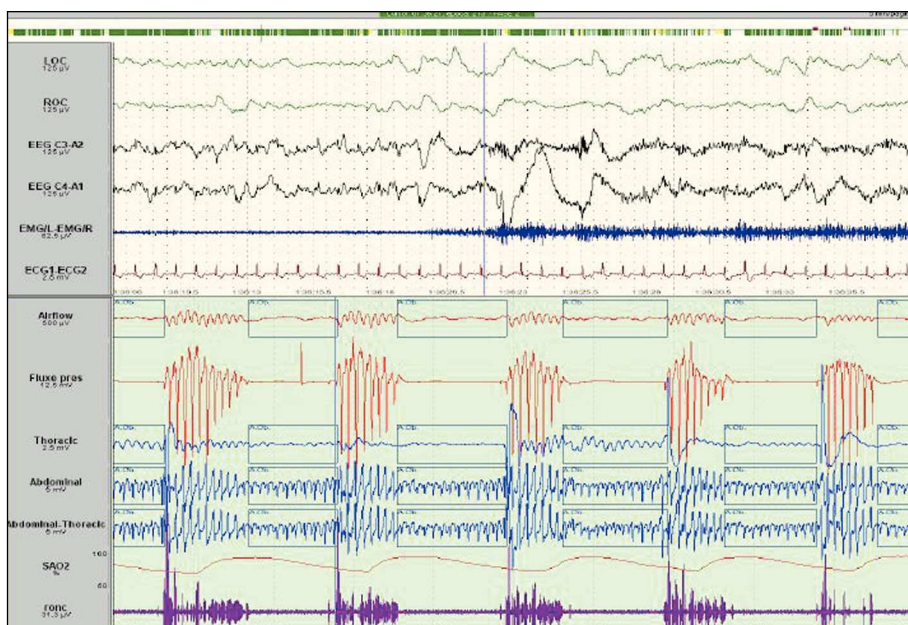


Fig. 1. Imagen correspondiente al estudio polisomnográfico. Panel superior (fondo blanco): parámetros neurofisiológicos y electrocardiograma. Constante de tiempo: 30 segundos. Panel inferior (fondo verde): parámetros respiratorios. Constante de tiempo: 5 min. Se observan episodios de cese de flujo oronasal que se acompañan de movimientos toracoabdominales (apnea obstructiva) y finalizan en desaturación arterial, ronquido y despertar cortical (panel superior).

la coexistencia de acidosis metabólica secundaria al tratamiento con acetazolamida por vía oral. El interés de este caso radica en la forma inusual de presentación del SAHOS.

### Observación clínica

Paciente varón de 70 años de edad, que fue remitido a urgencias por un cuadro confusional agudo. El paciente, que previamente se encontraba bien, se levantó en la madrugada obnubilado y desorientado, y permaneció en el suelo de su domicilio varias horas. Al parecer se había mantenido consciente, sin relajación de esfínteres y con dificultad para solicitar ayuda.

No refería hábitos tóxicos conocidos y como antecedentes destacaban los siguientes: hipertensión arterial controlada con doxazosina y quinapril, miocardiopatía hipertensiva, diabetes mellitus tipo 1 con retinopatía, nefropatía, polineuropatía sensitiva y vasculopatía periférica, en ambas extremidades inferiores, como complicaciones tardías; glaucoma en tratamiento con tartrato de brimonidina, timolol tópico y acetazolamida por vía oral (500 mg/día). Con anterioridad al episodio actual, el paciente era completamente autónomo para las actividades básicas de la vida diaria y no presentaba deterioro de las funciones superiores. Estaba pendiente de la realización de un estudio polisomnográfico por clínica de ronquido, pausas respiratorias observadas durante el sueño y somnolencia diurna moderada.

En el momento de ingresar en urgencias presentaba una hidratación y un color normales y estaba afebril. La presión arterial era de 130/70 mmHg, la frecuencia cardíaca de 90 lat/min y la respiratoria de 20 respiraciones/min; el índice de masa corporal era de 34 kg/m<sup>2</sup>. La auscultación cardíaca objetivó tonos rítmicos, sin soplos cardíacos ni carotídeos. En cuanto al aparato respiratorio, presentaba hipofonosis global generalizada, sin otros ruidos sobreañadidos. En el resto de la exploración no se observaban alteraciones, a excepción de las extremidades inferiores, donde se apreciaban cambios tróficos secundarios a insuficiencia venosa crónica con una úlcera en la cara posterior del pie izquierdo. Desde el punto de vista

neurológico estaba consciente, pero con desorientación temporoespacial. No se visualizaban signos de un traumatismo previo ni de mordedura lingual. Se apreciaba bradipsiquia, con un discurso lento, pobre y en ocasiones incoherente, así como dificultad para mantener la atención. No se observaron alteraciones en el resto de la exploración neurológica, con excepción de la abolición bilateral hasta las rodillas de la sensibilidad vibratoria.

