

11237
2es
144



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Instituto Nacional de Pediatría
S. S. A.

SINDROME DE REYE:
EXPERIENCIA DE TRECE AÑOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRIA

[Handwritten signature]
T E S I S

Que para obtener el título de
ESPECIALISTAS EN PEDIATRIA

Presentan

DRA. SUSANA RODRIGUEZ - ANZA DR. ADALBERTO GONZALEZ - ASTIAZARAN



INP

México, D. F.,

**TESIS CON
FALTA DE ORIGEN**

1985



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 está 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.

I N D I C E .

ANTECEDENTES: .	Pag. 1
I. INTRODUCCION.	2
II. HISTORIA.	3
III. EPIDEMIOLOGIA.	4
IV. CUADRO CLINICO.	5
V. PATOLOGIA.	7
VI. ANORMALIDADES BIOQUIMICAS.	9
VII. DIAGNOSTICO.	14
VIII. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.	15
IX. ESTADIOS CLINICOS	16
X. ETIOLOGIA Y PATOGENESIS	16
XI. TRATAMIENTO	19
XII. PRONOSTICO	24
MATERIAL Y METODOS:	26
OBJETIVOS:	29
RESULTADOS:	32
DISCUSION:	49
PROPOSICIONES:	55.
BIBLIOGRAFIA:	57

A N T E C E D E N T E S

INTRODUCCION.

El síndrome de Reye (1) es una enfermedad bifásica asociada a virus, que causa encefalopatía aguda particularmente en población pediátrica. Los estudios epidemiológicos y experimentales (2-6), apoyan la hipótesis de que es una enfermedad multifactorial (2).

El perfil clínico en este tipo de pacientes es característico, consistiendo en un paciente de corta edad que parece recuperarse de un cuadro infeccioso poco severo (primera fase del síndrome), tal como un cuadro catarral, enteral o varicela, y que en forma súbita presenta signos sintomatología de compromiso encefálico, iniciando con vómitos y posteriormente alteraciones del sensorio de curso fluctuante pudiendo -- llevar a muerte en lapsos no muy prolongados.

La identificación de este síndrome en las primeras manifestaciones de la segunda fase es crucial, ya que es el único momento en que la atención médica puede ser exitosa, tanto para preservar la vida, como para evitar secuelas invalidantes; sin embargo la mortalidad, aún en los centros más capacitados en el manejo de este síndrome rebasa el 20% (2,3,7,8).

Aunado a lo anterior, es importante considerar las condiciones de los sobrevivientes, ya que si es dramático el alto índice de mortalidad, las condiciones neurológicas y psicológicas de los sobrevivientes son por demás, de importancia capital, tanto por su frecuencia como severidad (4,9). Así en el estudio de Davidson (9) siete de los once niños que sobrevivieron fueron portadores de severos defectos psicológicos (compromiso del lenguaje y desarrollo perceptual principalmente), así como secuelas neurológicas que fluctuaron desde psialorrea hasta cuadriplejía espástica y rigidez de decorticación.

Es por lo tanto, obvio que el adecuado conocimiento y manejo de esta entidad es fundamental en el ejercicio de la pediatría, y -

que por ningún motivo es válido el considerar al Síndrome de Reye como una entidad representativa de patología exótica.

HISTORIA.

Aunque desde 1895 Putnam (10) reportó una posible asociación entre influenza y el subsecuente desarrollo de encefalopatía "tóxica, y posteriormente en el año 1929 Brain y cols. (7,11) publicaron series de pacientes con encefalopatía, edema cerebral y degeneración grasa del hígado, no fué hasta 1963 en que el patólogo Douglas Reye (1) definió en forma precisa las características clínicas e histológicas de esta entidad, en base a una casuística de veinte niños Australianos, cuyas edades fluctuaron desde cinco meses hasta año y medio. Es de llamar la atención que en ese mismo año hubo otras dos publicaciones al respecto, una por Johnson y cols. en Estados Unidos (12) y otra por Anderson en Australia (13).

A partir de tal publicación han sido numerosos los trabajos que han cuestionado, reportado e incluso intentado modificar las características del informe original (14-19), sin embargo al paso del tiempo se han consolidado las características de este síndrome que la colocan como una entidad única.

Como se comentó previamente el Síndrome de Reye se caracteriza por ser un cuadro bifásico, en donde en primera instancia se presenta una enfermedad infecciosa sugestiva de etiología viral y características vanales; el cual aparentemente remite y en un lapso breve (no mayor de ocho días) se presentan los signos de encefalopatía. Junto a esto se demuestra compromiso sistémico, donde predomina la disfunción hepática, pudiendo existir además alteraciones cardíacas, renales, pancreáticas y músculo-esqueléticas, así como diversas alteraciones ultraestructurales, fundamentalmente mitocondriales.

Al paso del tiempo la identificación de este síndrome se ha extendido geográficamente y así en la actualidad podemos encontrar múltiples reportes al respecto en Estados Unidos (20,21), Nueva Zelanda (15), Escocia (16), Checoslovaquia (22), Puerto Rico (17), Canadá (23) y Tailandia (24) (donde por cierto tiene un carácter pandémico, considerándose en esta región como una entidad de probable etiología tóxica (14)), Japón (25), Bélgica (18), Sudáfrica (26) y Argentina (27).

EPIDEMIOLOGIA.

El síndrome de Reye afecta a niños en todas las edades, e incluso se han reportado recientemente casos esporádicos de pacientes adultos. Las edades consideradas como picos son en los dos primeros años de edad, a los cuatro y once. No hay predilección por sexo y se ha reportado en muy diversos grupos étnicos y raciales.

No ha sido posible determinar la incidencia con precisión, ya que por un lado es frecuente encontrar relativa diversidad en los criterios diagnósticos, y por otra parte el hecho de que sea una enfermedad asociada a brotes epidémicos de procesos virales ha condicionado grandes variaciones en su detección, aún en una misma comunidad. Por último la forma de analizar y reportar la incidencia de esta enfermedad es tan variable que frecuentemente imposibilita la comparación entre diferentes series; así podemos referirnos al reporte de la Clínica Mayo (28) donde identifican que el síndrome de Reye representa el 7% de todos los niños con encefalopatía aguda internados en esa institución, o bien como Bagnell identifica una incidencia promedio de -- 0.75 a 0.09 por 100,000 habitantes en menores de 18 años de edad, en Canadá (29).

Por otra parte están bien descritas las "epidemias" de

síndrome de Reye frecuentemente acompañantes de brotes de infecciones por influenza B, ofreciendo oportunidad para estudios epidemiológicos mas cuidadosos.

Independientemente del análisis y metodología epidemiológicas empleadas para determinar la incidencia del Síndrome de Reye, es incuestionable como lo postulan Corey y De Vivo (9,30) que cada día es más frecuente la identificación de este síndrome, como queda demostrado en el trabajo de Lichtenstein y cols. (31), en que al efectuar un estudio en forma prospectiva rebasan completamente los pronósticos esperados en cuanto a casuística. Todo ésto podría apoyar la consideración propuesta por Crocker y colaboradores (2) de que esta enfermedad multifactorial, esta siendo influenciada en alguna forma aún no determinada por factores ambientales, no dependientes de procesos infecciosos-epidémicos, en donde se ha identificado una incidencia de 0.37/100,000 habitantes en los grupos de edades en riesgo (3).

En cuanto a la edad de presentación se han identificado determinados grupos en riesgo particular; así los reportes norteamericanos identifican que los pacientes en edad escolar son típicamente de raza blanca, clase media y de procedencia rural o suburbana, mientras que en los menores de un año son más frecuentemente negros, de estrato socioeconómico menor y procedentes de comunidades urbanas de pobres condiciones ambientales. Esta observación llevó a Hurrenlocher y Trauner (6,30) a considerar un paralelismo entre el síndrome de Reye y la poliomielitis epidémica previa a la época de inmunizaciones

CUADRO CLINICO.

Es bien conocido que el síndrome de Reye es una enfermedad en edades pediátricas, sin predilección por el sexo. Al revisar las diferentes publicaciones podemos considerar que la edad promedio

de aparición son los 8 años, con rangos de 4 meses hasta 17 años (3), aunque se han reportado casos esporádicos de Reye en adultos (32).

Se ha postulado que posiblemente el virus de influenza B este relacionado con los pacientes que presenten Reye en la edad escolar, sin embargo no se ha podido demostrar ninguna relación causa-efecto. Por otra parte son numerosos los reportes en donde la población predominantemente afectada corresponde a lactantes (3,33,34).

En relación al cuadro clínico, no hay franco predominio en cuanto a la modalidad de la primer fase, sin embargo todos los reportes coinciden al referir que las variantes a considerar son gastroenteritis, compromiso en vías respiratorias superiores y varicela. Siendo seguido en un plazo no mayor de 8 días de encefalopatía y posible compromiso sistémico.

Posiblemente la mejor forma de analizar la signosintomatología de esta entidad, consista en dividir a los pacientes en menores y mayores de un año de edad.

Los mayores de un año de edad, tienen un comportamiento clínico relativamente uniforme, desde el primer año hasta los 16, lo que permite una más fácil identificación. La enfermedad -como ya se comentó- es bifásica; siendo el prodromo de muy poca severidad, y en un lapso habitual de 24-48 horas la instalación del estado encefalopático expresado por vómitos, alteraciones del sensorio (muy frecuentemente de curso oscilante) aunado a crisis convulsivas y compromiso respiratorio.

El nivel de compromiso en la disfunción del sistema nervioso central habitualmente sigue un curso rostrocaudal en forma clásica. Los cambios pupilares son evidentes, el papiledema no se encuentra con regularidad y posiblemente existan disautonomías secundarias a disfunción hipotalámica (particularmente en el control de la -

temperatura.

Puede haber sangrado de tubo digestivo, sin que llegue a ser habitualmente masivo. La hepatomegalia se identifica en un 85% aproximadamente y la hepatopatía esta siempre presente. La pancreatitis puede presentarse entre 0 y 22% de los casos autopsiados.

Además de todo lo referido es frecuente que los pacientes en estas edades muestren súbitas y acentuadas variaciones en las condiciones clínicas, sin poder determinar una cronología confiable - en cuanto a la progresión de los estadios clínicos.

Los lactantes menores presentan manifestaciones clínicas un poco diferentes, el vómito no es una manifestación predominante y muy frecuentemente es la gastroenteritis la expresión clínica de la primer fase de la enfermedad. El debut de la encefalopatía puede ser con crisis convulsivas o incluso estado de coma y alteraciones en el automatismo respiratorio.

La gran mayoría de estos lactantes tienen hepatomegalia, hepatopatía en forma constante y es mayor la insidencia de hipoglicemia.

Todas estas manifestaciones manifestaciones son relativamente inespecíficas, por lo que es necesario un alto índice de sospecha para considerar el diagnóstico de síndrome de Reye.

En relación a los adultos el cuadro clínico es prácticamente idéntico al de los pacientes en edad escolar, teniendo quizá como única diferencia un comportamiento relativamente benigno en comparación a la población pediátrica.

