

Compromiso neurológico y síndrome de dificultad respiratoria aguda en el adulto

Jorge Restrepo, MD*

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones neurológicas en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) han sido motivo de controversia y análisis ya que como es bien sabido, dictamina un pobre pronóstico de recuperación para el paciente; en la evaluación de la llamada disfunción multiorgánica, el término "falla cerebral" puede ser extraño pero, en la práctica el intensivista sabrá que cuando se presente será devastador para el paciente (1).

En el análisis de 100 pacientes que ingresan a una UCI de tipo médico, el 23% tendrá una causa neurológica y el 67% restante su indicación será médica no cardíaca, de los cuales la tercera parte desarrollará una complicación neurológica; así mismo al comparar la mortalidad, el 59% de los pacientes con dicha complicación fallecieron, comparado con el 20% de los pacientes que no la tuvieron (2).

Bleck y colaboradores, en un estudio prospectivo de complicaciones neurológicas en pacientes críticamente enfermos en la UCI describen los efectos sobre la mortalidad y el tiempo de estancia; de 1758 pacientes analizados el 12% tuvieron una complicación neurológica, en los que la sepsis fue la principal causa de encefalopatía, y el tiempo de estancia se prolongó 2,5 veces más que en los que no desarrollaron disfunción cerebral (3).

En la consideración del Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) y su relación con el compromiso neurológico los parámetros anteriormente expuestos también se cumplen, y es así como los tiempos de estancia se prolongan y además se ensombrece el pronóstico de recuperación. Es claro que las enfermedades neurológicas por sí mismas no originan SDRA, pero sí son un evidente factor de riesgo para generar las causas directas e indirectas de lesión pulmonar relacionadas con el síndrome (4); el trauma craneano como parte del abordaje de un paciente politraumatizado de tipo quirúrgico es una condición especial indirecta para producir daño pulmonar.

Este concepto se sustenta con lo clarificado por Hudson y Roupie quienes consideran que la lesión pulmonar directa, la sepsis y el trauma múltiple son los principales factores de riesgo para considerar la aparición de SDRA (5, 6).

Es así como el abordaje neurológico se relacionará mejor con complicaciones y consecuencias cerebrales a largo plazo en los pacientes que sobrevivan, por lo que se hará un análisis de cuatro circunstancias que rodean al paciente para el posible desarrollo de complicaciones neurológicas:

- Enfermedades y/o alteraciones neurológicas como factor de riesgo o causa de SDRA.
- Ventilación mecánica en el paciente con alteración neurológica.
- Complicaciones neurológicas asociadas a SDRA:
 - *Encefalopatía Séptica (ES).
 - *Encefalopatía Hipóxico-isquémica (EHI).
 - Consecuencias neurológicas en sobrevivientes de SDRA a largo plazo.

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS COMO FACTOR DE RIESGO O CAUSA DE SDRA

Como se ha dicho, las alteraciones neurológicas en muy pocas ocasiones generan SDRA; Ware considera que la sepsis en un 40% de casos y el trauma severo son causa de lesión pulmonar indirecta que se asocian con el desarrollo del síndrome (4); así mismo algunos casos de meningitis infecciosa son generadores de sepsis de origen neurológico lo cual llevará a SDRA (7).

* Neurólogo clínico. Unidad Neurología Hospital Santa Clara. Docente Universidad El Bosque - Universidad de La Sabana.

En la revisión de las publicaciones pertenecientes al *index medicus* no se encuentran referencias de alteraciones neurológicas que directamente causen el síndrome aunque los pacientes con insuficiencia neuromuscular cuya estancia en la UCI será prolongada como en los casos del Síndrome de Guillain Barré con compromiso respiratorio y los pacientes con crisis miasténica, la presencia de neumonía y complicaciones respiratorias estarán asociadas a SDRA (8). Así mismo, dentro de los factores predisponentes para SDRA por lesión pulmonar directa se encuentra la broncoaspiración de contenido gástrico (9) lo cual es un fenómeno muy frecuente en el paciente neurológico que tiene una alteración de conciencia, y por enfermedades que por sí mismas alteran la capacidad deglutoria como el Ataque Cerebrovascular (ACV) agudo, las formas bulbares de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y la Enfermedad de Parkinson entre otras (10); es común que los pacientes con secuelas de ACV tengan una dificultad en la deglución, y en especial los que tienen un compromiso del bulbo raquídeo lateral como lo es en el Síndrome de Wallemborg que afecta directamente el IX-X par craneanos que controlan la deglución (11).

