

11227  
2019

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores

Instituto Mexicano del Seguro Social

Hospital General del Centro Médico Nacional



ENCEFALOPATIA HIPOXICA

T E S I S

Que Para Obtener el Titulo de:

M E D I C O I N T E R N I S T A

Presenta la Doctora:

Ana Gala Alicia Rebolledo Libreros

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Director de Tesis: Alberto Lifshitz Guinzberg

México, D. F.

1984



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## I N D I C E

I. ENCEFALOPATIA HIPOXICA .....	1
a.- Definición .....	1
b.- Causas .....	1
c.- Tipos de Hipoxia .....	2
d.- Bioquímica Cerebral .....	3
e.- Fisiología Cerebral .....	6
f.- Edema Cerebral .....	8
g.- Cuadro Clínico .....	11
h.- Correlación Anatomoclínica .....	18
i.- Complicación .....	22
j.- Diagnóstico .....	27
k.- Tratamiento,.....	28
l.- Conclusiones .....	34
m.- Presentación de un Caso Clínico .....	36
II. BIBLIOGRAFIA .....	41

I. ENCEFALOPATIA HIPOXICA

## ENCEFALOPATIA HIPOXICA

DEFINICION.- La encefalopatía hipóxica es un trastorno neurológico determinado por la disminución de Oxígeno necesario para el metabolismo cerebral. Tal situación suele ocurrir en forma abrupta, a menudo como complicación de paro cardiorrespiratorio.

CAUSAS.- Los estados clínicos que desarrollan esta entidad son:

a.- Obstrucción mecánica de las vías aéreas: Estrangulación,<sup>21</sup> aspiración de líquidos como vómitos o sangre, presencia de cuerpo extraño a nivel de tráquea, compresión extrínseca de la tráquea por tumores o hematomas, asfixia por inmersión.

b.- Intoxicaciones producidas por monóxido de carbono, envenenamientos por opio, cianuro, etc.

c.- Enfermedades que paralizan la musculatura de la caja torácica: Síndrome de Landry-Guillain-Barré, poliomielitis, esclerosis lateral amiotrófica.

d.- Enfermedades que causan daño difuso del SNC: Epi-

leptia, traumatismo craneoencefálico, enfermedad vascular cerebral, encefalopatías en los niños.

e.- Cardiopatías: Infarto del miocardio, arritmias -- ventriculares, Síndrome de Stokes-Adams.

f.- Hemorragia, choque y colapso circulatorio.

g.- Paro cardíaco producido durante la anestesia por inhalación o por bloqueo peridural.

h.- Choque tóxico y/o traumático en el que la falla - cardíaca suele ser el primer evento.

TIPOS DE HIPOXIA.- Barcroft<sup>6</sup> estableció los términos de anoxia anóxica, anoxia anémica, anoxia histotóxica y anoxia isquémica para explicar los mecanismos causales de la anoxia, sin embargo, todos tienen como destino final disminuir el contenido de Oxígeno necesario para proporcionar energía cerebral.

1.- La anoxia anóxica significa una reducción de la presión parcial de Oxígeno. Ej: en las enfermedades pulmonares como el enfisema, la fibrosis pulmonar intersticial difusa. En ellas, el Oxígeno no puede atravesar la membrana alveolocapilar.

2.- La anoxia anémica se explica por insuficiente Hemoglobina en los eritrocitos necesaria para transportar oxígeno. Ej: Envenenamiento por monóxido de carbono, choque hemorrágico.

3.- La anoxia histotóxica es una interferencia química con la utilización celular del oxígeno como ocurre cuando el cianuro bloquea el sistema del citocromo.

4.- La anoxia isquémica depende de una incapacidad de la bomba cardíaca de proporcionar la suficiente cantidad de sangre que irrigan los tejidos encefálicos.

El encéfalo recibe y consume cerca del 20% del volumen minuto cardíaco. El cerebro adulto, con su peso normal de 1400 g, recibe 800 ml de sangre por minuto que corresponden a 1100 L al día. El principio de Fick, Kety y Schmidt establece que cada 100 g de tejido cerebral reciben 58 ml de sangre por minuto.

La cantidad de sangre arterial que llega al cerebro puede ser modificada por éste en función de sus necesidades.

BIOQUIMICA CEREBRAL.- El Oxígeno es necesario en el metabolismo de la glucosa, la cual es el mayor substrato de la que deriva el cerebro energía. Es sabido que existen dos cami

nos: El metabolismo aeróbico o ciclo de Krebs y el metabolismo anaeróbico o ciclo de Embden-Meyerhof. La glucosa primero es metabolizada a piruvato. Aproximadamente, de un 5 a 8% del piruvato es anaeróticamente convertido a lactato, el restante entra en el ciclo de Krebs y se metaboliza en  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ <sup>49,50</sup>. La última reacción requiere Oxígeno. Ahora bien, a través del ciclo de Krebs se produce 18 veces más energía en la forma de fosfato de alta energía ( $\approx\text{P}$ ), que en el ciclo de Embden-Meyerhof. Cuando falta el oxígeno, la producción de  $\approx\text{P}$  a partir del lactato es insuficiente para sostener la energía necesaria del cerebro.

La forma más frecuente en que se deposita el  $\approx\text{P}$  es el Adenosín Trifosfato (ATP), siendo disponible para los requerimientos de energía neuronales. Otra forma de depósito es la Fosfocreatina (PC), la cual se puede convertir en ATP en presencia de Adenosín Difosfato (ADP).