PATOLOGIA.

Las alteraciones patológicas se han descrito en numero sos órganos, incluyendo hígado, cerebro, riñón, corazón y páncreas (1

4, 14-16, 22, 23, 25, 35-37).

Al aspecto macroscópico el hígado se encuentra aumentado de tamaño y de color amarillento. La alteración prominente en la microscopía de luz es un acúmulo microvesicular y difuso de lípidos dentro del citoplasma del hepatocito (esteatosis de gota fina), habitualmente sin desplazamiento del núcleo de su posición central. El citoplasma aparece "jabonoso" cuando es examinado con tinción hematoxilina-eosina. La necrosis hepatocelular y los infiltrados inflamatorios son elementos prácticamente ausentes en esta patología.

En relación al empleo de histoquímica se demuestra depleción de glucogéno en diverso grado (35), así como efectividad y/o concentración en la actividad de la deshidrogenasa succínica y citocromo oxidasa, no habiéndose identificado diferencias en relación a grupos control con ubiquinona, fosfatasa ácida y NADHtetrazolium reductasa.

Por otra parte, Sinatra y colaboradores (38) han demostrado en forma inobjetable alteraciones en las enzimas del ciclo de la urea, particularmente con carbamifosfat sintetasa y ornitintranscarbamilasa.

Todos estos resultados demostrados por histoquímica, - han permitido postular que el defecto es primariamente mitocondrial, consideración demostrada en numerosos estudios (35-37, 39), siendo Partin quien la define como una imagen de inflamación mitocondrial, con alteraciones pleomórficas en las crestas y fragmentación de ellas, vacuolización citoplasmática, proliferación de retículo endoplásmico liso y alteraciones en la morfología de aspecto diverso del hepatocito, a lo cual podríamos agregar la aportación de Bradel (40) en que postula la existencia de alteraciones relativamente específicas en los peroxisomas, posiblemente condicionadas por beta-3-tienil alanina.

En relación a la neuropatología del síndrome de Reye, el compromiso tanto en cerebello como en plexos coroides sugiere tener relación con la marcada elevación de ácidos grasos en sangre, condición bien demostrada en esta entidad; y en relación a la expansión de la matriz mitocondrial neurocítica (39) hay tres condiciones inespecíficas:

- a. Inclusiones intranucleares neurocíticas.
- b. Dilatación de procesos astrocíticos, y
- c. Formación de hendiduras y vesículas en tejido mielí-

nizado.

Posiblemente el edema cerebral se explique por los cambios mielínicos y astrocíticos. Además de estas alteraciones es frecuente encontrar cambios neuronales anóxicos totalmente inespecíficos

En corazón, riñón, y músculo esquelético existe evidencia de acumulación de lípidos. Los cambios mitocondriales en miocardio, riñón y músculo son semejantes a los encontrados en hígado (36). El páncreas puede mostrar necrosis focal y cambios inflamatorios y hemorrágicos, habiéndose demostrado también inclusiones intranucleares de tipo desconocido en tejido pancreático en ausencia de cambios inflamatorios.

ANORMALIDADES BIOQUÍMICAS.

En la descripción original de Reye (1) enfatizó la presencia de elevación en transaminasas séricas e hipoglicemia como alteraciones bioquímicas características. Desde entonces se han documentado numerosos desordenes metabólicos acompañantes a esta entidad (fig. 1). Huttenlocher y cols en 1969 (41), fueron los primeros en reportar la presencia de hiperamonemia en el síndrome de Reye y sugirieron que

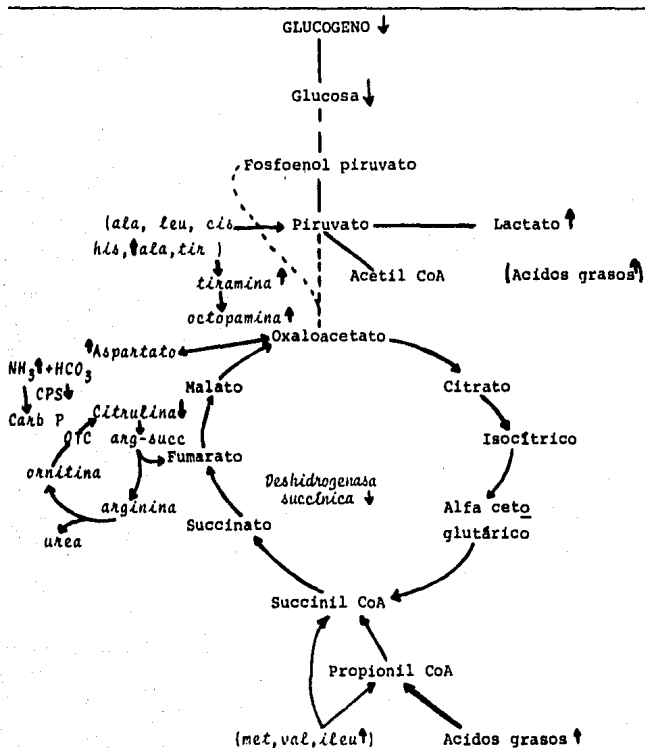


Fig. 1.- Diagrama de alteraciones metabólicas en el Síndrome de Reye.

el grado de hiperamonemia podría relacionarse con la severidad de la enfermedad. Esto ha sido sostenido por otros investigadores, y parece que concentraciones de amonio sérico mayores de 350 microgramos/dl se asocian a pobre expectativa de supervivencia.

La hiperamonemia está presente en virtualmente todos -

los pacientes con síndrome de Reye, particularmente en la fase temprana de la enfermedad. Esta alteración es transitoria y regularmente los niveles de amonio regresan a la normalidad en 24-48 horas, sin importar el tratamiento efectuado. Las reducciones transitorias en la actividad enzimática de los compuestos mitocondriales en el ciclo de la urea (ornitín transcarbamilasa y carbamil fosfosintetasa) explican la hiperamonemia. Además; el estado catabólico propio de la enfermedad, - la anorexia y el vómito aumenta la liberación de aminoácidos provenientes del tejido muscular, contribuyendo así a la hiperamonemia.

Las transaminasas séricas siempre están anormalmente elevadas, mientras que las bilirrubinas son característicamente normales.

La hipoglucemia, que en reportes iniciales fue considerada como de importancia capital, en estudios actuales ha quedado bien demostrada que ocurre solamente en el 40% de los pacientes menores de 4 años de edad (32). El mecanismo de la hipoglucemia no está claro, pero se considera como relacionado a un defecto en la gluconeogénesis hepática, habiéndose encontrado disminución en la actividad de piruvato-deshidrogenasa y piruvato carboxilasa.

La acidemia láctica es una frecuente anomalía, que puede relacionarse con alteraciones en el metabolismo oxidativo de glucosa, o a una producción acelerada por tejidos extrahepáticos, tales como músculo esquelético. Shannon y colaboradores (42) han demostrado producción de lactato de novo en cerebro de pacientes con síndrome de Reye, pudiéndose relacionar -al menos en parte- al daño mitocondrial.

La elevación de ácidos grasos libres en suero y ácidos grasos no esterificados se ha identificado en estos pacientes. Hay además elevaciones séricas en algunos ácidos grasos de cadena corta (propionato, butirato, isobutirato, valerato, isovalerato y octanoato). Po

sibles causas para la acidemia grasa incluyen mayor liberación del tejido adiposo como resultado de anorexia, vómitos, o una respuesta lipofítica a un virus, o un bloqueo en la beta-oxidación mitocondrial.

La concentración cerebral de octopamina esta elevada, - mientras que dopamina y norepinefrine estan disminuidas, sin embargo estas alteraciones se han demostrado en pacientes con encefalopatía hepática sin importar la causa. También se ha demostrado elevación de tiramina adjudicándole a esto un papel en la duración del estado de coma. La prolactina sérica se ha encontrado elevada y se ha correlacionado con la depleción hipotalámica de dopamina.

Se ha encontrado un incremento significativo en lisina glutamina, alanina y alfa-amino-n-butirato en los pacientes con Reye, proponiendo a este patrón de aminoacidemia como elemento diagnóstico. SE han considerado como posibles explicaciones de esta aminoacidemia una producción aumentada de origen muscular, así como una captación hepática comprometida y/o metabolización a este nivel.

Las concentraciones de glutamina en L.C.R. también estan elevadas y pueden reflejar un intento cerebral de depurar el exceso de amonio.

Las concentraciones de creatinfosfoquinasa estan elevadas, y las determinaciones de las isoenzimas demuestran tanto componente muscular como cardíaco, proponiéndose incluso un valor pronóstico - en función de la relación de las isoenzimas.

La hiperuricemia ha sido observada en diferentes ocasiones, siendo Aprille (43) quien ha implicado al Acido Úrico como el factor sérico responsable en la inhibición de la respiración mitocondrial, aunque la causa de esta elevación en el ácido úrico y sus consecuencias metabólicas no estan claras.

La hiperosmolaridad es una complicación frecuente en -

los pacientes con síndrome de Reye y usualmente se presenta por una -- combinación de deshidratación, diuréticos osmóticos, glucosa hipertónica, así como posibles efectos de las alteraciones metabólicas ya comentadas.

Posiblemente la alcalosis respiratoria tenga fundamento en un compromiso central, producida por alteraciones en tallo cerebral. Frecuentemente se observa además de la alcalosis, acidosis metabólica mixta. Puede identificarse la presencia de hipotensión, la que posiblemente este condicionada, tanto por problemas de volemia como de compromiso central.

Las alteraciones renales usualmente no son severas y - tienen comportamiento transitorio. Se expresan fundamentalmente por la retención de azoados- que puede ser secundaria a deshidratación, estado hiperosmolar o tubulopatía por infiltración grasa.

La elevación en las concentraciones de amilasa sérica sugestivas de pancreatitis se han reportado ocasionalmente. Hay depleción de depósitos de glucógeno hepático y compromiso en el metabolismo de carbohidratos, pudiendose encontrar elevación o disminución en la - concentración de insulina sérica en las fases agudas de Síndrome de Reye (44).

El tiempo de protrombina esta prolongado en estos pacientes. La cuenta plaquetaria es usualmente normal. Se han descrito - hipofibrinogenemia y descenso en factores de coagulación el factor -- VIII. Habitualmente no se encuentran productos de degradación de fibrina y aunque en raras ocasiones se ha descrito cuadros de coagulación - intravascular diseminada en estos pacientes, ciertamente no es frecuente en esta entidad.

En un reducido número de pacientes se ha identificado alteraciones en complemento sérico, particularmente una reducción tem-

prana en la actividad de C1 y C1S, previos al tratamiento, sin embargo no existe información suficiente que permita considerar a esta entidad como portadora de algún patrón específico de alteración en la respuesta inmune.