VENTILACIÓN MECÁNICA EN EL PACIENTE CON ALTERACIÓN NEUROLÓGICA

Siempre se ha generado controversia acerca de cuándo intubar a un paciente con alteración neurológica y sobre todo cuándo utilizar ventilación mecánica y qué tipo. Las indicaciones usuales para intubación en neurología son:

*Por causa de lesión neurológica aguda: ACV hemisférico – Meningitis infecciosa – Hidrocefalia aguda – Hipertensión endocraneana secundaria.

*Por insuficiencia neuromuscular: Síndrome de Guillain Barre – Crisis Miasténica - ELA.

*Por complicaciones cardiopulmonares: Broncoaspiración – Neumonía – IAM.

La principal causa para ventilación mecánica por lesión neurológica directa incluye al paciente con hemorragia subaracnoidea y evidencia de resangrado, pacientes con ACV y crisis epilépticas al ingreso, compromiso del territorio basilar, y pacientes en coma mayores de 65 años independiente del territorio comprometido (12, 13).

De igual forma el edema pulmonar neurogénico se describe en lesiones neurológicas agudas severas pero su incidencia verdadera permanece desconocida, y en algunas ocasiones puede simular un SDRA; se ha planteado que una descarga masiva de origen simpático conlleva a una vasoconstricción severa, hipertensión, y destrucción de células del endotelio vascular con lo que aumenta la permeabilidad; también se ha planteado que la hemorragia subaracnoidea por sí misma genere edema pulmonar neurogénico en relación a una descarga catecolaminérgica exagerada que conlleva a un aumento de la resistencia vascular periférica, estrés de la pared ventricular y degeneración miofibrilar (13,14).

En el paciente con insuficiencia respiratoria de origen neuromuscular es muy conocido el sistema de seguimiento con pruebas de función pulmonar para decidir el momento de la intubación la cual se prefiere hacerla electiva cuando la capacidad vital ha disminuido a 20 ml/kg (15).

Aunque no es el motivo de la revisión, se ha discutido de la efectividad de la hiperventilación en el paciente neurológico, y los estudios con poder estadístico han sido realizados en el paciente con trauma por lo que es muy difícil interpolar a los demás casos no traumáticos, y es así como Muizelar compara dos grupos con trauma craneano severo y Glasgow 4 ó 5; el grupo que recibió hiperventilación por cinco días tuvo una peor evolución con respecto a los que se mantuvieron normocápnicos; de igual forma se plantea que los niveles extremos de hipocapnia son perjudiciales por lo que las cifras aceptadas de una forma controlada y optimizada se sitúan en 30 – 35 mm Hg (16, 17).

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A SDRA

ENCEFALOPATÍA SÉPTICA

La Encefalopatía Séptica (ES) es la alteración neurológica más común en las unidades de cuidado intensivo médicas (18, 19), y se define como la alteración de conciencia y deterioro mental secundaria a una causa infecciosa que está fuera del sistema nervioso central, como una respuesta a un proceso sistémico que dispara mediadores inflamatorios en el cerebro, con una activación citotóxica de las neuronas a dichos mediadores; sin embargo, se considera que la fisiopatología exacta de la alteración sólo hasta hace pocos años empieza a ser entendida ya que se consideró que la bacteremia o sus toxinas circulan-

tes originaban los cambios mentales, en ausencia de alteración renal, hepática o ácido-base; actualmente hay claridad que en muchas ocasiones no se aísla toxinas o gérmenes de la sangre de pacientes con sepsis, lo cual hace inexacto este concepto, como lo anota Papadopoulos (20).