En la hipoxia cerebral moderada, existe un incremento en la producción de lactato en un esfuerzo para mantener los depósitos de energía, de tal forma que se ven incrementadas las concentraciones de lactato en los tejidos cerebrales, en el líquido cefalorraquídeo y en la sangre venosa cerebral. El  $\text{PO}_2$  de la sangre venosa cerebral puede disminuir, pero esto no es un predictor confiable en la severidad de la hipoxia cerebral. Dicho de otra manera, se incrementa la velocidad de la-



glucólisis anaeróbica<sup>33</sup>.

La hipoxia arterial en el hombre con una reducción de la tensión de Oxígeno arterial a 35 mm de Hg se acompaña por un incremento en la utilización de glucosa y por un incremento en la producción de lactato<sup>17</sup>, estos cambios se explican por la activación de la hexokinasa y la piruvatokinasa, enzimas que se encuentran en la fracción soluble extramitocondrial de la célula, el citosol<sup>23</sup>. La hipoxia causa acumulación del ácido láctico en los tejidos. Esta acumulación es causada por un incremento en las concentraciones de piruvato intracelular y por un incremento en la relación de Nicotinamín Adeníñ Dinucleótido Reducido/Nicotinamín Adeníñ Dinucleótido (NADH/NAD<sup>+</sup>)-citoplásmica<sup>4</sup>. El incremento de piruvato se relaciona con la activación específica de la piruvatokinasa y no se relaciona con los cambios en el ATP, el ADP, el AdenosínMonofosfato (AMP) el citrato y el amonio<sup>3</sup>.

Los cambios bioquímicos cerebrales que ocurren dependen de los minutos de duración de la hipoxia cerebral; cuando ésta es extrema, las concentraciones de los depósitos de  $\approx$ P en las neuronas, particularmente el ATP, descienden<sup>50</sup>.

Usualmente la isquemia cerebral total es el resultado de paro cardiorrespiratorio; entonces, al interrumpirse los suplementos cerebrales de Oxígeno y Glucosa la energía se obtie-

ne de los depósitos de  $\approx P$  y del metabolismo anaeróbico de la glucosa endógena y el glucógeno. Como los depósitos de  $\approx P$  son muy limitados, dentro de los siguientes 3 a 5 minutos del parto las concentraciones de ATP y PC caen a cerca de cero, en forma simultánea con el incremento en las concentraciones de lactato, y la energía de producción se detiene<sup>50</sup>.

FISIOLOGIA.- Las neuronas pueden ser "revividas" hasta 8 minutos después de una isquemia total; después de períodos mayores la reanimación se hace incierta debido a daño neuronal y vascular irreversible. Se ha visto que después de cierto tiempo, la reperfusión sanguínea a los tejidos hipóxicos es obstaculizada por microtrombos capilares y/o por inflamación perivascular<sup>2</sup>. A este fenómeno se le llamó "no reflujo"<sup>34</sup>.

A tensiones de Oxígeno arterial de 35 torr en el hombre, el flujo sanguíneo cerebral en el hombre se incrementa en un 32% y la producción de lactato asciende, pero el consumo cerebral de oxígeno no se afecta ( $CMRO_2$ )<sup>17</sup>.

Se ha visto que la hipoxemia arterial pura es bien tolerada; sin embargo, si durante la hipoxemia ocurren simultáneamente hipotensión o isquemia, el deterioro bioquímico es mayor y ocurre la muerte celular.

# VIAS PRINCIPALES DEL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

Glucógeno

Glucosa

Glucosa-6-Fosfato

Fructosa-1-6-Difosfato

Derivación de la

HexosaMonofosfato

Triosaosafosfato

Fosfoenolpiruvato

$3CO_2$

Glicerol

Piruvato

Lactato

$CO_2$

Oxalacetato

Acetil CoA

Propionato

Citrato

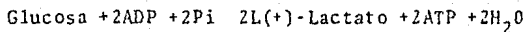
$CO_2$

Alfa-Cetoglutaratato

$CO_2$

La ecuación global para la glucólisis

hasta lactato es:



Pi= Fosfato inorgánico u ortofosfato

EDEMA CEREBRAL.- La barrera hematoencefálica es el fenómeno que ocurre en el Sistema Nervioso Central, por el cual una determinada molécula o sustancia iónica pasa del torrente sanguíneo al espacio intercelular.

El área donde teóricamente se encontraría localizada la barrera hematoencefálica sería a nivel capilar y su cubierta de prolongaciones citoplásmicas de los astrocitos perivascu-  
lares. Algunos investigadores la han situado a nivel del endotelio vascular (Broman 1955, Jeppson 1962)<sup>12</sup>. Otros autores sostienen que los pies de los astrocitos perivasculares son capaces de controlar el paso de solutos de los vasos sanguíneos al parénquima cerebral (Dempsey y Wislocki 1955<sup>18</sup>, De Robertis<sup>19</sup>, Ishii y Tani 1962). Por otra parte, Van Breemen y Clemente<sup>55</sup>, demostraron dos umbrales en la barrera hematoencefálica: el primero a nivel del revestimiento endotelial, y el segundo, en las membranas celulares adyacentes al espacio perivascular. Se han discutido también otros factores que determinan el fenómeno de barrera, como la presencia de una sustancia base en el espacio intercelular perivascular (Hess - 1962)<sup>27</sup>, o más específicamente en la membrana de los capilares cerebrales<sup>18</sup>, fuerzas electrostáticas entre las sustancias circulantes y los elementos vasculares (Friedeman 1942)<sup>25</sup>, el estado metabólico, y los requerimientos de los elementos del parénquima cerebral, así como la velocidad de recambio de las sustancias en las estructuras cerebrales<sup>20</sup> (Herlin 1956, Yama-

moto 1959, Dobbing 1961).