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de Síndrome de Reye descansa inicialmente en antecedentes y exploración clínica. El primer elemento es la historia de enfermedad aguda de posible etiología viral, la cual es seguida de un breve periodo de aparente resolución del cuadro, para posteriormente manifestar vómitos, letargia-agitación (en forma alternante) pudiendo llegar al delirio, estupor o coma. Es necesario el demostrar en base a exámenes de laboratorio la coexistencia de disfunción hepática (hiperamonemia, hipertransaminasemia aunados a cifras normales de bilirrubinas), además de contar con estudio citoquímico de L.C.R. que descarte patología inflamatoria y ausencia de cualquier otra enfermedad compatible con esta entidad.

Es tema de controversia hasta la actualidad la indicación de biopsia hepática en estos pacientes, en relación a la necesidad de documentar los cambios patológicos propios de la enfermedad, al respecto los Institutos Nacionales de Salud en Estados Unidos a través de la conferencia para el diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Reye han definido las siguientes indicaciones para este procedimiento diagnóstico:

1. Niños menores de un año de edad.
2. Casos atípicos (por ejemplo aquellos sin historia de prodromos, sin vómitos, o curso ondulante en las primeras horas).
3. En casos recurrentes.

4. En casos con historia familiar,
5. Cuando se ha considerado el recurso de un nuevo régimen terapéutico, potencialmente peligroso.

Personalmente consideramos que el diagnóstico de Reye, particularmente en nuestro medio no puede establecerse en forma inequívoca si no está apoyado por el recurso de la biopsia hepática, ya que como veremos en la Tabla 1, de diagnóstico diferencial, en algunas condiciones la única forma de establecer la diferencia será la información histológica.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial en el Síndrome de Reye.

I) ENFERMEDADES INFECCIOSAS:

- | | |
|-------------------------------------------|-----------------|
| - Meningitis. | - Hepatitis. |
| - Encefalitis viral. | - Salmonelosis. |
| - Septicemia por <i>Yersinia pestis</i> . | |

II) INTOXICACIONES:

- | | |
|------------------------------------|-----------------|
| - Enfermedad Jamaicana del vómito. | - Salicilatos. |
| - Tetraciclinas caducas. | - Clordane. |
| - Disulfirán. | - Fenformín. |
| - Pirrolicidina (Senecio). | - Metilbromuro. |

III) ENFERMEDADES METABOLICAS:

- | | |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| - Deficiencia de ornitíntranscarbamilasa. | - Mucoviscidosis. |
| - Defectos en la oxidación de ac. grasos. | - Deficiencia sist ^é de carnitina. |

IV) ENFERMEDADES HEPATOENCEFALICAS:

- Hepatoencefalopatía anóxica.
- Necrosis centrolobulillar ideopática con encefalopatía.
- Infecciones virales asociadas a enfermedades no infecciosas:
 - *encefalopatía y anemia hemolítica autoinmune por crioaglutininas
 - *neumonía por adenovirus 7 con extensión extrapulmonar.

V) OTRAS CONDICIONES:

Continuación Tabla 1. Diagnóstico diferencial en el Síndrome de Reye.

- | | |
|--------------------------------------------------|-------------------------------|
| - Enterocolitis y Shock endotóxico por Shigella. | - Insuficiencia Respiratoria. |
| - Hepatopatía asociada a desnutrición. | - Muerte súbita infantil. |
-

La presente Tabla fué tomada del artículo de Crocker y colaboradores y modificada por nosotros en base a nuestra experiencia.

ESTADIOS CLINICOS.

Desde el año de 1974 Lovejoy propuso la graduación del síndrome de Reye en cinco estadios y desde entonces el sistema empleado en casi la totalidad de los reportes.

El beneficio de observar este sistema es que permite la estandarización tanto para valorar resultados, como fundamentar pronósticos en bases sólidas.

El presente sistema se fundamenta en la exploración clínica, a la cual se le agregó posteriormente la información electroencefalográfica. En la siguiente página se presenta en la Tabla 2 los estadios clínicos del síndrome de Reye.

ETIOLOGIA Y PATOGENESIS.

En relación a los mecanismos patogénicos condicionantes de este síndrome hay en la actualidad cuatro consideraciones fundamentales (2):

1. La presencia de una toxina intrínseca que altera el metabolismo mitocondrial y secundariamente otras funciones metabólicas celulares.

Tabla 2. Estados clínicos en el Síndrome de Reye.

CARACTERÍSTICA	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV	ESTADIO V
Nivel de conciencia:	-Tranquilo y confuso.	-Agitación y de lirio.	-Coma superficial.	-Coma profundo	-Coma profundo
	-Respuesta a órdenes.	-Sin respuesta a órdenes.	-Rigidez de decorticación.	-Rigidez de decorticación.	-Parálisis flácida.
	-Vómitos.	-Movimientos no intencionados al dolor.	-Respuesta de decorticación al dolor.	-Respuesta extensora al dolor.	
Pupilas:	-Normales.	-Midriasis, norefléxicas.	-Midriasis, norefléxicas.	-Midriasis, bradicóricas, anisocóricas.	-Midriasis y pléjicas.
Patrón respiratorio:	-Normal o hiperventilación.	-Hiperventilación.	-Hiperventilación.	-Períodos de apnea.	-Sin automatismo.
E.E.G.:	-Normal o grado 1.	-Grado 2-3.	-Grado 3-4.	-Grado 3-4.	-Grado 5 o silencio eléctrico.
Reflejos					
Oculocefálico:	-Presente.	-Presente.	-Presente.	-Ausente.	Solamente reflejos espinales
Ciliocspinal:	-Presente.	-Presente.	-Ausente.	-Ausente.	
Plantar:	-Flexor.	-Extensor.	-Extensor.	-Extensor.	
Calóricos:	-Normal.	-Normal.	-Normal.	-Normal.	

2. La aparición de una toxina extrínseca que altera la respuesta del huésped durante la recuperación de una enfermedad viral.

3. Una susceptibilidad genética para el síndrome de Reye posterior a la exposición de una enfermedad viral específica o inespecífica.

4. Un defecto primario en el metabolismo de lípidos y amonio, que resulta en edema cerebral y coma, "disparado" por la exposición a una enfermedad viral.

Aunque estos conceptos frecuentemente son analizados en forma individual, lo más probable es que todos tengan determinada validez y que posiblemente un enfoque holístico de estas condiciones resulte al paso del tiempo la que explique correctamente esta entidad.

Se ha propuesto que los pacientes con síndrome de Reye tengan como factor predisponente una susceptibilidad genética, donde la infección viral sea el factor desencadenante y las alteraciones en el metabolismo de amonio y lípidos sean mediadores.

A favor de esta explicación podemos considerar el patrón clásico en esta enfermedad, así como determinadas características epidemiológicas, tales como presentarse en brotes coincidentes con la aparición de determinada epidemia viral; el ser una enfermedad predominante de comunidades rurales o suburbanas, así como el haberse demostrado determinadas sustancias tóxicas en el suero de los pacientes (46-49). Sin embargo este enfoque no aclara algunas circunstancias, como por ejemplo, el porque un paciente que se ha recuperado de un cuadro de Reye, al presentar nuevo proceso infeccioso no desarrolle encefalopatía nuevamente, siendo hasta ahora muy escasos los reportes de pacientes con cuadros recurrentes de Reye (50,51).

Karpati y colaboradores (52) han encontrado alteraciones metabólicas específicas tales como la deficiencia sistémica de carnití

na en esta entidad. También se han considerado varios agentes causales incluyendo micotoxinas (53), endotoxinas (54), pesticidas y solventes orgánicos (55) y medicamentos (48,56,57). El interés en las toxinas y Reye, se deriva en parte de la semejanza con la enfermedad Jamaquina del vómito (58), asociada a hipoglicinas y con la encefalopatía asociada a tremetol (9).

También ha llamado la atención las semejanzas entre -- síndrome de Reye y el hígado-riñón graso del ave, el cual puede prevenirse al aumentar la ingesta dietética de biotina (59). En el terreno experimental muchas de las alteraciones clínicas, bioquímicas y patológicas del síndrome de Reye pueden producirse en ratas al inyectarse ácido 4-pentenoico (análogo de las hipoglicinas). Sin embargo estos síndromes clínicos y experimentales, difieren del síndrome de Reye, especialmente en la ausencia de cualquier pródromo identificable antes de la aparición de las manifestaciones neurológicas.

TRATAMIENTO.

Ya que la etiología del síndrome de Reye es desconocida hasta la fecha el tratamiento está dirigido al manejo sintomático -- de estos pacientes, más que la causa, con particular énfasis en el compromiso del sistema nervioso central independientemente de las múltiples y complejas alteraciones metabólicas.

En el reporte original de Douglas Reye los pacientes -- habían recibido diferentes esquemas terapéuticos que incluyeron dexametasona, glucosa hiperosmolar y una combinación de glucosa e insulina -- no demostrando en aquel entonces ninguna diferencia en cuanto a sobrevivida, sin embargo los grupos fueron pequeños y no significativos.

En 1972 se propone la primer contribución terapéutica

mayor, al reportarse mejor sobrevida con el empleo de exanguíneo transfusión (59). El racionamiento para indicar este recurso terapéutico es el depurar amonio, remplazar factores de coagulación y el remover "toxinas no identificadas". A partir de este trabajo los resultados reportados con la exanguíneo transfusión han sido totalmente disímbolos, sin poder identificar un beneficio definitivo con este manejo.

También se ha sugerido el empleo de altas dosis de glucosa e insulinoterapia, basado en el hecho de que las concentraciones de ácidos grasos libres en suero están elevadas en estos pacientes, la insulina bloqueará la liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo al inhibir a la lipoprotein-lipasa, y la glucosa conservará el equilibrio de la reacción que permitirá a los ácidos grasos el ser transportados al tejido adiposo. Esta forma de tratamiento ha sido empleada en forma esporádica y los resultados son difíciles de valorar, sin embargo consideramos que hasta ahora solamente puede considerarse como una medida auxiliar en el tratamiento de estos pacientes.

La diálisis peritoneal se empezó a usar con el fin de la depuración de amonio, los resultados iniciales fueron alentadores, sin embargo el seguimiento en estudios prospectivos no ha ofrecido resultados consistentes.

En los últimos años se ha intensificado la monitorización de la presión intracraneana como elemento terapéutico casi indispensable en estos pacientes y comentaremos más al respecto en siguientes párrafos.

En términos generales el tratamiento de un paciente con síndrome de Reye puede dividirse en tres aspectos fundamentales:

1) Cuidados intensivos: Sin importar el desconocimiento hasta ahora de la etiología del síndrome, todos los pacientes con tal diagnóstico deberán de ser internados en una unidad de cuidados in

tensivos, determinando los más pronto posible el estadio clínico.