De otra parte los informes de incidencia de ES en la UCI es muy variable debido a las diferencias establecidas en la definición lo que conlleva a una heterogeneidad en la evaluación de las publicaciones; sin embargo, se plantea que ocurre hasta en un 70% de los pacientes con sepsis, con un rango desde el 8%, aunque se sabe que debido al uso de sedación y relajación en el paciente críticamente enfermo la entidad puede pasar desapercibida, y la coexistencia con alteraciones hepáticas, renales, hidroelectrolíticas plantean una dificultad en la evaluación como única patología (21). Se sabe incluso que para algunos autores como Meakins sólo la mitad de los pacientes tienen el cultivo positivo y es difícil encontrar un foco infeccioso, por lo que además es interesante plantear que en un muy bajo porcentaje de casos el origen de la ES reside en una infección del SNC, en la que la punción lumbar permite diferenciarlo ya que en la ES solo se encontrará usualmente un leve aumento de las proteínas (22); el electroencefalograma permanece como un elemento de gran ayuda en la UCI ya que la evaluación clínica puede ser difícil, y permite además detectar algunos patrones de lentificación difusa de los ritmos de fondo en rango Delta, e incluso cuando existen alteraciones más severas como la presencia de ondas trifásicas puede relacionarse con el grado de severidad de la ES y la mortalidad (23).

Desde el punto de vista fisiopatológico se han planteado múltiples teorías, e inicialmente Jackson encontró en la autopsia de 12 pacientes la presencia de microabscesos cerebrales diseminados y la bacteremia estaba relacionada principalmente con *Stafilococcus aureus* y *Candida albicans* (24); sin embargo, también se han encontrado casos de ES en pacientes con pancreatitis sin que se logre identificar un germen específico, y tampoco se observan microabscesos cerebrales (25), lo cual ha dado paso a considerar que la respuesta inflamatoria sistémica es capaz de alterar la barrera hematoencefálica con lo que la entrada de citoquinas y otros mediadores a las estructuras neuronales explicarían los síntomas (21); existe evidencia que el consumo de O_2 cerebral disminuye al 33% de lo normal en los pacientes con ES con una reducción evidente en el flujo sanguíneo Cerebral; incluso Dencker recientemente analiza la estructura molecular de las uniones estrechas de la barrera hematoencefálica con lo que se insinúa que

los mediadores de la inflamación en sepsis son capaces de alterar el "pegante" que adhiere dichas uniones para generar la ruptura de las células endoteliales cerebrales; también se ha planteado que el paso de interferones produciría un efecto directo en el *locus ceruleus* con lo que se produce alteración en la conciencia, y el factor de necrosis tumoral y otras citoquinas en el hipotálamo son responsables de las alteraciones en la regulación térmica de los pacientes con sepsis (26,27).

Otros investigadores han informado elevación en los niveles de fenilalanina en LCR comparado con los pacientes con encefalopatía hepática que los mantienen normales (19); de igual forma Sprung encuentra que los niveles de fenilalanina del LCR en pacientes con sepsis que presentan alteración en el nivel de la conciencia están elevados, comparado con pacientes con sepsis que no presentan alteración de la conciencia; sin embargo, estos hallazgos no se han podido reproducir plenamente por lo que el papel de dicho aminoácido en la génesis de la ES permanece incierta (19, 27).

Es de anotar que aunque la alteración en el flujo sanguíneo cerebral (FSC) es posterior al inicio de los síntomas de la ES, la relación con hipoxia – isquemia puede contribuir al daño neuronal en la sepsis (28).

En resumen, la encefalopatía es una frecuente complicación asociada a sepsis que contribuye a que la evolución del paciente sea tórpida y en ocasiones es causante de aumento en la mortalidad de dichos pacientes.

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA (EHI)

Desde el momento en que Barcroft en 1920 plantea utilizar los términos anoxia e "histotoxicidad" para significar el daño neuronal secundario a la falta o ausencia de O_2 (29), mucho se ha progresado en el entendimiento de esta consecuencia que puede tener múltiples causas aunque usualmente se ha relacionado con el paro cardiorrespiratorio; sin embargo, cualquier condición que afecta o altere el suministro de O_2 a la neurona podrá generar este tipo de encefalopatía.