Las lesiones que alteran la barrera hematoencefálica causan rápidamente inflamación del tejido cerebral.

Klatzo clasificó el edema cerebral en dos categorías: El edema vasogénico y el edema citotóxico;<sup>28</sup> Fishman añadió -- una tercera categoría que denominó edema intersticial.

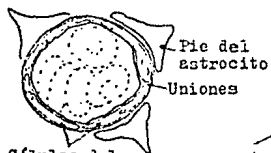
En el edema vasogénico hay un incremento de la permeabilidad de los capilares de manera que pasa el plasma a través de las células endoteliales y entra al espacio extracelular. Este incremento en la permeabilidad ha sido atribuído a un defecto de las uniones de las células endoteliales. Sin embargo, se cree que el factor más importante es el transporte de vesículas a través de las células endoteliales. Ej: En los tejidos situados en la periferia de los tumores y en las lesiones tóxicas de los vasos sanguíneos. La acumulación del filtrado plasmático con un alto contenido proteico en los espacios extracelulares y entre las vainas de las capas de mielina desequilibra el balance iónico de las fibras nerviosas alterando de este modo su función.

El edema citotóxico presenta una alteración funcional en la membrana de las neuronas secundaria al desequilibrio de la bomba de Sodio por descenso del ATP. Un ejemplo típico --

---

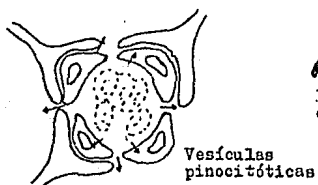
FISIOPATOLOGIA DEL EDEMA CEREBRAL.

---

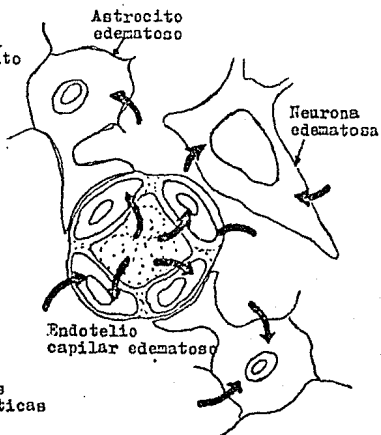


Células del endotelio capilar

1.- Normal



2.- Edema vasogénico



3.- Edema citotóxico.

---

es la lesión hipóxica en la cual los elementos celulares neuronas, glía y células endoteliales) están embebidas e hinchadas, con una reducción correspondiente del espacio del líquido extracelular.

En el edema intersticial el espacio del líquido extracelular está agrandado, sin lesión vascular o celular demostrable. La hipoosmolaridad de la sangre altera las concentraciones iónicas del espacio extracelular y esto hace que las células cerebrales pierdan osmoles intracelulares, particularmente potasio. Ej: La hiponatremia aguda y la Intoxicación hídrica.

CUADRO CLINICO. - El cuadro clínico depende en gran parte de la severidad de la hipoxia cerebral. Grados leves de hipoxia sólo causan trastornos en la atención, en el juicio e incoordinación motora. Si existe hipoxia severa como ocurre en el caso del paro cardiorrespiratorio la conciencia se pierde en pocos segundos; sin embargo, si se practica la reanimación dentro de los siguientes 3 a 5 minutos existen posibilidades de recuperación.

La literatura respecto al curso clínico de las víctimas de paro cardiorrespiratorio es incompleta debido a que no hay una adecuada documentación del estado neurológico de los pacientes en el momento de la admisión, durante la salida del

hospital y durante su seguimiento intradomiciliario.

Liberthson<sup>36</sup> encontró que el 40% de los sobrevivientes habían presentado déficits neurológicos irreversibles a la salida del hospital. Los tipos de déficits y la calidad de la función intelectual no fueron explicados. Su estudio se fundó en pacientes con cefalopatía hipóxica secundaria a múltiples causas.

Bokonjic y Buchthal<sup>11</sup> revisaron 74 pacientes con intoxicación por monóxido de carbono y paro cardiorrespiratorio; notando que existía correlación entre la duración de la inconciencia postanóxica y la recuperación de la función mental. Los pacientes que se recuperaron emergieron del coma dentro de las primeras 16 horas. Si el coma se prolongaba estos pacientes morían o quedaban con secuelas neurológicas importantes.

Bell y Hodgson<sup>8</sup> analizaron retrospectivamente 284 pacientes que habían recibido resucitación cardiorrespiratoria, pero su grupo era polimórfico. Había niños, pacientes con encefalopatía metabólica y con otras enfermedades cerebrales. Hicieron dos grupos: los que no desarrollaban coma y los que lo presentaban. Los primeros fueron observados después de haber sido dados de Alta y todos tuvieron buena evolución. De los pacientes del segundo grupo un 40% murió y el resto presentó secuelas neurológicas importantes. Con frecuencia se obser



vó que el coma de más de 3 días de duración fue casi siempre -seguido por muerte o por severo déficit neurológico. Sin embargo, debido a que se analizaron conjuntamente otros trastornos (alteraciones metabólicas, lesiones traumáticas, etc) los resultados no tuvieron valor predictivo.