Para un paciente en estadio I o II, las medidas de asistencia consisten en vigilancia estrecha, glucosa hipertónica (dextrosa al 15%) y corrección de cualquier alteración hidroelectrolítica. Para pacientes con estadio III o más avanzado se han propuesto diferentes esquemas y a continuación comentaremos el protocolo seguido en la Universidad de California en San Diego (60): se instalan líneas de presión venosa central y arterial, se aplican sondas (Foley y Levine), se efectúa estricto control de líquidos y se manejan soluciones endovenosas con glucosa al 20% con balance electrolítico y volúmen a dos tercios del calculado para mantenimiento. Los pacientes son intubados en forma electiva y la ventilación asistida se efectúa según necesidades. La temperatura se mantiene en valores normales bajos. Se emplea metilcelulas (gotas oftálmicas) cada cuatro horas y se evita cualquier estímulo sensorial innecesario.

2) Corrección de anomalías metabólicas: Se intenta mantener glicemia entre 125 y 175 mg/dl y la osmolaridad sérica por abajo de 310 miliosmoles. El papel de la fisioterapia respiratoria en pacientes con Reye es controversial particularmente al definir los riesgos entre elevación de la presión intracraneana y acumulación de secreciones en el árbol traqueobronquial, siendo conveniente el evitar los cambios de posición manteniendo al paciente en supino con la cabeza a 30°.

La insulina a dosis de 1 unidad por cada 5gm. de glucosa administrada, en intervalos de cuatro horas (con la intención de disminuir la concentración de ácidos grasos libres en sangre), siempre y cuando haya monitorización regular de los valores de glucemia es recomendada.

Puede emplearse neomicina por sonda nasogástrica a do-

sis de 100mg/kg/día o lactulosa a 1-2gm/kg/día con el fin de disminuir la acumulación de amonio. El tiempo de protrombina y otras alteraciones de la coagulación pueden corregirse por la administración de plasma fresco a dosis de 10mgs/kg o por exsanguíneo transfusión calculada a doble volumen, reduciendo con esto también las concentraciones de amonio sérico. Aunque no se ha demostrado efectividad se continua usando la vitamina K 1 a 5 mgs I.V. diariamente hasta la normalización en los factores de coagulación.

Si se manifiestan desde el inicio las crisis convulsivas, o hay actividad paroxística electroencefalográfica se sugiere el empleo de fenitoin intravenoso, con una dosis de impregnación de 15 a 20 mgs/kg, con mantenimiento diario de 5 a 7mgs/kg. Aunque los barbitúricos tienen el hipotético efecto favorable en relación a manejo anti~~dem~~o, no es recomendable su empleo por las modificaciones producidas en la exploración clínica, lo mismo se aplica para los diazepínicos y otros sedantes.

El empleo de heparina debe de restringirse al máximo, y recordar que la heparina estimula la liberación de ácidos grasos.

3) Tratamiento de la hipertensión endocraneana: Una -- vez corregido el tiempo de protrombina es recomendable aplicar un monitor de presión intracraneana, no habiendo hasta ahora una clara indicación para algún tipo especial de monitor (intraventricular, subaracnoideal o epidural). Es necesaria la monitorización en forma continua hasta que el paciente despierta y cualquier elevación superior de 20mm de Hg en la presión intracraneana exige tratamiento vigoroso. El objetivo de tal monitorización es el evitar cualquier compromiso de perfusión cerebral. El tratamiento de la hipertensión endocraneana consiste de las siguientes medidas.

- Manitol en microdosis (0.25mgs/kg cada 6 horas) con

el fin de mantener la presión intracraneana por debajo de 20mm de Hg. No hay dosis máxima de manitol, y el factor limitante en su empleo es la hiperosmolaridad que compromete el funcionamiento renal, por lo que el mantenimiento de la osmolaridad sérica por debajo de 310 miliosmoles garantiza efectividad y bajo riesgo a esta modalidad terapéutica.

- Ventilación asistida con hiperventilación que permita mantener la PCO_2 en 25 a 30 Torr.

- Bloqueo muscular con bromuro de pancuronio a dosis - de 0.1-0.2 mg/kg por dosis.

- Si se emplea un cateter intraventricular en la monitorización de presión intracraneana, habrá que evitar el retirar cantidades mayores de 1ml. en cada medición, ya que el retiro de cantidades mayores puede causar colapso ventricular y disfunción del dispositivo de monitorización.

- A pesar de la efectividad reportada con el manejo de barbitúricos y presión intracraneana elevada, hay que tener en consideración los efectos hipotensores acompañantes, y la hipoxia y cambios - en el gasto cardíaco, por lo que no puede tomarse a la ligera el empleo de este medicamento, por lo que conviene el reservar el "coma barbitúrico en pacientes con hipertensión refractaria a otras medidas. La forma de inducir este coma es con una dosis inicial en bolo de pentobarbital a 3-4mgs/kg, seguido por dosis horarias de 100-200mgs por hora hasta alcanzar nivel sérico de 3-4 microgramos/dl.

- El empleo de craniectomía descompresiva es poco valorable en estos pacientes, ya que habitualmente se conserva como la última medida terapéutica, lo que hace que los pacientes sometidos a ésta tengan poca expectancia de vida.

- La hipotermia no ha demostrado efectividad en los pacientes con Reye.

PRONOSTICO.

Tanto el pronóstico para sobrevida, como para calidad de sobrevida ha mejorado radicalmente en los últimos años, particularmente en aquellos pacientes en quienes el manejo médico se establece antes de alcanzar el estadio III, lo que enfatiza nuevamente la necesidad de un diagnóstico temprano que permita un manejo intensivo completo y con ésto la conquista del real beneficio en los pacientes.

Por otra parte en la gran mayoría de las series publicadas hay unanimidad en cuanto al pobre pronóstico de los pacientes - con Reye en estadio III o más avanzados, independientemente de la, o - las modalidades terapéuticas implicadas.

En relación alas evaluaciones en los sobrevivientes, se estima que al menos un 10% de los pacientes permanecen con severo compromiso neuronal, y las evaluaciones neuropsicológicas demuestran dificultades en el rendimiento escolar, integración visomotora, capacidad para resolver problemas táctiles, secuencialidad y formación conceptual. Estos defectos parecen relacionarse con la severidad de la - enfermedad y duración del coma (61,62).

MATERIAL Y METODOS.

MATERIAL Y METODOS.

El presente estudio se efectuó en forma retrospectiva, recurriendo a dos fuentes de obtención de datos. Por una parte se revisó el archivo del servicio de Patología del Instituto Nacional de Pediatría (tanto estudios de biopsias como autopsias) recolectando aquellos casos con diagnóstico histopatológico de síndrome de Reye o hepatopatía compatible con síndrome de Reye. Por otra parte se revisó el Archivo Clínico del mismo instituto, seleccionando a todos aquellos casos con diagnóstico de síndrome de Reye, hepatopatía en estudio o coma en estudio.

De esta forma contamos con dos grupos de pacientes; aquellos en los que la fuente de obtención fué el diagnóstico histopatológico, y el segundo con diagnóstico o posibilidad diagnóstica en bases clínico-bioquímicas.

Para análisis se seleccionaron los casos que tuvieran los siguientes criterios de inclusión:

I) Cuadro prodrómico: Ya fuese catarral o enteral, aunado a la aparición súbita de vómitos (primera expresión clínica de encefalopatía en esta entidad), así como compromiso en el estado de conciencia y crisis convulsivas.

II) Hepatopatía: La cual se demuestra con elevación en los valores séricos, ya sea de transaminasas o amonio, aunados a cifras normales de bilirrubinas en sangre.

III) L.C.R.: Con características tanto citoquímicas como bacteriológicas que excluyan cualquier posibilidad de neuroinfección.

IV) Estudio histopatológico del hígado: En cada paciente, ya sea por biopsia o estudio postmortem.

Con los criterios de inclusión ya enunciados, y en ba-

se al grado de certeza diagnóstica los casos fueron agrupados de la siguiente forma:

A) LESION HISTOPATOLOGICA TIPICA: Esteatosis de gota fina, panlobular, sin necrosis, con mínimas o nulas reacciones inflamatorias o colestasis y con alteraciones mitocondriales detectadas en el estudio con microscopía electrónica.

B) LESION HISTOPATOLOGICA COMPATIBLE: Esteatosis irregular, no panlobular, con gota gruesa y gota fina y moderada depleción de glucógeno, sin alteraciones específicas.

C) HIGADO NORMAL: Diagnostocado en base a los estudios de microscopía de luz.

D) LESION HISTOPATOLOGICA EXCLUYENTE: Casos con histopatología específica de otras entidades necróticas y/o inflamatorias - que explicasen el cuadro clínico.

E) CUADRO CLINICO CARACTERISTICO: Paciente con historia de cuadro prodrómico, encefalopatía, hipertransaminasemia (mayor de 2.5 lo normal) y/o hiperamonemia (mayor de 1.5 lo normal) y con líquido cefalorraquídeo sin actividad inflamatoria.

F) CUADRO CLINICO COMPATIBLE: Aquellos en que no se detectó pródromo, vómitos o bien las enzimas o amonio no rebasaron los límites antes descritos.

Siquiendo este proceso, integramos una casuística de treinta y seis pacientes que serán analizados en el presente estudio.

OBJETIVOS .

OBJETIVOS.

El síndrome de Reye ha sido motivo de innumerables debates, críticas e imprecisiones, tanto en el concepto, elementos de diagnóstico y esquema de tratamiento ideal.

Por otra parte el conocimiento de la experiencia al respecto en nuestro medio es deficiente, lo que ha condicionado tanto la apreciación fallida acerca de pacientes Mexicanos con síndrome de Reye, como el desconocimiento de los elementos esenciales en el perfil de tal enfermedad.

En nuestro momento histórico, durante la Residencia nos encontramos que el diagnóstico de Reye era sujeto a numerosos mitos e ideas infundadas, ya que no existía adecuada difusión de esta entidad, y aunque en los años 1976 y 1977 se registró mayor incidencia de pacientes con Reye en el Insituto, solamente uno tuvo la consideración diagnóstica en bases clínicas, siendo el resto de los casos diagnosticados en estudios postmortem, y a pesar de haberse presentado estos casos en sesiones clínico-patológicas no se logró el impacto deseado.

Así pues, en base a primeras experiencias personales que tuvimos en el año de 1981, empezamos a trabajar en equipo con nuestros Revisores de Tesis, identificando y difundiendo los nuevos casos en el Instituto Nacional de Pediatría, sin embargo todavía existe un importante grado de desconocimiento de la entidad, así como información errónea que con cierta frecuencia condiciona impedimentos en el diagnóstico, o bien el sobrediagnóstico en estos pacientes.

Es por todo lo anterior, nuestro principal objetivo al realizar el presente trabajo de Tesis el difundir las características de los pacientes con síndrome de Reye, en 14 años de actividad del Ins

tituto Nacional de Pediatría, con el fin de facilitar el conocimiento al respecto, elevar el grado de sospecha clínica que nos permita mayor rapidez en el diagnóstico y tratar de evitar los mitos y las actiudes anecdóticas al hablar del síndrome de Reye.