Los valores del hemograma, recuento y fórmula y la bioquímica general eran normales, a excepción de una cifra de glucemia de 14,1 mmol/l. El estudio tiroideo (tirotropina y tiroxina) y los valores de creatinina, troponinas, aldolasa, vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico se hallaban dentro de la normalidad. No se detectó cetonemia. En el estudio de gases arteriales (fracción inspiratoria de oxígeno del 21%) se obtuvieron los siguientes resultados: pH de 7,33, presión arterial de oxígeno de 61 mmHg y de dióxido de carbono de 49 mmHg, y bicarbonato estándar de 23 mEq/l. El estudio del líquido cefalorraquídeo no mostró hallazgos patológicos. La radiografía de tórax, el electrocardiograma y la tomografía axial computarizada craneal no presentaban alteraciones. El estudio de orina no mostró gérmenes ni cetonuria, pero sí microalbuminuria, ya conocida, secundaria a la diabetes. Los tóxicos en orina (etanol, benzodiazepinas, antidepresivos, cocaína y opiáceos) fueron negativos. Se practicaron serologías para *Toxoplasma*, lúes, virus de la hepatitis C y B, citomegalovirus, herpes, virus de Epstein-Barr, varicela zoster y virus de la inmunodeficiencia humana, también con resultados negativos.

En los primeros 2 días de ingreso hospitalario el paciente se mantuvo afebril y hemodinámicamente estable, pero presentó de forma fluctuante obnubilación y desorientación. Los episodios de desorientación se produjeron fundamentalmente en la madrugada. Los gases arteriales obtenidos en la madrugada mostraban un deterioro con respecto a la vigilia (pH: 7,25; presión arterial de oxígeno: 58 mmHg; presión arterial de dióxido de carbono: 66 mmHg; bicarbonato estándar: 27 mEq/l). Se practicó finalmente una polisomnografía que demostró numerosos episodios de apnea obstructiva y de hipopneas, con desaturación arterial intensa e importante desestructuración del sueño (fig. 1). El índice de apnea-hipopnea/h fue

de 38,3, la saturación arterial de oxígeno media del 83% y el tiempo de saturación de oxígeno por debajo del 90%, del 44%. Tras un estudio de titulación de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) se inició el tratamiento con 9 cmH<sub>2</sub>O. La respuesta clínica y gasométrica fue buena, pero se objetivó la persistencia de la acidosis mixta en los gases arteriales. Se retiró la acetazolamida oral, que se sustituyó por brinzolamida tópica. El paciente mejoró clínicamente, con rápida normalización del nivel de conciencia. En los controles ambulatorios posteriores el paciente se ha mantenido asintomático, con buena respuesta al tratamiento con CPAP. El estudio de los gases arteriales practicado al mes de tratamiento ofreció los siguientes resultados: pH de 7,37, presión arterial de oxígeno de 69 mmHg, presión arterial de dióxido de carbono de 44 mmHg y bicarbonato estándar de 26 mEq/l.

### Discusión

El síndrome confusional agudo o *delirium* es un síndrome cerebral orgánico de elevada prevalencia en la población anciana hospitalizada, asociado a unas cifras de morbimortalidad no despreciables<sup>1,2</sup>. La presencia de alteración de la conciencia y la atención y de pensamiento desorganizado, con un inicio agudo y curso fluctuante, son las características de mayor valor diagnóstico<sup>3,4</sup>. La fisiopatología del *delirium* no está bien establecida, pero se postulan alteraciones de los neurotransmisores, como la disminución de la función colinérgica o el exceso de dopamina, adrenalina y glutamato. También se involucran las alteraciones del ácido  $\gamma$ -aminobutírico y la serotonina<sup>2</sup>.

La etiología del *delirium* suele ser multifactorial (tabla I). Se asocia a enfermedades neurológicas primarias, a enfermedades sistémicas que puedan afectar la función neurológica, al uso de determinados fármacos, particularmente aquéllos con actividad anticolinérgica, a la intoxicación de sustancias exógenas y a la abstinencia de alcohol o ciertos fármacos, como las benzodiace-

pinas. Es importante identificar las causas del cuadro confusional ya que en muchas ocasiones son fáciles de tratar<sup>1,2,4</sup>.

El SAHOS se ha descrito como causa precipitante del síndrome confusional agudo<sup>5</sup>. Se caracteriza por episodios recurrentes durante el sueño de colapso parcial (hipopnea) o total (apnea) de la vía aérea superior que provocan alteraciones en el intercambio de gases y desestructuración del sueño. Se ha asociado a déficit cognitivos y trastornos psiquiátricos, alteraciones que revierten con la administración de CPAP. Muñoz et al<sup>6</sup> describieron el caso clínico de un paciente con un cuadro de *delirium* de inicio brusco durante la noche que le impulsó a saltar por la ventana de su domicilio. El cuadro se atribuyó a un SAHOS de carácter grave que respondió adecuadamente al tratamiento con CPAP.