Willoughby y Leach<sup>56</sup> evaluaron prospectivamente 48 -pacientes con exámenes neurológicos seriados realizados a intervalos. Se realizaron 4 exámenes neurológicos en las primeras 48 hrs. después del paro. Sin embargo en su estudio no se estableció la etiología del evento hipóxico ni la coexistencia de otras enfermedades metabólicas; dividió a los pacientes en dos grupos: Los que tenían respuesta a los estímulos dolorosos y los que carecían de ella después de una hora de parocardiorrespiratorio. Encontraron que de 30 pacientes que tenían reflejos osteotendinosos 26 sobrevivieron, de los que sólo tenían respuesta a los estímulos dolorosos 10 murieron y 8 sobrevivieron con gran deterioro intelectual.

Allen y asociados<sup>1</sup> analizaron los datos del Collaborative Study on Cerebral Death. La observación inicial se realizó en las primeras 13 hrs. después del período de apnea y en ella se determinó la ausencia de reflejos pupilares asociada a un EEG isoeléctrico en un 98.4% de los casos y con la muerte en un 96%. 63 pacientes presentaban estado de coma, apnea y silencio electrocortical. Todos tenían ausencia de los refle-

jos pupilares a la luz, además de los reflejos oculocefálicos y faríngeos. Todos murieron. No se reportó el tiempo en que ocurrieron estos eventos.

Madison y Medermeyer<sup>38</sup> discutieron la importancia de la cuidadosa separación entre los episodios de decerebración y el auténtico fenómeno epiléptico en el EEG.

Lance y Adams<sup>32</sup> describieron el mioclonus de intención como una permanente secuela de hipoxia cerebral.

Bates y colaboradores<sup>7</sup> reportaron los resultados de un gran estudio multicéntrico de coma no traumático profundo de por lo menos 6 hrs de duración. Encontraron que el 24.7% de los pacientes anóxicos "recobraron la conciencia" pero sólo un 7.7% tuvieron una recuperación satisfactoria.

En promedio, 83 (27%) pacientes sobrevivieron por un mes de los cuales 50 se recuperaron con adecuada función intelectual o con discreto grado de alteración. 22 (18%) de los 117 pacientes sobrevivieron por más de un mes (40%) con buena recuperación. En este estudio la ausencia de respuesta pupilar a la luz, junto con la carencia de reflejos oculocefálico y corneal, fueron indicadores significativos de mal pronóstico. Inversamente, la presencia de movimientos oculares voluntarios y el nistagmus resultante de las pruebas oculocefálicas correla-

cionaban altamente con una buena recuperación.

Earnest y colaboradores<sup>24</sup> relataron los resultados -- de 117 pacientes que presentaron hipoxia cerebral por paro cardiorrespiratorio. La ausencia de la respuesta al dolor en el momento de la admisión (estimada aproximadamente una hora después del evento isquémico) correlacionó significativamente con la mortalidad (80% murieron, comparados con 38% de los que presentaban la respuesta.

La frecuencia de la mortalidad y la calidad de vida -- resultante de la hipoxia cerebral se relacionaron con las observaciones iniciales realizadas dentro de las primeras dos horas después de paro cardiorrespiratorio. Las pupilas no reactivas a la luz y la ausencia de reflejos oculocefálicos se asociaron con una frecuencia de mortalidad de 73 a 80%. Cuando los reflejos estuvieron presentes, la frecuencia de mortalidad fue de 38 a 48%. Los pacientes comatosos con ausencia de los reflejos del tallo cerebral y apnea tuvieron un 89% de mortalidad.

Snyder y colaboradores<sup>51,52,53</sup>. Realizaron una serie de estudios para valorar el estado neurológico y el pronóstico después del paro cardiopulmonar. Inicialmente elaboraron un estudio retrospectivo de 34 pacientes que sobrevivieron al parocardiopulmonar. 21 tuvieron buena recuperación neurológica-

y 13 presentaron importantes secuelas. La profundidad y la duración del coma posterior al paro correlacionó significativamente con una función neurológica pobre. El 70% de los pacientes seriamente lesionados nunca recuperaron la conciencia y ninguno salió del coma que tuviera más de 5 días de duración. El 90% de los pacientes que evolucionaron satisfactoriamente estuvieron alertas dentro de las primeras 18 horas después de la resucitación. El coma, la falta de respuesta motora, la ausencia de reflejos pupilares a la luz así como de los reflejos oculocefálicos están asociados con un mal pronóstico para la función neurológica. Estas conclusiones fueron ratificadas por los mismos autores, al realizar un estudio prospectivo de 65 pacientes que recibieron una lesión cerebral isquémica-anóxica. De ellos, 25 (40%) sobrevivieron, 16 con excelente recuperación, 8 con buena recuperación y 1 con déficits severos. Estudió la significancia pronóstica de la actividad de los reflejos del tallo cerebral y de los niveles de la conciencia. Sus pacientes fueron clasificados de acuerdo al esquema de los niveles de la conciencia de Plum y Posner.<sup>46</sup>

Se determinó que había una estrecha correlación entre los niveles de la conciencia y la recuperación, es decir, que pacientes que inicialmente se encontraban en estado de coma profundo y que permanecían en ese estado hasta 72 horas después, morían o quedaban con déficit neurológico severo. Los pacientes que se encontraban alerta o soporosos en las prime--

---

ENCEFALOPATIA HIPOXICA

---

Niveles de la conciencia iniciales.

- 6..... Estado de alerta
- 5..... Somnoliento, confuso, con respuesta a la voz.
- 4..... Sólo se despierta por estímulos físicos.
- 3..... No está despierto, reacciona sólo a estímulos dolorosos.
- 2..... Respuesta flexora al dolor (postura de - decorticación).
- 1..... Respuesta extensora al dolor (postura de descerebración).
- 0..... Ausencia de respuesta.

---

Neurology: 1980.

ras horas después del insulto isquémico, tenían mayores posibilidades de sobrevivir con buena recuperación neurológica.