RESULTADOS .

síndromes de Reye; sin embargo la histología es absolutamente normal con microscopio de Luz. Para estos pacientes cabe la consideración de que posiblemente fueran auténticos síndromes de Reye y que estuvieran cursando por temporalidad con histología normal -condición que se ha definido como Reye Grado 0 (4)- sin embargo al revisar los registros de estos pacientes no encontramos un comportamiento uniforme en relación a tiempo de evolución, lapso en que se efectuó el estudio histopatológico o cualquier otro factor en tiempo que nos permitiese asegurar que la normalidad del estudio histológico hubiese estado condicionada por razones de evolución, por lo que decidimos considerar a estos pacientes solo como posibles síndrome de Reye.

- Hay un paciente en quien la histología es normal y la imagen clínico-bioquímica es solamente compatible con el diagnóstico, por lo que el grado de certeza diagnóstica en este paciente es débil, aunque no excluyente de la patología motivo de nuestro estudio.

- El tercer sub grupo lo constituyen cuatro pacientes en que toda la información obtenida nos permitía calificarlos como compatibles portadores de Reye, sin poder garantizarlo ni tampoco excluirlo. Consideramos que si el objetivo de este trabajo es obtener la caracterización de los pacientes con síndrome de Reye era indispensable el ser estrictos para poder integrar un grupo con incuestionable síndrome de Reye, y el hecho de que estos pacientes fueran calificados solamente como compatibles nos obligaba a considerar a estos pacientes en este segundo grupo.

El tercer subgrupo, integrado por veintitrés pacientes, es en base a la información clínica, de laboratorio e histopatológica el representativo como indiscutible síndrome de Reye, ya que coinciden como característicos tanto la información clínico bioquími

ca y la histológica (once pacientes); o bien uno de los dos criterios es característico, mientras que el otro es totalmente compatible (doce pacientes). Es este el material que manejaremos a partir de este momento para el análisis y consideraciones de la casuística de síndrome de Reye en el Instituto Nacional de Pediatría.

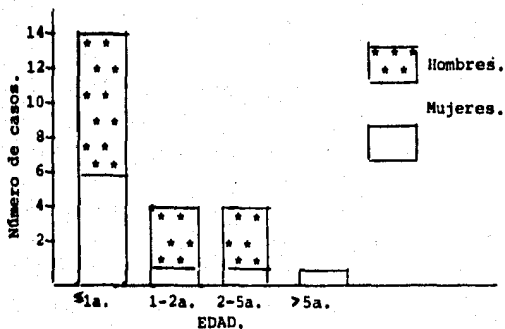
SEXO.

Catorce pacientes son del sexo masculino y 9 del femenino, no se identifica una particular asociación del sexo y edad, pronósticos, cuadro clínico y pronóstico.

EDAD.

La Tabla 4 presenta la distribución de los pacientes por grupos de edad, donde como se puede observar nuestra casuística - esta integrada predominantemente por pacientes menores de dos años de edad (78.26%).

Tabla 4. Distribución por edad y sexo en pacientes con Síndrome de Reye.

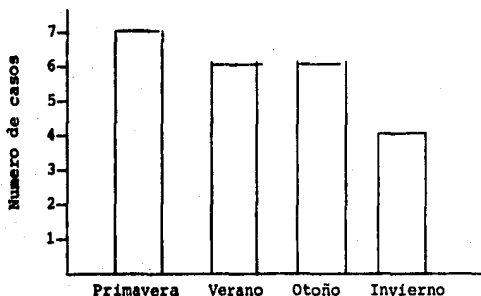


El rango de edad fluctuó desde 52 días de el paciente más joven y de 6 años el caso de mayor edad. La media fué de 11 meses con modo de cuatro meses (tres casos) y el promedio de nuestra casuística se ubica en 16.82 meses de edad.

DISTRIBUCION ESTACIONAL.

Al analizar la distribución de casos en función de la estación del año no encontramos ninguna en la que predominara la incidencia de síndrome de Reye, demostrándose ésto claramente en la Tabla 5, expuesta a continuación.

Tabla 5. Distribución estacional de casos con Síndrome de Reye.



Tampoco se demostró predominio en la incidencia al analizar la casuística en relación al mes de presentación. En cuanto a la aparición de síndrome de Reye por años, a los largo de los 14 años que implicaron nuestra revisión, identificamos dos periodos con elevada incidencia de esta enfermedad. Ambos periodos son bienales, el primero corresponde al periodo de 1976-1977 (sietes casos) y el segundo de 1981 a 1982 (diez casos).

En cuanto a la modalidad de la primer fase, encontramos que el cuadro enteral tendió a acumularse en los primeros cuatro días, mientras que el cuadro catarral, aunque de amplia dispersión - mostró tendencia a condicionar un lapso de mayor duración para la aparición de la segunda fase. Aunque el promedio de todos los pacientes con cuadro enteral entre la primera y segunda fase es de 4 días, mientras que cuando se trató de manifestaciones catarrales el lapso promedio fué de 4.4.

Los dos cuadros de hipertermia se presentaron con intervalos de 5 y 6 días respectivamente.

CUADRO CLINICO.

Los 23 pacientes que integraron este grupo de análisis tuvieron un curso bimodal, en donde la segunda fase se expresó - por la aparición de encefalopatía, cuyas manifestaciones se señalan en la Tabla 7

Tabla 7. Manifestaciones clínicas de encefalopatía en el Síndrome de Reye.

1. ALTERACIONES DE CONCIENCIA	23 casos.
- Somnolencia	6 pacientes.
- Estupor	4 pacientes.
- Coma	13 pacientes.
2. CRISIS CONVULSIVAS	21 casos.
- Tónico-clónico generalizadas	13 pacientes.
- Motoras parciales	6 pacientes.
- Estado epiléptico	2 pacientes.
3. VOMITOS	19 casos.
- Leves	5 pacientes.
- Moderados	6 pacientes.
- Severos	8 pacientes.

Como se puede observar en la Tabla anterior, la manifestación constante de encefalopatía en nuestros pacientes fué el compromiso en el estado de conciencia (23 de 23 pacientes) siendo el estado de coma la expresión más frecuente. No contamos con suficiente información en los expedientes como para poder detallar en mayor grado esta información.

Es importante mencionar que en la elaboración de esta Tabla se tomó en cuenta el estado de conciencia en que llegaron los pacientes al Instituto, ya que obviamente hubo variaciones en ambos sentidos durante su estancia hospitalaria.

Al considerar las crisis convulsivas, encontramos que el 61% de los 21 pacientes con crisis convulsivas, presentaron la modalidad de tónico-clónico generalizadas. El 30% presentaron crisis parciales motoras, y el resto se manifestaron como estado epiléptico.

El vómito no se presentó en todos nuestros pacientes, habiéndose identificado la presencia de éste al inicio de la encefalopatía en el 82% de nuestra casuística, de estos pacientes aquellos -- que cursaron con vómitos en forma severa, presentaron además de las manifestaciones propias del síndrome, alteraciones hidroelectrolíticas de diversas características.

La exploración clínica al ingreso de estos pacientes demostró datos interesantes, ya que si es bien conocido que el cuadro clínico se caracteriza por el curso bifásico multicitado y existe signosintomatología encefálica, es cierto también que el síndrome de Reye es una enfermedad sistémica, lo que le permite expresarse con cierto pleomorfismo, particularmente en cuanto a las alteraciones clínicas y las manifestaciones bioquímicas de disfunción hepatorenal predominantemente.

En la Tabla 8 se demuestran las alteraciones en la ex

En el primer periodo referido solo un caso tuvo diagnóstico clínico, mientras que el segundo lapso el diagnóstico se postulo en el 70% de los pacientes en base a información clínico-bioquímica.

PRODROMOS.

La modalidad de los pródromos o primera fase de la enfermedad se presenta en la Tabla 6, destacando que el cuadro más frecuentemente asociado fué el catarral, que hubo cuatro pacientes con sintomatología mixta (catarral-enteral al inicio del padecimiento y en dos pacientes solamente se refirió hipertermia, sin ninguna otra manifestación acompañante en la primer fase de la enfermedad.

Tabla 6. Pródromos o primer fase en los pacientes con Síndrome de Reye.

CUADRO CATARRAL.	15 casos.
CUADRO ENTERAL.	9 casos.
HIPERTERMIA.	2 casos.

Llama la atención en nuestra casuística que nunca registramos casos de varicela. Al analizar la relación entre la modalidad del pródromo y edad o sexo, no identificamos ninguna particularidad en cuanto a la sintomatología catarral y enteral. En relación a los dos pacientes que mostraron exclusivamente hipertermia, los dos son lactantes menores y hay uno de cada sexo.

Al analizar el lapso entre la primer manifestación y el inicio de la encefalopatía, esta tuvo un rango de uno a 8 días, - la media fué de 4 días, el modo de 3 (siete casos) y el promedio fué de 3.95.

ploración física, y como puede observarse no existe una alteración -- que sea uniforme a este grupo de pacientes.

Tabla 8. Exploración física al ingreso en pacientes con síndrome de Reye.

1. LESION DE TALLO CEREBRAL:	
- Signos difusos	15/23 pacientes.
- Signos focales	6/23 pacientes.
2. FUNDOSCOPIA:	
- Papiledema	7/17 pacientes.
- Normal	10/17 pacientes.
3. HEPATOMEGALIA:	
- Presente	13/23 pacientes.
- NO detectada	10/23 pacientes.
4. INSUFICIENCIA CARDIACA:	7/23 pacientes.
5. INSUFICIENCIA RENAL:	6/23 pacientes.

En el primer inciso de la tabla se analizan las manifestaciones de lesión de tallo cerebral, en donde lo predominante es que se tratase del tipo difuso, siendo las manifestaciones más frecuentes el compromiso bilateral en pares craneales (VI, III y pares - bajos en ese orden respectivamente). Los signos focales de tallo se manifestaron por compromiso unilateral del motor ocular común o compromiso unilateral -también- de vías largas. En dos pacientes la información clínica no permite hacer ninguna consideración, por lo que la casuística a este respecto esta integrada por 21 casos.

Queremos aclarar que en este inciso no hemos considerado a las alteraciones del sensorio, ya que si bien éstas pueden ser secundarias a alteraciones de tallo produciendo disfunción reticular, es también posible que estas mismas alteraciones esten producidas por

disfunción diencefálica y/o bihemisférica, por lo que no incluimos a las alteraciones de conciencia en esta Tabla.

El estudio fundoscópico se efectuó en 17 pacientes, - en los restantes no se consigna y de este grupo con tal valoración el 47% mostraron alteraciones confirmatorias de hipertensión endocraneana. Al respecto no hubo predominio por sexo, edad, tiempo de evolución o manifestaciones clínicas.

La hepatomegalia se detectó por maniobras clínicas en trece de los veintitrés pacientes (56%) siendo los lactantes los más frecuentemente afectados. El funcionamiento hepático se comentará posteriormente.