Como se sabe el cerebro utiliza el O_2 para metabolizar la glucosa y consume 3.5 ml/100 gr/min, y tasas metabólicas inferiores a 2 ml son incompatibles para mantener el nivel de conciencia con lo que las células más vulnerables como las CA1 del hipocampo y las células de Purkinje en el cerebelo sufren un daño aún con disminuciones moderadas de O_2 (30).

Esta falta de O₂ es clasificada por algunos autores en tres grupos:

- Anoxia anóxica: hace referencia a un bajo contenido sanguíneo de O₂.
- Anoxia anémica: hace referencia a un bajo contenido sanguíneo de O₂ por niveles bajos de hemoglobina.
- Anoxia isquemia: hace referencia a estados de "bajo flujo" por aumento en la resistencia vascular cerebral o por alteración cardiopulmonar (30).

Recientemente Miyamoto y Auer presentan un modelo animal de hipoxia, isquemia e hiperoxia y plantean que realmente no se conoce el verdadero significado de la hipoxia aislada sobre el tejido neuronal, y es así como en su modelo comparan unas ratas sometidas a hipoxia pura controlando la perfusión cerebral sin que existiera ningún tipo de isquemia y observan que estas ratas no mostraron daño neuronal; pero cuando las ratas fueron sometidas a isquemia mediante oclusión de la arteria cerebral media, cualquier grado de hipoxia por leve que fuera, desencadenó un gran daño neuronal; de igual forma cuando las ratas sometidas a isquemia fueron tratadas con hiperoxia se observó una limitación en el tamaño del área con daño neuronal. Las conclusiones de estos investigadores en su modelo animal hacen referencia a que la hipoxia por sí misma, sin isquemia no produce daño neuronal evidente, pero cualquier grado de hipoxia en los casos de isquemia asociada, conllevará a una extensión del área necrótica (31).

Una de las principales características del SDRA es la hipoxemia arterial refractaria al tratamiento con lo que la tasa metabólica neuronal se ve comprometida y así el riesgo de anoxia anóxica aumenta (4); se ha planteado que el daño neuronal sea mediado por un fenómeno apoptótico disparado por la actividad del óxido nítrico, que induce la muerte celular programada con influencia de la neurotoxicidad por glutamato (31, 32). Sin embargo, no se conoce exactamente que un solo mecanismo sea el responsable del daño anóxico neuronal en el SDRA, ya que una confluencia de fenómenos como sepsis, anemia, isquemia e hipoxemia serán responsables de dicha alteración.

Por tanto se debe reconocer en qué momento, a pesar del manejo intensivo que recibe el paciente, existe compromiso neurológico por EHI ya que éste

es paralelo al pronóstico final del paciente con SDRA, en quienes la mortalidad puede llegar al 40% en la primera semana usualmente atribuible a la sepsis o a disfunción multiorgánica (4).

Igualmente se ha analizado con detalle en una corta serie de pacientes los hallazgos secuenciales de Resonancia Magnética (RM) cerebral posterior a EHI y se encuentran múltiples lesiones hiperintensas parieto-occipitales bilaterales que indican una necrosis laminar cortical progresiva incluso hasta llegar, en la fase crónica a un patrón de hiperintensidad de la sustancia blanca bilateral (30) y de acuerdo a los hallazgos de RM temprana en pacientes con EHI como lo informa Chalela, se plantea que existe una Mielinopatía aguda secundaria a la anoxia cerebral difusa, a la alteración en la perfusión cerebral, e incluso a ambos mecanismos en relación a una falla energética mitocondrial que conlleva a la disfunción iónica y al edema citotóxico (33); incluso algunas otras alteraciones como hipoglicemia, hiponatremia y crisis epilépticas son capaces de reducir los coeficientes de difusión en la RM lo cual se traducirá en hiperintensidades periventriculares, en el núcleo lenticular y centros semioviales que pueden sustentar la presencia de cambios morfológicos por anoxia o hipoxia cerebral difusa (34); estos datos muy recientemente publicados probablemente requieren un mayor análisis.