Se analizaron los reflejos del tallo cerebral. La supervivencia y la calidad de vida se correlacionaron con la presencia o ausencia de los reflejos en un tiempo dado; después de 6 horas ningún paciente sobrevivió que tuviera anomalías en tres o más reflejos. La oftalmoplejia total siempre es tuvo asociada con un resultado fatal. Todos los pacientes que no tenían reflejos pupilares y corneales murieron.

CORRELACION ANATOMOCLINICA.- Se ha mencionado anteriormente que las manifestaciones clínicas de la encefalopatía hipóxica dependen de múltiples factores, como las condiciones previas del enfermo, la duración y la severidad de la hipoxia, la coexistencia de hipoxia con hipotensión arterial, etc. Así pues, los pacientes se pueden clasificar de acuerdo a la escala de los niveles de la conciencia de Plum y Posner<sup>46</sup>. Los pacientes que tienen las peores condiciones se encuentran en estado de coma profundo.

Recientemente se realizó un estudio de casos humanos en que el estado de coma había precedido a la muerte. Los cerebros fueron estudiados y se encontraron en ellos dos tipos principales de lesiones:

1.- En el primer grupo se encontró una lesión demostrable, en él se incluían la hemorragia subdural, subaracnoidea y el infarto masivo. Usualmente la lesión involucraba sólo una porción de la corteza y de la sustancia blanca subcortical, -- sin lesiones visibles del cerebro medio y/o del tálamo. Presumiblemente, el coma en esos casos es el resultado de la interrupción completa de los impulsos corticofugales que normalmente sostienen al sistema reticular activador diencefálico y mesencefálico.

2.- El segundo grupo es más grande que el primero y en él no se encuentran lesiones visibles a simple vista. Usualmente las lesiones microscópicas son difusas y muchas veces la lesión se encuentra a nivel subcelular o molecular.

Tales cambios patológicos son compatibles con las deducciones fisiológicas que el estado de coma prolongado correlaciona con lesiones del sistema corticodiencefálico.

Dougherty<sup>22</sup> estudió 10 pacientes que desarrollaron estado vegetativo persistente a consecuencia de una lesión hipóxic-isquémica. A todos se les practicó autopsia después de su muerte. El estado vegetativo varió desde 2 hasta 8 semanas.

Macroscópicamente tres cerebros se observaban normales. Tres pacientes presentaban necrosis granular de la corteza ce-

rebral. En dos de ellos, la necrosis cortical se encontraba -  
diseminada en los hemisferios cerebrales, en el tercer pacien-  
te se encontraba limitada a los lóbulos occipitales. Un cere-  
bro mostró muchas lesiones isquémicas multifocales e infartos-  
cerebrales hemorrágicos. Otro paciente mostró un infarto occi-  
pital. Dos cerebros tenían hemorragias subaracnoideas exten-  
sas.

Microscópicamente cada cerebro mostraba evidencia de  
lesión substancial de los hemisferios cerebrales. Los cere-  
bros que aparentemente se observaban normales mostraron exten-  
sa necrosis cortical laminar en dos y prominentes pérdidas neu-  
ronales en el tercero.

El daño cortical observado en 9 pacientes se debió --  
a infartos multifocales, infartos laminares, o ambos. En 4 --  
de los 9 cerebros el daño neocortical fue más severo en los ló-  
bulos occipitales y parietales. Uno de los pacientes con in-  
fartos cerebrales multifocales tenía infartos similares en el  
bazo y en el riñón; los vasos adyacentes a tales infartos tan-  
to en el cerebro como en el bazo y en el riñón contenían mate-  
rial embólico organizado.

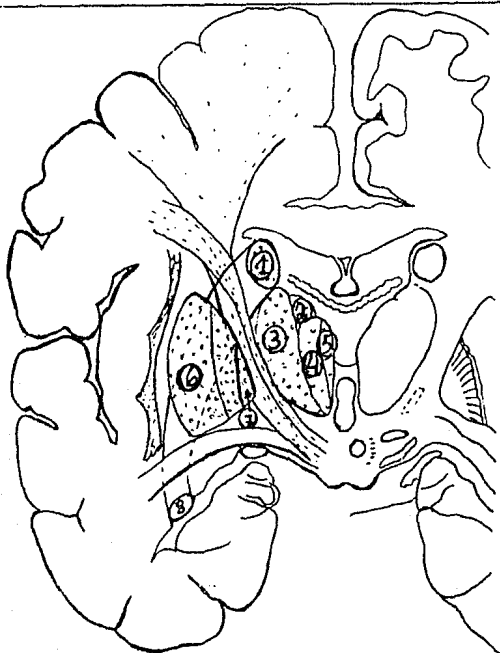
El cerebro del 10o. paciente no presentó necrosis pe-  
ro sí pérdidas neuronales difusas con gliosis del neocórtex, -  
del hipocampo y del tálamo.



---

CORTE FRONTAL DEL CEREBRO.

---



- 1.- Cabeza del núcleo caudado.
- 2.- Núcleo anterior del tálamo.
- 3.- Núcleos laterales del tálamo.
- 4.- Núcleos mediales del tálamo
- 5.- Núcleo paraventricular.
- 6.- Putámen.
- 7.- Pallidum.
- 8.- Cola del núcleo caudado

Siete cerebros mostraron pérdidas neuronales con gliosis en el sector de Sommer del hipocampo, pero en tres pacientes éste fue histológicamente normal. Hubo pérdida de las células de Purkinje del cerebelo, lo cual se asoció con gliosis en 9 de los 10 pacientes. Los ganglios basales y el tálamo -- también mostraron pérdidas neuronales y gliosis.