Se detectó insuficiencia cardíaca en siete de los -- veintitrés pacientes (30%), presentándose habitualmente en las primeras cuarenta y ocho horas de iniciada la encefalopatía, afectando a los grupos de menor edad. La insuficiencia renal se diagnosticó en -- seis de nuestros pacientes (26%), siendo de comportamiento agudo, de presentación en las primeras cuarenta y ocho horas y también con predominio por los grupos de menor edad.

Se han excluido de esta Tabla a aquellas manifestaciones secundarias a complicaciones en el manejo de los pacientes y de aparición tardía, ya que consideramos que no corresponden al perfil -- propio de la entidad.

EXAMENES DE LABORATORIO.

Hemos dividido los estudios bioquímicos en aquellos que exploran la función hepática, la función renal y por último el líquido cefalorraquídeo.

En todos nuestros pacientes se estudió el funciona---

miento hepático, sin embargo no fué en forma estandarizada careciendo de un perfil completo de laboratorio en todos nuestros pacientes. Como parte de los criterios de inclusión consideramos el demostrar hipertransaminasemia y/o hiperamonemia, lo que, obviamente cumplen nuestros pacientes.

La Tabla 7 muestra los resultados en las pruebas de funcionamiento hepático y se observa que la elevación de la transaminasa glutamo oxalacética fué la única anormalidad uniformemente detectada al ingreso de los pacientes (considerando como exámen de ingreso aquel que se efectuaba en las primeras 48 horas del internamiento).

Al analizar la evolución en tiempo de las transaminasas, aunque la cantidad de exámenes no es significativa la T.G.O. demuestra una tendencia al descenso en forma regular si se agrupan los exámenes en periodos de 48 horas. En relación a la T.G.P. no se puede demostrar tal regularidad en el descenso, sin embargo el número de estas determinaciones es mucho menor.

Tabla 9. Resultados de las pruebas de función hepática al ingreso en pacientes con síndrome de Reye.

- ELEVACION DE T.G.O.	18/18 casos.
- ELEVACION DE T.G.P.	17/18 casos.
- HIPERAMONEMIA	8/10 casos.
- HIPOPROTROMBINEMIA	16/19 casos.
- HIPERFOSFATASIA	13/17 casos.
- HIPOFIBRINOGENEMIA	6/7 casos.

No existe una relación constante entre ambas transaminasas al momento del ingreso, y existen grandes variaciones al respecto, fluctuando desde 1:1, hasta 1:30 (T.G.P.:T.G.O.)

Al analizar nuestra casuística en relación al grado -

de elevación de T.G.O. en suero, agrupamos a los pacientes en aquellos con elevaciones hasta 2 veces lo normal; de 2 a 4; de 5 a 10, y más de 10 veces. Al evaluar estos subgrupos obtuvimos las siguientes observaciones al respecto:

- No hay diferencias en cuanto a edad en tales subgrupos.

- No hay diferencias en sexo.

- El lapso entre la primera y segunda fase de la enfermedad fué ligeramente más breve en el primer subgrupo, sin embargo no pudo demostrarse ninguna relación entre magnitud de hipertransaminasemia y duración de tal período.

- No existe ninguna relación entre transaminasas y amonio cuando ambos estudios se efectúan en forma simultánea.

- Ninguno de los cuatro subgrupos mostró comportamiento clínico particular.

En relación a la hiperamonemia la table demuestra -- que solamente 8 de 10 pacientes en quienes se determinó amonio en -- las primeras cuarenta y ocho horas demostraron elevación de éste, al alcanzando los otros dos pacientes cifras elevadas (mayores de 1.5 la normalidad) en un plazo hasta de cinco días.

Por lo reducido del material no se puede efectuar -- consideración alguna en función de la cifra de amonio en sangre.

Del resto de las pruebas de funcionamiento hepático, se demostró que la hipoprotrombinemia (no atribuible a otras causas) estaba presenta en 16 de 19 pacientes, de los cuales dos cursaron -- con sangrado de tubo digestivo alto y uno más cursó con diátesis hemorrágica y equimosis y sangrados en diferentes sitios acompañando -- al inicio de la encefalopatía.

Encontramos hiperfosfatasia en 13 pacientes de 17 so metidos a este estudio, los cuatro restantes alcanzaron la elevación

de tal enzima en un plazo no mayor de cuatro días después de iniciada la encefalopatía.

La hipofibrinogenemia se identificó en seis de siete pacientes, y al igual que en los casos de hipoprotrombinemia no existía otro factor causal identificado. De estos seis pacientes, dos fueron los portadores de sangrado de tubo digestivo alto y uno con diátesis hemorrágica ya comentados.

Recordamos que todos los pacientes cursaron con cifras normales de bilirrubina sérica.

La cifras de glucemia no demuestran resultados uniformes, encontrando hipoglicemia en 14 de los 23 pacientes, siendo ésta menor de 20mg% en cuatro casos, hubo normoglicemia en 3 e hiperglucemia en 5.

Los resultados en los exámenes de funcionamiento renal se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Resultados de las pruebas de función renal al ingreso, en pacientes con síndrome de Reye.

ELEVACION DE POTASIO	12/21 casos.
ELEVACION DE CREATININA	6/19 casos.
ELEVACION DE UREA	17/21 casos.
ELEVACION DE Ac. URICO	12/12 casos.
EXAMEN GENERAL DE ORINA ANORMAL	14/20 casos.

La retención de potasio se detectó en el 57% de los pacientes al momento de su ingreso alcanzando valores hasta de 7.4, - las cifras mas elevadas se encontraron con mas frecuencia en los pacientes de menor edad.

La creatinina se encontró elevada en el 31% de los pacientes, oscilando desde 0.2 hasta 5.1 mg%, nuevamente los grupos de

En el caso de la retención de urea, aunque alcanza un porcentaje muy elevado (85% de la casuística) y se registran cifras - hasta de 326 mg%, es una alteración que tiende a normalizarse con relativa rapidez.

Al respecto del Ac. Urico, obtenemos en nuestra ca---suística que el 100% de los pacientes en quienes se determinó en las primeras 48 horas de su llegada al Instituto, eran portadores de hiperuricemia con rangos desde 8, hasta reportes numerosos que señalan valores superiores a 15 mg% y sin mantener relación proporcional con las cifras de creatinina u otro parámetro de función renal.

Además de las observaciones anteriores encontramos -- que tanto los azoados como la retención de potasio se normaliza al --tercer día de evolución, mientras que el Ac. Urico mantiene cifras elevadas incluso en el séptimo día (la cifra promedio para este lapso es de 10.16mg%).

El exámen general de orina demostró como las alteraciones más frecuentes proteinuria y eritrocituria (cinco ocasiones -- respectivamente), siendo seguida de leucocituria (4 casos) cetonuria 3 y clindruria 1. Ninguno de los estudios demostró positividad al exámen bacteriológico.

Los hallazgos en el estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo integran la Tabla 11.

En cuanto a la manometría, desafortunadamente solo se efectuó en tres pacientes, siendo superior a 250 mm de agua en dos de ellos y el tercero se reportó cifra de 100mm de agua.

Para valorar las condiciones de la glucorraquea, seguimos los conceptos clásicos, así pues la normoglucorraquea se definió como el 60 a 100% de la cifra de glucemia, y en base a ésto se determinaron tanto hipo como hiperglucorraquea.

Tabla 11. Resultados del estudio citoquímico del L.C.R. al ingreso, en pacientes con síndrome de Reye.

MANOMETRIA ELEVADA	2/3 casos.
HIPERGLUCORRAQUEA	5/23 casos.
NORMOGLUCORRAQUEA	14/23 casos.
HIPOGLUCORRAQUEA	4/23 casos.
HIPERPROTEINORRAQUEA	2/23 casos.
NORMOPROTEINORRAQUEA	8/23 casos.
HIPOPROTEINORRAQUEA	13/23 casos.
CELULARIDAD MENOR DE $5 \times \text{mm}^3$	23/23 casos.

En relación a la proteinorraquia el hallazgo más frecuentemente encontrado fué la hipoproteinorraquia, con cifras menores a 20mg\% en el 56% de los casos, la hiperproteinorraquia solamente se identificó en el 8% de los casos.

Por último, en relación al estudio citoquímico del L.C.R. queremos hacer énfasis en que la celularidad, como era de esperar por los criterios de inclusión, la celularidad siempre fué menor de $5 \times \text{mm}^3$, descartando así un componente inflamatorio a este nivel.

EXAMENES DE GABINETE.

A diez pacientes se les efectuó estudio electroencefalográfico (E.E.G.), de los cuales nueve demostraron depresión generalizada de la actividad, cortico subcortical, difusa y variable en severidad siendo calificados desde grado II hasta IV, sugestivos de compromiso encefálico bihemisférico y con probables alteraciones en la electrogénesis cerebral. Solamente un paciente tuvo un registro paroxístico, bilateral y simétrico, coincidente con estado epiléptico (uno de los dos pacientes con tal manifestación).

No se identificó ningún factor particularmente asociado con las alteraciones electroencefalográficas.

No se practicó ningún otro estudio de neurofisiología en estos pacientes.

Se practicaron solamente tres estudios electrocardiográficos (E.C.G.), demostrando en dos de ellos datos de hiperkalemia y en el tercero bloqueo A-V de segundo grado.

En relación a los estudios anatomopatológicos efectuados a estos pacientes, en 17 casos la confirmación del diagnóstico se efectuó en base al estudio postmortem en estos pacientes, solamente 9 tuvieron la consideración diagnóstica (52%) antes de la defunción del paciente. En siete pacientes el diagnóstico se estableció en base a material de biopsia, de estos siete pacientes en seis existía el diagnóstico presuncional de Síndrome de Reye y uno fué sometido al procedimiento con diagnóstico de "hepatopatía en estudio".

En esta casuística, contamos con un paciente a --- quien se le efectuó biopsia hepática inicialmente, y al fallecer se efectuó también estudio necrópsico.

Es de llamar la atención que el primer paciente con biopsia hepática con diagnóstico presuncional es en el año de 1981, y a partir de esa fecha es cuando se ha incrementado la solicitud de biopsias con este fin.

TRATAMIENTO.

Por la forma en que está diseñado el estudio y la diversidad de esquemas terapéuticos aplicados a estos pacientes no es posible el efectuar consideraciones de efectividad, pronóstico o asociaciones óptimas.

Las modalidades de tratamiento más frecuentemente empleadas fueron los líquidos parenterales (en función de las condiciones hidroelectrolíticas, antibióticos en la gran mayoría de los pacientes (frecuentemente se consideró al ingreso la posibilidad de infección a germen desconocido. La ventilación asistida también se efectuó con bastante frecuencia (tanto para manejar el edema cerebral como para el estado de conciencia). En cuanto a las medidas anti-edema más frecuentemente empleadas, además de la ventilación asistida, fué la restricción de líquidos, manitol y furosemide (en este orden)

En cuanto a la evolución, 17 de los 23 pacientes fallecieron en la primer semana de internamiento a consecuencia directa de la enfermedad, en este grupo 9 pacientes fueron menores de un año, 2 entre uno y dos años y 4 en edad preescolar, no se identificó ningún marcador clínico o bioquímico en estos pacientes.