Otros tipos de encefalopatía en especial por alteraciones metabólicas o hidroelectrolíticas se escapan del propósito de la presente revisión.

CONSECUENCIAS NEUROLÓGICAS DEL SDRA A LARGO PLAZO

Zilderberg en 1998 encuentra como predictor de mortalidad en la UCI entre otros el hecho de tener como etiología del SDRA la broncoaspiración y ser mayor de 65 años, condiciones muy frecuentes en el paciente neurológico (9); de aquellos que sobreviven el promedio de permanencia en ventilación mecánica puede ser de 2-4 semanas (35, 36), y los que egresan del hospital pueden tener una disfunción respiratoria permanente con una reducción de la calidad de vida (37, 38).

Otro tema de interés corresponde a las secuelas neurológicas residuales en los pacientes que sobreviven al SDRA; sólo hasta 1997 se publican algunos informes acerca de la calidad de vida en los sobrevivientes, y Alexander describe en 1998 el caso de un

paciente que posterior a una lesión de tipo hipóxico isquémico desarrolló una alteración parcialmente reversible en la memoria semántica (39).

En 1999 Ramona Hopkins publica un artículo sobre las consecuencias neuropsicológicas un año después de sobrevivir a un SDRA e informa el seguimiento a un año de 55 personas sin alteración neurológica previa, cuya etiología fue: Sepsis: 24 - Neumonía: 13 - Aspiración: 5 - Pancreatitis: 4, con un promedio de edad de 45 años. Evalúa el estado cognoscitivo al egreso hospitalario, y lo compara al año de evolución; encuentra que la discapacidad en las actividades de la vida cotidiana fue severa en el 100% de los pacientes con un puntaje en la escala de Rankin de 3.5 al egreso; un año después el puntaje mejoró con significancia a 0.5; de igual forma al egreso el 100% tenían alteraciones en atención, concentración, memoria y pérdida global de la función cognoscitiva que logró correlacionar con un mayor grado de desaturación al medir constantemente los niveles de pulsoximetría < 90%, < 85% y < 80%; un año después hubo mejoría en la función cognoscitiva en forma global, pero el 78% evidenció una alteración en al menos un área de memoria, atención o concentración; además el 48% de los pacientes experimentaron una disminución en la velocidad de los procesamientos mentales (bradipsiquia) evidenciado en el Trail Making Test y en la prueba de símbolos digitales; los índices generales de memoria, concentración y la habilidad visoespacial estuvieron más comprometidas en el grupo en el cual la PaO₂ de acuerdo a la medición constante de la saturación fue < 90% lo cual fue significativo; no informan diferencias en cuanto al puntaje de APACHE < 0 > 17 al ingreso (40).

En la evaluación del SIP (perfil de impacto de la enfermedad sobre la vida) el 100% presentó un puntaje de 8 (con un normal de 0) lo que indica que el impacto emocional y en la percepción global de su estado de salud fue muy pobre; el funcionamiento físico medido mediante una escala de 1 a 100 puntos al egreso puntuó 20/100, un año después 60/100 comparado con controles normales que puntuaron 90/100. El seguimiento emocional al año no evidenció niveles de depresión o ansiedad, ni cambios en la personalidad medidos por el MMPI (40).

En resumen este grupo de investigadores encuentra que un año después de haber sufrido un SDRA, el 78% de los sobrevivientes presentaron alteraciones en memoria, concentración y atención; el 48% tuvo una bradipsiquia moderada, y el 30% tuvieron un deterioro cognoscitivo global. Esto significa que los sobrevivientes de SDRA tienen dificultades en evocar

recuerdos, aprender nueva información, y lentitud para seguir y cumplir instrucciones especialmente cuando se les da varias órdenes al mismo tiempo; se plantea que el grado de desaturación de O₂ que fue medido constantemente (85-90% 122h, 80-85% 13h, <80% 1h) sea responsable para la aparición de dichas complicaciones.