Las secciones del tallo cerebral fueron normales excepto en un paciente que presentó un microinfarto en el colículo superior.

(COMPLICACIONES.- Las secuelas permanentes o síndromes posthipóxicos que son observados más frecuentemente son:

1.- Estado vegetativo persistente.- Jenett y Plum describieron el término estado vegetativo persistente para describir el estado de los pacientes que se mantienen despiertos --- pero no conservan sus funciones mentales superiores. En la -- primera o en la segunda semana después de la lesión cerebral -- los pacientes permanecen en estado de coma profundo; luego -- ellos comienzan a abrir los ojos, primero en respuesta a estímulos dolorosos y después espontáneamente; pueden pestañear en respuesta a los estímulos; intermitentemente sus ojos se mueven de un lado a otro pero la verdad es que ellos no se dan -- cuenta del medio que los rodea ni se pueden comunicar con él.- Sus respuestas están limitadas a posturas primitivas y a movi-

mientos reflejos de los miembros. Este estado debe distinguirse del síndrome del locked-in en el que el paciente se mantiene despierto, se da cuenta del medio ambiente, pero no puede comunicarse.

2.- Demencia con y sin signos extrapiramidales.- El cuadro clínico depende de la extensión de la lesión; si se producen microinfartos en los ganglios basales y en el tallo cerebral habrá predominancia de síntomas extrapiramidales. Las partes del cerebro más afectadas son los lóbulos frontales y los lóbulos temporales.

3.- Agnosia visual.- Si ocurren microinfartos en los lóbulos occipitales.

4.- Síndrome extrapiramidal con debilitamiento mental. Si hay atetosis y distonía se encuentran lesionados el cuerpo estriado contralateral y sus conexiones con el tálamo.- Si se detecta incoordinación motora, temblor de intención e hipotonía la lesión se encuentra en el hemisferio cerebeloso homolateral, o en los pedúnculos cerebelosos medio o inferior, así como el brazo conjuntival superior. Si se encuentra rigidez de decerebración, opistótonos y extensión de brazos y piernas habitualmente se encuentra involucrada la parte alta del tallo cerebral, el núcleo rojo y las estructuras entre el núcleo rojo y el vestibular.

5.- Coreoatetosis.- Es consecuencia frecuente de daño hipóxico en el nacimiento o de kernicterus. Los exámenes post mortem en algunos casos han mostrado cambios patológicos peculiares: un status marmoratus en el cuerpo estriado, con pérdida de las fibras medulares.

6.- Ataxia cerebelosa.- Depende en mayor parte de la lesión del vermis cerebeloso que de los hemisferios y/o de los pedúnculos.

7.- Mioclonus de acción o de intención<sup>32</sup>.- Es una variedad especial de mioclonus evocada por la actividad muscular, particularmente al intentar realizar movimientos voluntarios.

8.- Estado amnésico de Korsakoff.- Este término se utiliza para designar un trastorno común de la función cognoscitiva en la cual la memoria ocupa el principal desarreglo. Posee dos signos significativos:

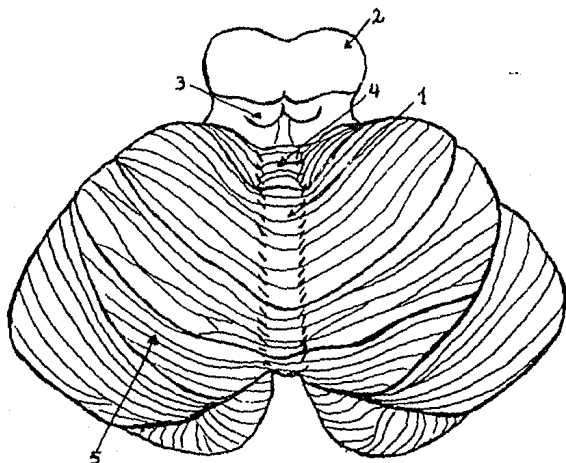
a) Alteración en la capacidad de recordar eventos u otra información que hubiera sido establecida antes del comienzo de la enfermedad (amnesia retrógrada).

b) Una alteración en la capacidad de adquirir nueva información (amnesia anterógrada).

---

C E R E B E L O

---



- 1.- Culmen.
  - 2.- Pedúnculos cerebrales.
  - 3.- Tubérculo cuadrigémino anterior.
  - 4.- Lígula.
  - 5.- Hemisferio cerebeloso.
-

Otras funciones cognoscitivas (particularmente la concentración, la organización espacial, las abstracciones visuales y verbales) pueden también estar alteradas pero en grado - relativamente menor.

Finalmente cabe mencionar que las estructuras anatómicas encargadas de la función de la memoria son el diencéfalo - y las formaciones del hipocampo. Horel<sup>28</sup> estudió la neuroanatomía del aprendizaje y la memoria y encontró en los cerebros de los pacientes con Psicosis de Korsakoff lesiones en la porción inferomedial del lóbulo temporal, el hipocampo y el núcleo dorsomedial del tálamo.

9.- Crisis Convulsivas.- Pueden tener diferentes patrones electroencefalográficos, de acuerdo al sitio específico y a la severidad de la lesión.

10.- Encefalopatía postanóxica retardada.- Aparentemente, después del evento hipóxico existe en forma inicial una recuperación completa que puede durar entre 2 y 10 días y algunas veces más; sin embargo, posteriormente se presenta una recaída caracterizada por apatía, confusión, irritabilidad y ocasionalmente agitación o manía. Pocos pacientes se han llegado a recuperar de este segundo episodio. Los pacientes que sobreviven quedan con secuelas neurológicas importantes como debilidad, marcha atáxica, rigidez difusa y espasticidad. Pueden per

manecer en estado de coma profundo y finalmente morir.