Se integra un segundo grupo, por aquellos pacientes que sobrevivieron a la fase aguda del cuadro, pero fallecieron por complicaciones secundarias al manejo invasivo intensivo intrahospitalario. Estos pacientes fallecieron entre el 8° y 60° día de su internamiento e invariablemente la muerte fué condicionada por procesos septicémicos agregados.

Por último, los dos pacientes sobrevivientes fueron lactantes mayores en el momento de su ingreso y tampoco fué posible identificar elementos clínicos o bioquímicos que permitieran configurar un "perfil de alto riesgo, o buen pronóstico" en base a factores diversos, como lo son lo reducido de la muestra y lo heterogéneo de la información recabada.

DISCUSSION.

DISCUSION.

El presente trabajo analiza y discute la experiencia de 14 años del Instituto Nacional de Pediatría con pacientes portadores de síndrome de Reye en quienes la información tanto clínico-bioquímica como histológica los colocan como incuestionables portadores de esta entidad.

Somos concientes que en base a los criterios seguidos posiblemente se hayan excluido algunos pacientes que si eran portadores de tal patología, particularmente aquellos referidos como posibles síndromes de Reye (que podrían corresponder por ejemplo, a los llamados Reye grado 0), sin embargo como el objetivo de esta primera publicación al respecto en nuestro Instituto fué el de difusión e identificación de estos pacientes decidimos observar criterios estrictos con el fin de garantizar que "están todos los que son, aunque no sean todos los que estén".

En cuanto a la mayor predominancia de paciente del sexo masculino (prácticamente 1.5:1), consideramos que no tiene mayor trascendencia y posiblemente el hecho de tratarse de una serie pequeña limita el poder hacer conjeturas extensas al respecto, más aún que en las grandes series (ya revisadas y referidas) hay acuerdo en que no existe predominio en función del sexo.

Al considerar la edad, encontramos que nuestro promedio de edad queda por abajo del comunmente aceptado en las grandes series de pacientes blancos como 4 años, sin embargo si es acorde al demostrar mayor compromiso en los pacientes lactantes en las series de pacientes negros y series Canadienses, se ha especulado que posiblemente en estos grupos de edad el hacinamiento y las pobres condiciones ambientales estén jugando alguna influencia en la facilitación de la enfermedad.

Una condición importante cuando se manejan series en donde hay predominio de pacientes de corta edad es el elevado número de complicaciones y mayor morbimortalidad, condiciones que quedan demostradas en nuestra casuística, como se puede ver al valorar la insidencia de insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, etc.

En cuanto a la distribución estacional a lo largo de todo el período de los 14 años que comprende este trabajo no se demostró absolutamente ningún predominio por estación o mes del año; sin embargo es de llamar la atención los dos bienios referidos en donde queda englobado el 58% de la población estudiada. Consideramos que este fenómeno pueda estar asociado a factores periódicos epidemiológicos en la insidencia de enfermedades virales.

La manifestación de la primer fase de la enfermedad demostró tener relativa importancia, ya que cuando se trata de un cuadro enteral el intervalo entre esta primera fase y la instalación de la encefalopatía resultó ser ligeramente menor que cuando se trataba de manifestaciones catarrales, aunque nuevamente el volumen reducido de la casuística impide hacer conclusiones definitivas.

En nuestra experiencia no podemos implicar ningún valor pronóstico tanto al tipo de manifestaciones de la primer fase de la enfermedad como el lapso entre ésta y la aparición de sintomatología neurológica.

En cuanto a las manifestaciones clínicas la primer observación de importancia es que en nuestros pacientes el vómito no fué expresión constante de encefalopatía, apareciendo éste solamente en el 82% de nuestros pacientes, mientras que las alteraciones del sensorio sí se expresaron en la totalidad de la serie.

Este punto resulta interesante ya que no es extraño encontrar publicaciones que hagan referencia a la aparición del vómito

to como al inicio de la encefalopatía, concidición que en este grupo de enfermos no se cumple.

Al considerar el estado de conciencia al momento de ingreso resulta evidente que ésto no sirve como indicador pronóstico ya que al analizar la evolución de los pacientes agrupándolos en base al grado de severidad de esta alteración, ya que incluso es en los pacientes ingresados en estado de coma donde se registra una menor proporción de muertes inmediatas o tempranas, directamente atribuibles a los efectos de la enfermedad.

En cuanto a las crisis convulsivas era de esperar -- que estas fueran de sintomatología generalizada, lo que es concordan te con una encefalopatía difusa, bihemisférica y con prominentes implicaciones metabólicas, sin embargo nos llamó la atención que el -- 30% de estos pacientes cursaron con crisis parciales motoras, y que por edad exigen ya una explicación topográfica focal. Nosotros consideramos que en estos pacientes posiblemente se hayan creado focos is quémicos secundarios a hipertensión endocraneana y con ésto áreas de infartos corticales, explicándose así las crisis parciales.

De los exámenes de laboratorio queremos señalar dos - condiciones en forma particular. La primera de ellas en relación a - las pruebas de funcionamiento hepático, donde encontramos que la TGO invariablemente se encontró elevada en todos los pacientes en quien se determinó en las primeras cuarenta y ocho horas de iniciada la en cefalopatía, lo que a nuestro juicio convierte a este estudio en un recurso confiable y accesible en nuestro medio. En relación al amoníaco, el número de determinaciones es bajo y no nos permite efectuar mayor argumentación, pero es conveniente el insititr, particularmente en nuestro medio la alta confiabilidad de las transaminasas como estudio de rastreo en los pacientes con síndrome de Reye.

El otro exámen de laboratorio que resulta interesante tanto en su análisis como en las posibilidades teóricas de seguimiento en futuros pacientes es el comportamiento del Ac. úrico, el cual como se refirió curso con un patrón independiente de la nefropatía tanto en severidad como en duración, por lo que consideramos que posiblemente el tejido muscular este participando en esta hiperuricemia, posiblemente condicionado por un "comportamiento miopático" en los virus implicados en nuestros pacientes.

Aunque no encontramos que la hipoglicemia fuese una alteración muy frecuente en esta serie, a pesar de la elevada proporción de casos menores de 2 años de edad, puede explicarse por el hecho de que frecuentemente las condiciones del paciente eran de tal gravedad que se iniciaba la asistencia con maniobras y medicamentos en forma inmediata y una vez lograda la estabilización se procedía a efectuar estudios de laboratorio, por lo que muy posiblemente estos resultados no reflejen las condiciones de ingreso de nuestros pacientes.

Pensamos que en relación a las alteraciones químicas del L.C.R., tanto la hiper como hipoglucoorraquea puedan tener la misma influencia, que los resultados de glucemia, ya que frecuentemente se administraban soluciones hiperosmolares y en lapsos menores a 30 minutos se efectuaba la punción lumbar, siendo imposible que en lapsos breves se estabilizara la relación glucemia-glucoorraquea. El mismo fenómeno explicaría la hipoglucoorraquea si es que el L.C.R. fué efectuado antes de la administración de soluciones y determinación de glucemia. Lo que es inobjetable, es que no hay elemento alguno para apoyar la existencia de procesos inflamatorios en S.N.C.

Proponemos como posible explicación a la elevada incidencia de hipoproteinoorraquea, la existencia de permeabilidad au--

mentada en plexos coroides con lo que más que una disminución de solutos, exista una excesiva cantidad de solvente y con este se obtenga una cifra relativa de proteínas menor que la normal. Ha sido --- bien demostrada la existencia de estas alteraciones en plexos coroides, implicando incluso a los ácidos grasos libres en la patogenia de este defecto.

Es por otra parte importante el señalar que si bien la mortalidad en la fase aguda de la enfermedad todavía es alta en nuestros pacientes, al compararla con otras casuísticas (en nuestra experiencia alcanza el 65%), es indispensable el recordar que - la gran mayoría de nuestros pacientes llegaron al Instituto en esta díos clínicos III o mayores, lo que ensombrece el pronóstico independientemente del tratamiento instituido.

Es también conveniente el señalar que un 25% de --- nuestros pacientes que habfan alcanzado a sortear la fase aguda de la enfermedad, murieron por complicaciones secundarias al manejo mé dico invasivo, particularmente infecciones intrahospitalarias, por lo que las precauciones en el manejo del paciente gravemente enfermo vuelven a ponerse de manifiesto.

El tratamiento debe de dirigirse desde la primer -- sospecha a contrarrestar el edema cerebral, efectuando maniobras e- nérgicas, así como ser muy cuidadoso en las maniobras invasivas, así como en la decisión de emplear antibióticos, ya que como hemos - referido las infecciones intrahospitalarias representan un severo - problema, tanto por su frecuencia como consecuencias en el manejo - de estos pacientes.

PROPOSICIONES.

PROPOSICIONES.

En base a la información presentada y discutida planteamos las siguientes proposiciones:

1) No existe ningún elemento, tanto clínico como bioquímico o histológico, que por sí mismo y en forma exclusiva permita o invalide el diagnóstico de Síndrome de Reye.

2) Es indispensable el efectuar estudio histopatológico en todo paciente en quien se sospeche el diagnóstico clínico de Reye, tanto para su confirmación como posible exclusión, sin importar que el estudio referido no tenga implicaciones pronósticas.

3) A pesar de diferentes publicaciones no encontramos ningún indicativo pronóstico particular en nuestra casuística, - sin embargo estamos convencidos de que la prontitud del tratamiento es fundamental para determinar los resultados con estos pacientes.

4) Proponemos un estudio prospectivo en el que en base a una historia de enfermedad bifásica, se incluya al paciente en un protocolo donde se determine inicialmente transaminasas y amonio, y en caso de elevación proceder al internamiento del paciente, estudios de funcionamiento hepático en forma completa y en un lapso menor de 48 horas proceder a estudio de biopsia hepática en caso de haberse confirmado la hepatopatía.

Por las consideraciones ya vertidas, será conveniente el valorar el funcionamiento renal y tener particular observación acerca del comportamiento del ácido úrico.

En caso de proceder a este estudio prospectivo, será conveniente el incluir como parte de los estudios del protocolo la determinación de creatinfosfoquinasa e isoenzimas, con el fin de tratar de ofrecer mayor claridad a la consideración propuesta de un im-

..portante componente miopático en los pacientes mexicanos con síndrome de Reye.

Como último elemento en la elaboración de este estudio prospectivo propuesto, será el de protocolizar el tratamiento en estos pacientes, con el fin de obtener información de valor estadístico

BIBLIOGRAFIA.

BIBLIOGRAFIA.