De otro lado la medición de la calidad de vida en pacientes sobrevivientes de SDRA ha sido evaluada por Weinert y colaboradores, quien en 1997 informa que dichos pacientes experimentan una disminución en la calidad de vida comparados con la población general principalmente en el área de funcionamiento físico y social; de 24 pacientes evaluados, el 43% informó limitaciones significativas y el 39% no tuvo limitaciones o fueron mínimas, y además el 43% tuvieron síntomas depresivos asociados (41).

Davidson en 1999 encuentra que la calidad de vida de 73 sobrevivientes de SDRA tiene una reducción significativa comparada con la de un grupo control que también estuvo en la UCI, principalmente en el funcionamiento físico y en lo relacionado con el desempeño pulmonar (38).

CONCLUSIONES

El SDRA constituye una de las principales complicaciones pulmonares de diferentes patologías de origen médico o quirúrgico, que conllevará a una disfunción severa en la oxigenación del paciente y que puede generar una alta mortalidad. Desde el punto de vista neurológico es infrecuente que una enfermedad del Sistema Nervioso Central sea directamente la causante del síndrome pero el paciente con lesión cerebral tiene todos los factores indirectos predisponentes para facilitar el SDRA como lo es la alteración de la conciencia que facilite broncoaspiración, el trastorno deglutorio persistente que de igual forma predispone a microaspiración continuada o la complicación infecciosa de tipo neumónico que sea el inicio de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de tipo séptico; tal vez el trauma craneoencefálico como condición neuroquirúrgica es el que con mayor frecuencia genera SDRA. El cerebro puede responder a la alteración hipoxémica por sí misma con una disfunción de tipo hipóxico - isquémico que se manifiesta con alteración encefalopática, incluso con repercusión directa sobre la sustancia blanca subcortical lo cual se puede evaluar con Resonancia Magnética cerebral que logra sustentar la correlación entre desaturación persistente, síntomas confusionales con alteración de la conciencia, que con dichas lesiones de sustancia

blanca permitirán evaluar con más detalle la función neurológica residual en los sobrevivientes; además el mismo proceso séptico sistémico genera una respuesta encefalopática difusa con una respuesta inflamatoria localizada neuronal mediada por citoquinas que produce edema cerebral citotóxico y disfunción neurológica grave. Por tanto la Encefalopatía Séptica y la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica constituyen las consecuencias neurológicas más temidas en el paciente con SDRA.