DIAGNOSTICO.- Se fundamenta en base a la historia del evento hipóxico y a la evidencia de la oxigenación reducida de la sangre arterial (en general, un  $PO_2$  de menos de 50 mm de Hg causa confusión, y menos de 25 mm de Hg, coma) o por intoxicación por monóxido de carbono (esto último se indica por el color rojo cereza de la piel o por una banda espectroscópica característica), presiones arteriales disminuidas (tensión arterial sistólica por abajo de 70 mm de Hg), o paro cardíaco.

El Electroencefalograma (EEG) es utilizado en forma clínica y experimental para cuantificar la severidad de la hipoxia cerebral. En el hombre, un EEG se torna lento a una  $PO_2$  de 35 torr o cuando el flujo sanguíneo cerebral se reduce a un 40% de lo normal. Un electroencefalograma isoeléctrico (no causado por drogas o hipotermia), implica hipoxia severa suficiente para alterar la función cortical, y llegar a producir el Síndrome de muerte cerebral.

Las consideraciones centrales en el diagnóstico de muerte cerebral son:

- 1.- La ausencia de funciones cerebrales.
- 2.- La ausencia de funciones del tallo incluyendo la respiración espontánea.

### 3.- La irreversibilidad el estado.

La ausencia de la función cerebral es juzgada por la pérdida de movimientos espontáneos y la ausencia de respuesta a la estimulación visual, auditiva y cutánea. Sin embargo, -- los reflejos espinales pueden estar presentes.

El EEG es el indicador evaluable de la muerte cerebral. El silencio electrocerebral se traduce como una línea isoelectrica. No debe haber cambios en el potencial eléctrico sobre 2 mV durante 30 minutos. Es importante mencionar que el electroencefalograma plano no siempre significa muerte cerebral. Esto se observa en estado de profunda hipotermia y en intoxicaciones con drogas sedantes o hipnóticas.

Se consideran ausentes las funciones cerebrales si no hay reacción pupilar a la luz, si faltan los reflejos corneales, oculocefálico, vestíbulo-cerebeloso, orofaríngeos y traqueales. Tienen respuestas de decorticación o de descerebración, se pierde el automatismo respiratorio y no hay respuesta a estímulos dolorosos. Ahora bien, los criterios clínicos de muerte cerebral en el niño no están aún bien establecidos.

TRATAMIENTO.- Es sabido que la hipotermia y los barbitúricos disminuyen el flujo sanguíneo cerebral, la velocidad del metabolismo cerebral e incrementan las resistencias vascu-



lares cerebrales<sup>31</sup>. Estos conceptos se han aplicado a la encefalopatía hipóxica para proteger al cerebro de una variedad de insultos isquémicos<sup>50,17</sup>. Sin embargo, la utilización de tales procedimientos se relacionan con las dosis. Esto significa que temperaturas muy bajas pueden provocar irritabilidad -- miocárdica; y grandes dosis de barbitúricos llegan a producir depresión cardiovascular.

La aplicación combinada de barbitúricos e hipotermia produce un EEG de bajo voltaje y de muy baja frecuencia. Hay un descenso paralelo en los niveles del flujo sanguíneo cerebral, del consumo cerebral de Oxígeno y del consumo cerebral de glucosa.

Michenfelder<sup>41</sup> estudió perros a quienes administró -- dosis masivas de tiopental. En dicho estudio, la capacidad -- del tiopental para disminuir el metabolismo cerebral correlacionó con los efectos de la función cerebral evaluada en el -- EEG.

Hägerdal y colaboradores<sup>26</sup> estudiaron los efectos -- protectores del fenobarbital y la hipotermia en la hipoxia cerebral y encontraron que las ratas estudiadas desarrollaban -- una acidosis metabólica menos severa y un contenido de Oxígeno arterial más alto.

Levin realizó un estudio en ratas ligándoles una arteria carótida y observó que el flujo sanguíneo cerebral disminuía a menos del 10%.

Carlsson y colaboradores<sup>14</sup> estudiaron ratas Wistar expuestas a hipoxia. Fueron después sometidas a hipotermia encontrándose en los animales hipotérmicos menor acidosis y un alto contenido de Oxígeno en la sangre arterial en relación con los animales normotérmicos e hipóxicos.

Lafferty<sup>31</sup> estudió los efectos metabólicos y vasculares de la hipotermia (30 GC) y la anestesia profunda con pentobarbital en 15 perros encontrando un gran descenso del metabolismo cerebral.

Shapiro y colaboradores<sup>47</sup> estudiaron 5 pacientes con hipertensión intracraneal que habían sido tratados previamente con diuréticos, esteroides y terapia con hiperventilación. A los pacientes se les administró pentobarbital a una concentración sérica de 3 mg %, e hipotermia (30 GC), con ello se observó una reducción de la hipertensión intracraneal persistente.

Se ha visto que durante la hipertensión intracraneal progresiva se establece un círculo vicioso y cada vez existe más compresión cerebral, isquemia y necrosis de tal manera, que la hipotermia y los barbitúricos interrumpen el ciclo.

Nilsson<sup>43</sup> encontró que los metabolitos cerebrales pueden ser protegidos contra la depleción, por los barbitúricos durante el período de isquemia cerebral.

Cockburn y colaboradores<sup>16</sup> encontraron que la anestesia con pentobarbital administrada a los monos hembras rhesus parturientas ofrecían un grado de protección al recién nacido-asfijado.