En el caso que presentamos, aunque el paciente tenía antecedentes de enfermedades sistémicas susceptibles de precipitar un síndrome confusional agudo, no se detectó descompensación en el momento del ingreso. Los síntomas, fluctuantes y con predominio nocturno, sólo remitieron tras el inicio del tratamiento con CPAP y la retirada de la acetazolamida oral. La acetazolamida es un fármaco inhibidor de la anhidrasa carbónica que favorece la excreción de bicarbonatos, acompañados de sodio, potasio y agua, produciendo un aumento del flujo de orina alcalina y una acidosis metabólica leve<sup>7</sup>. Actúa en los quimiorreceptores periféricos y centrales induciendo cambios locales en el cerebro y en el pH sistémico. Se ha utilizado como estimulante de la ventilación y también en el tratamiento del síndrome de apnea central del sueño<sup>8,9</sup>. En algunos pacientes con este síndrome, su uso se ha asociado a una prolongación de los episodios de apnea obstructiva y al deterioro de la hipoxemia nocturna<sup>10</sup>. En nuestra opinión, el fármaco contribuyó al deterioro del intercambio de gases. El incremento de la

TABLA I  
Etiología del síndrome confusional agudo

<p><i>Enfermedades médicas</i></p> <p>Enfermedades neurológicas intrínsecas</p> <p>Alteraciones focales: vasculares, neoplasias primarias y metastásicas, infecciones, enfermedades desmielinizantes</p> <p>Alteraciones difusas o multifocales: vasculares, neoplasias, infecciones, enfermedades desmielinizantes, encefalopatía hipóxica, traumatismo craneoencefálico, epilepsia</p> <p>Enfermedades sistémicas</p> <p>Alteraciones metabólicas: hidroelectrolíticas, hipoxia, hipercapnia, acidosis/alcalosis (metabólica/respiratoria)</p> <p>Defectos nutricionales: tiamina, vitamina B<sub>12</sub>/ácido fólico</p> <p>Enfermedades endocrinas: hipo/hipertiroidismo, descompensación diabética</p> <p>Enfermedades hematológicas: anemia grave, policitemia</p> <p>Enfermedades cardiovasculares: enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, encefalopatía hipertensiva</p> <p>Enfermedades pulmonares: tromboembolia pulmonar</p> <p>Enfermedades del aparato digestivo: hepatopatías (encefalopatía hepática), enfermedades pancreáticas</p> <p>Nefropatías: insuficiencia renal</p> <p>Enfermedades infecciosas: endocarditis infecciosa, infecciones del tracto urinario, neumonía</p> <p>Agentes ambientales: trastornos de la regulación térmica, electrocución, quemaduras</p> <p>Cirugía (estado postoperatorio)</p> <p><i>Inducido por sustancias</i></p> <p>Intoxicaciones: alcohol etílico y metílico, anfetaminas, ansiolíticos, antidepresivos, <i>cannabis</i>, cocaína, opiáceos</p> <p>Abstinencia: alcohol, ansiolíticos, barbitúricos, hipnóticos, sedantes</p> <p>Ausencia de intoxicación/abstinencia: antibióticos, antihistamínicos, corticoides, inhibidores de H<sub>2</sub>, tóxicos industriales, venenos animales y vegetales</p> <p><i>Etiología no especificada</i></p>
--

acidosis durante la noche se debió a la insuficiente compensación metabólica del incremento de la presión de dióxido de carbono provocado por los episodios de apnea.

En conclusión, la presencia de un SAHOS debe tenerse en cuenta entre los diagnósticos diferenciales que se plantean ante los cuadros de *delirium*. Es importante realizar en la historia clínica un interrogatorio dirigido a descubrir síntomas indicativos de SAHOS y completar el estudio diagnóstico en el caso de sospecha clínica elevada.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Tejeiro J, Gómez B. Guía diagnóstica y terapéutica del síndrome confusional agudo. *Rev Clin Esp* 2002;202:280-8.
2. Meagher DJ. Delirium: optimising management. *BMJ* 2001; 322:144-9.
3. Altimir S, Prats M. Síndrome confusional en el anciano. *Med Clin (Barc)* 2002;119:386-9.
4. Brown TM, Boyle MF. Delirium. *BMJ* 2002;325:644-7.
5. Whitney JF, Gannon DE. Obstructive sleep apnea presenting as acute delirium. *Am J Emerg Med* 1996;14:270-1.
6. Muñoz X, Martí S, Sumalla J, Bosch J, Sampol G. Acute delirium as a manifestation of obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1306-7.
7. White DP, Zwillich CW, Pickett CK, Douglas NJ, Findley LJ, Weil JV. Central sleep apnea. Improvement with acetazolamide therapy. *Arch Intern Med* 1982;142:1816-9.
8. Tojima H, Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, Kuriyama T, Honda Y. Effects of acetazolamide in patients with the sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1988;43:113-9.
9. De Backer WA, Verbraecken J, Willems M, Wittesaele W, De Cock W, Van de Heyning P. Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:87-91.
10. Sharp JT, Druz WS, D'Souza V, Diamond E. Effect of metabolic acidosis upon sleep apnea. *Chest* 1985;87:619-24.