Finalmente, la evaluación del funcionamiento cognoscitivo en forma detallada en los sobrevivientes del síndrome permitirá dar luces al análisis de la calidad de vida residual en dichos pacientes, para poder dirimir el paradigma entre el avance tecnológico en la unidad de cuidado intensivo que se traduce en salvar vidas de personas que tendrán limitaciones neurológicas, neuropsicológicas, físicas y pulmonares muy serias que sólo harán que la calidad de vida de los sobrevivientes sea muy pobre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bleck TP. Neurologic complications of critical medical illnesses. En: Ropper A. Neurological and Neurosurgical intensive care. Third edition. New York. Raven Press. 1993: 193-194.
2. Isensee LM, Weiner LJ, Hart RG. Neurologic disorders in a medical intensive care unit: a prospective survey. *J Critical Care* 1989; 4: 208-210.
3. Bleck TP, Smith MC. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med* 1993;21: 98-103.
4. Ware L, Matthay M. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1334 -1349.
5. Hudson LD, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risk for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 293-301.
6. Roupie E; Lepage E; Wysocki M. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. *Intensive Care Med* 1999; 25: 920-929.
7. Tasker RC, Peters MJ. Combined lung injury, meningitis and cerebral edema:How permissive can hypercapnia be?. *Intensive Care Med* 1998; 24: 616-619.
8. Borel CO, Tilford C. Diaphragmatic performance during recovery from acute ventilatory failure in Guillain Barre syndrome and myasthenia gravis. *Chest* 1991; 99: 444-451.
9. Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1159-1164.
10. Adams R, Victor M, Ropper A. Principles of Neurology. Sixth edition. New York. McGraw-Hill. 1997; 777- 779.
11. National Stroke Association. Clinical updates Vol. 8 May 2000.
12. Widjicks EF, Borel CO. Respiratory management in acute neurologic illness. *Neurology* 1998; 50: 11-20.
13. Widjicks EF, Scott JP. Causes and outcome of mechanical ventilation in patients with hemispheric ischemic stroke. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 210-213.
14. Meyer SA, Fink ME, Homma S. Cardiac injury associated with neurogenic pulmonary edema following subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1994; 44:815-820.
15. Ropper A. Critical care of Guillain Barre syndrome. En: Ropper A. Neurological and Neurosurgical intensive care. Third edition. New York. Raven Press. 1993: 363-365.
16. Muizelaar JP, Van der Poel HJ, Li ZC. Pial arteriolar vessel diameter and CO2 reactivity during prolonged hyperventilation in the rabbit. *J Neurosurg* 1988; 69: 923-927.
17. Cruz J. An additional therapeutic effect of adequate hyperventilation in severe acute brain trauma: normalization of cerebral glucose uptake. *J Neurosurg* 1995; 82: 379-385.
18. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA* 1996; 275:470-473.
19. Bleck TP. Neurologic complications of critical medical illnesses. En: Ropper A. Neurological and Neurosurgical intensive care. Third edition. New York. Raven Press. 1993: 195-197.
20. Papadopoulos M, Davies C, Moss R. Pathophysiology of septic encephalopathy: A review. *Crit Care Med* 2000; 28: 3019-3024.
21. Bolton CF, Young B. The neurologic complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33: 94-100.
22. Meakins citado por Bolton CF, Young B. The neurologic complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33: 94-100.
23. Young CB, Bolton CF, Archibald YM. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 145-152.
24. Jackson JC, Gilber JJ, Young GB. The encephalopathy of sepsis. *Can J Neurol Sci* 1985; 12: 303-307 (ABS).
25. Estrada RV, Moreno J, Martinez E. Pancreatic encephalopa-

- thy. *Acta Neurol Scand* 1979; 59: 135-139.
26. Denker BM, Nigam SK. Molecular structure and assembly of the tight junction. *Am J Physiol* 1998; 43: 1-9 (ABS).
27. Sprung PL, Peduzzi PN. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1990; 18:801-806.
28. Wheeler A, Bernard G. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340: 207-214.
29. Maisee K. Hypoxic ischemic encephalopathy. In: Gilman S. *Neurolink*. First Ed. Boston. Arbor Press. 2001. Cita de Bancroft. Anoxemia. *Lancet* 1920;2: 485.
30. Maisee K. Hypoxic ischemic encephalopathy. In: Gilman S. *Neurolink*. First Ed. Boston. Arbor Press. 2001.
31. Miyamoto O, Auer RN, Hypoxia, hyperoxia, ischemia and brain necrosis. *Neurology* 2000; 54: 362-371.
32. Drier M, Bursztajn S. DNA strand breaks induced by sustained glutamate excitotoxicity in primary neuronal cultures. *J Neurosci* 1996; 16: 2238-2250 (ABS).
33. Chalela J, Wolf R, Maldjian J. MRI identification of early white matter injury in anoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology* 2001; 56:481-485.
34. Arbelaez A, Castillo M. Diffusion-weighted imaging of global cerebral anoxia. *AJNR* 1999; 20: 999-1007.
35. International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated lung injury in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2118-2124.
36. ARDS Support Center Inc. Understanding ARDS. www.ards.org.
37. McHugh LG, Milberg JA. Recovery function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 90-94.
38. Davidson T, Caldwell E, Curtis R, Hudson L. Reduced quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome compared with critically ill control patients. *JAMA* 1999; 281: 354-360.
39. Alexander MP. Specific semantic memory loss after hypoxic-ischemic injury. *Neurology* 1997; 48: 165-173.
40. Hopkins R, Weaver L, Pope D. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 50-56.
41. Weinert C, Gross C, Kangas J. Health-related quality of life after acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1120-1128.