1. Reye RDK, Morgan G, Baral J: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood. *Lancet* 1963;2:749-752.
2. Crocker JFS, Bagnell PC: Reye's syndrome: A clinical review. *CMA -- Journal* 1981; 124:75-382.
3. Nelson DB, Hurwitz ES, Sullivan-Bolyai JZ et al: Reye's syndrome in the United States in 1977-1978 a non-influenza B virus year. *J Infect Dis* 1979;140:436-439.
4. Burgeois C, Olson L, Comer D, et al: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: A clinico pathological analysis of 40 cases. *Am J Pathol* 1971;56:358.
5. Corey L, Rubin RJ, Hattwick MAW, et al: A nationwide outbreak of Reye's syndrome. Its epidemiologic relationship to influenza B. *Am J Med* 1976;61:615-625.
6. Trauner DA, Huttenlocher PR: Short-chain fatty acid-induced central hyperventilation in rabbits. *Neurology* 1978;28:940.
7. Brain WR, Hunter D: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. *Lancet* 1963;1:881.
8. Bobo RC, Schubert WK, Partin JC, et al: Reye's syndrome; Treatment by exchange transfusion with special reference to the 1974 epidemic in Cincinnati, Ohio. *J Ped* 1975;87:881-886.
9. Hartmann AF, Hartman AF Jr, Purkerson ML, et al: Tremetol poisoning; not yet extinct. *JAMA* 1963;185:706.
10. Putnam JJ: The relation of infectious processes to diseases of the nervous system. *Am J Med Sci* 1895;109:254.
11. Brain WR, Hunter D, Turnbull HM: Acute meningo-encephalomyelitis of childhood: A report of 6 cases. *Lancet* 1929;1:221-227.

12. Johnson G, Scurletis T, Carroll N: A study of 16 fatal cases of encephalitis-like illness in North Carolina. *N C Med J* 1963;24:464.
13. Anderson RM: Encephalitis in childhood. *M J Aus* 1963;1:673.
14. Olson L, Burogois CH, Keschamras N, et al: Udorn encephalopathy -- and fatty degeneration of the viscera in Thai children. *Amer J -- Dis Child* 1970;120:1-2.
15. Becroft DMO: Syndrome of encephalopathy and fatty degeneration of viscera in New Zealand Children. *Br Med J* 1966;2:135.
16. Simpson H: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. Acid-base observations. *Lancet* 1966;2:1274.
17. Guck TH, Likosky LH, Levit LP, et al: Reye's syndrome: an epidemiologic approach. *Pediatrics* 1970;46:371.
18. Peremans J, De Graef PJ, Strubbe G, et al: Familial metabolic disorder with fatty metamorphosis of the viscera. *J Pediatr* 1966: - 69;1108-1112.
19. Glasgow AM, Cotton RB, Dhiensin K, et al: Reye's syndrome. I: Blood ammonia and consideration of the nonhistologic diagnosis. *Am J Dis Child* 1972;124:827-833.
20. Bradford WD, Parker JC: Reye's syndrome. Possible causes and pathogenic pathways. *Clin Pediatr (Phila)* 1971;10:148.
21. Reynolds DW, Riley HD, La font DS, et al: An outbreak of Reye's - syndrome associated with influenza. *J Pediatr* 1972;80:429.
22. Dvorackova L, Vorter V, Horch M: Encephalitic syndrome with fatty degeneration of the viscera. *Arch Pathol* 1966;81:240.
23. Norman MG: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera - of the Childhood. I: Review of cases at the Hospital for Sick Children, Toronto (1954-1966). *Can Med Assoc J* 1968; 99:522.
24. Olson LC, Burgeois CH, Cotton RB, et al: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera in northeastern Thailand. *Clinical --*

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- syndrome and epidemiology. *Pediatrics* 1971;47:707.
25. Motoi M, Kobayashi S, Ogawa K, et al: Two autopsy cases of Reye's syndrome. *Acta Pathol Jap* 1970;20:251-259.
 26. Utlan HL, Wagner JM, Sichel RJS: "White liver" disease. *Lancet* -- 1964;2:1043-1045.
 27. Romero E, Ciliani G, Ciliani I: Síndrome de Reye, encefalopatía y degeneración grasa de las vísceras. *Prensa Med Argentina* 1970;57: 1765-1771.
 28. Chávez-Carballo E, Gómez MR, Sharbrough FW: Encephalopathy and fatty infiltration of the viscera (Reye-Johnson syndrome) a 17 years experience. *Mayo Clin Proc* 1975;50:209-215.
 29. Bagnell PC, Crocker JFS, Ozere RL: Reye's syndrome in Canada's maritime provinces. *Chemosphere* 1978;7:565-571.
 30. De Vivo DC: How common is Reye's syndrome (ed) *N Eng J Med* 1983; 309:179-181.
 31. Lichtenstein PK, Heubi JE, Daugherty CC, et al: Grade I Reye's -- syndrome. *N Engl J Med* 1983;309:133-139.
 32. Huttenlocher PR, Trauner DA: Reye's syndrome in Vinken PJ, Bruyn GW (eds) *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam, North Holland Publishing Co 1977, Vol 29, Chap 17.
 33. Corey L, Rubin RJ, Hattwick MAW: Reye's syndrome: Clinical progression and evaluation of therapy. *Pediatrics* 1977;60:708-714.
 34. Vaincaille M, Morin CL, Roy CC, et al: Reye's syndrome: relapses and neurological sequelae. *Pediatrics* 1977;59:244-249.
 35. Bove KE, McAdams AJ, Partin JC, et al: The hepatic lesion in Reye's syndrome. *Gastroent* 1975;69:685-697.
 36. Svoboda DJ, Janardan KR: Pathology of the liver in Reye's syndrome. *Lab Inv* 1975;32:574-579.
 37. Reiner CB: Pathology of Reye's syndrome in Pollack JD (ed) *Reye's*

- syndrome. Grune New York, 1974.
38. Sinatra F, Yoshida T, Applebaum M, et al: Abnormalities of carbamyl phosphate synthetase and ornithine transcarbamylase in Liver of patients with Reye's syndrome. *Pediat Res* 1975;9:829-833.
 39. Partin JC, Schubert WK, Partin JS: Mitochondrial ultrastructure - in Reye's syndrome (Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera). *N Eng J Med* 1971;285:1339-1344.
 40. Bradel: Pathology of Reye's syndrome in Pollack JD (ed) *Reye's -- syndrome*, Grune New York, 1974. .
 41. Huttenlocher PR, Schwartz AD, Klatskin: Reye's syndrome: ammonia intoxication as a possible factor in encephalopathy. *Pediatrics* 1969;43:443.
 42. Shannon DC, De Long R, Bercu B, et al: Studies on the pathophysiology of encephalopathy in Reye's Syndrome: Hyperammonemia in Reye's syndrome. *Pediatrics* 1975;56:999.
 43. Aprille JR: Reye's syndrome: Patients serums alters mitochondrial function and morphology in vitro. *Science* 1977;197:908.
 44. Kang ES, Solomon SC, Duckworth WC, et al: Abnormal pancreatic endocrine function in Reye's syndrome survivors and their relatives A preliminary report. *Pediatr Res* 1979;870.
 45. Lovejoy FH, Smith AL, Bresnan MJ, et al: Clinical staging in Reye's syndrome. *Am J Dis Child* 1974;128:36.
 46. Friend M, Trainer DO: Polychlorinated biphenyl: interaction with duck hepatitis virus. *Science* 1970;170:1314-1316.
 47. Schubert WK, Bove K, Partin JC, et al: Recurrent Reye's syndrome, case report. *Gastroenterology* 1970;58:292.
 48. Partin JS, Partin JC, Schubert WK, et al: Serum salicylate concentrations in Reye's syndrome. *Lancet* 1982;1:191-193.
 49. Crocker JFS, Rozee KR, Ozere RL, et al: Insecticide and viral in-

- teractions as a cause of fatty visceral changes and encephalopathy
Lancet 1974;2:22-24.
50. Schubert J: The diagnosis of Reye's syndrome. J Ped 1975;86:867.
51. Glasgow JFT, Halliday HL: Recurrence of Reye's syndrome. Lancet 1976;:974.
52. Karpati G, Carpenter S, Engel AG, et al: The syndrome of systemic carnitine deficiency. Clinical, morphologic, biochemical -- and pathophysiologic features. Neurology (Minneapolis) 1975;25:16-24
53. Burgeois CH, Shank RC, Grossman RA, et al: Acute aflatoxin B₁ toxicity in the macaque and its similarities to Reye's syndrome. - Lab Invest 1971;24:206-216.
54. Cooperstock MS, Tucker RP, Baublis JV: Possible pathogenic role of endotoxin in Reye's Syndrome. Lancet 1975;1:1272.
55. Crocker JFS, Rozee KR, Ozere RL, et al: Insecticide and viral interactions as a cause of fatty visceral changes and encephalopathy in the moose. Lancet 1974;2:22.
56. Rosenfeld RG, Liebhaber MI: Acute encephalopathy in sibling: Reye's syndrome vs. salicylate intoxication. Am J Dis Child 1976; 130:295.
57. Sillanpaa M, Makela A, Kolvikko A: Acute liver failure and encephalopathy (Reye's syndrome?) during salicylate therapy. Acta -- Pediatr Scan 1975;64:877-880.
58. Tanaka K, Kean EA, Johnson B: Jamaican vomiting sickness, biochemical investigations of two cases. N Engl J Med 1976;295:461-467.
59. Huttenlocher PR: Reye's syndrome: Relation of outcome to therapy J Pediatr 1977;80:845.
60. Trauner DA: Treatment of Reye's syndrome. Ann Neurol 1980;7:2.
61. Brunner RL, O'Grady DJ, Partin JC, et al: Neuropsychologic consequences of Reye's syndrome. J Pediatr 1979;95:706.

62. Benjamin PY, Levinsohn M, Drotar D, et al: Intellectual and emotional sequelae of Reye's syndrome. *Crit Car Med* 1982;10:583
63. Alexander ER: Salicylates and Reye's syndrome: Epidemiologic data as a basis of action (ed). *JAMA* 1982;248:722-723.
64. Colon AR, Pardo V, Sandberg DH: Experimental Reye's syndrome induced by viral potentiation of chemical toxin. In Pollack JO (ed) *Reye's syndrome*, Grune New York 1974.
65. Lyon G, Dodge PR, Adams RD: The acute encephalopathies of obscure origin in infants and children. *Brain* 1961;84:680.
66. Sullivan-Bulyxi JZ, Nelson DB, Murens DM, et al: Reye's syndrome in children less than 1 year old: Epidemiologic observations *Pediatrics* 1980;65:627.
67. Huttenloch PR, Trauner DA: Reye's syndrome in infancy. *Pediatrics* 1978;62:84.
68. Brown T, Hug G, Lansky L, et al: Transiently reduced activity of carbamyl phosphate synthetase and ornithine transcarbamylase in liver of children with Reye's syndrome. *N Engl J Med* 1976; 294:861-867.
69. Gall DG, Cutz E, McClung HJ, et al: Acute liver disease and encephalopathy mimicking Reye syndrome. *J Pediatr* 1975;87:869.
70. Stillman A, Gitter D, Shillington R, et al: Reye's syndrome in the adult: Case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1983;78:365-368.