Hipotermia.- La hipotermia fue la primera modalidad de tratamiento para la hipoxia cerebral. La protección es resultado de un descenso del consumo cerebral de Oxígeno, el cual en el hombre es casi 7% por grado Celsius<sup>39</sup>. Debido al descenso de los requerimientos de energía, la velocidad de las pérdidas del ATP neuronal durante el paro circulatorio es disminuida por la hipotermia<sup>40</sup>. El período de seguridad del paro circulatorio se extiende desde aproximadamente 4 minutos a 37- GC hasta 35 minutos a 17 GC<sup>50</sup>. La hipotermia también ofrece protección en la hipoxemia arterial. Se realizó un estudio con ratas las cuales fueron enfriadas a 27 GC y sometidas a una  $PO_2$  de 12 torr. Ellas presentaron sólo moderada acidosis-metabólica cerebral sin descender las concentraciones de ATP<sup>41</sup>. Los autores sugirieron dos mecanismos de protección: un descenso del consumo cerebral de Oxígeno y una desviación de la curva de disociación del Oxígeno hacia la izquierda, lo cual permitiría una mayor carga de Oxígeno por la Hemoglobina.

Protección con barbitúricos.- La anestesia con barbitúricos disminuye el consumo cerebral de Oxígeno hasta un 50%-<sup>43,45</sup>, desciende la velocidad de la depleción de  $\approx P$  durante el paro circulatorio cerebral<sup>13,49</sup>. Ya que el  $\approx P$  es requerido para el mecanismo de la bomba de Sodio, al descender el metabolismo existe mayor supervivencia de los tejidos cerebrales de privados por Oxígeno. Sin embargo, es probable que al descender el consumo cerebral de Oxígeno se refleje un descenso de la función cerebral, no un descenso en el Oxígeno requerido para mantener la integridad celular<sup>45</sup>.

La prevención o la reducción del edema cerebral está relacionada con la protección de los barbitúricos en la isquemia.

El edema pericapilar, presumiblemente causado por daño a los capilares, aparece dentro de pocos minutos después de una lesión hipóxica severa<sup>6,23</sup>, posteriormente aparecen las neuronas hinchadas.

Meyer<sup>39</sup> y Smith<sup>48</sup>, estudiaron la irreversibilidad del daño isquémico. Si el edema pericapilar impide el flujo, se establece un círculo vicioso por medio del cual la isquemia y el edema empeoran cada vez más.

La concentración de radicales libres en las neuronas se incrementa después de un insulto hipóxico severo y pueden

causar destrucción de los ácidos nucleicos y eventual muerte celular. Siesjö sugiere<sup>49</sup> una hipótesis en la que menciona -- que los barbitúricos tienen radicales libres que limpian y previenen de los efectos letales.

Otras medidas.- Long y colaboradores<sup>37</sup> mostraron evidencias incontrovertibles de un descenso del edema cerebral -- con el tratamiento con corticosteroides. Kabrine y Kempe<sup>30</sup>, -- mostraron que la administración de corticosteroides produjo un descenso del edema cerebral y de la hipertensión intracraneal en perros.

En humanos, Faupel y colaboradores y Gobiet y colaboradores, mostraron que la mortalidad descendía en los pacientes que recibían dexametazona. Miller y colaboradores remarcaron la importancia de controlar la Hipertensión Intracraneal para reducir la mortalidad por edema cerebral.

Se utilizan también, las soluciones hipertónicas y -- el furosemide (sobre todo si el paciente cursa con Hipertensión Arterial)<sup>15</sup>.

## CONCLUSIONES

1.- La encefalopatía hipóxica es una entidad clínica determinada por la insuficiente cantidad de Oxígeno (ya sea -- por isquemia, hipoxia, anemia o envenenamientos). Las funciones cerebrales a consecuencia de ello se alteran y pueden quedar lesionadas para siempre.

2.- Frecuentemente es consecuencia de paro cardiorrespiratorio ocurrido en forma abrupta en las salas de emergencia, terapia intensiva o quirófanos de los hospitales.

3.- Si el paro cardiorrespiratorio ocurre, es muy importante efectuar las maniobras de resucitación lo antes posible para evitar daño neurológico irreversible. Si después de 5 minutos se practica la reanimación el resultado será ominoso.

4.- La observación neurológica seriada en las primeras horas del paro cardiorrespiratorio es vital. Si el paciente se encuentra alerta o soporoso su pronóstico será mejor que si se encuentra comatoso. Ahora bien, la profundidad del estado de coma y la presencia de los reflejos pupilar, corneal, -- oculocefálico y vestibulocerebeloso nos orientarán hacia un -- buen o mal pronóstico.

5.- Las observaciones histopatológicas de los cere-

bros de los pacientes que fallecieron con encefalopatía hipóxi-  
ca nos orientan hacia dos tipos de lesiones: localizadas como  
se ve en los infartos, y difusas con edema citóxico y ulterior-  
daño neuronal irreversible.

6.- Las complicaciones dependerán del sitio anatómico  
que recibió mayor daño. Así, existirá agnosia visual si exis-  
te un infarto en los lóbulos occipitales.

7.- El diagnóstico se fundamenta en la historia, en -  
la exploración neurológica y en el Electroencefalograma.

8.- El tratamiento está enfocado además de mantener -  
las vías aéreas permeables, a tratar de disminuir el consumo -  
de Oxígeno cerebral, lo cual a su vez, disminuye el edema ci-  
totóxico. Para ello se utiliza la hipotermia y los barbitúri-  
cos. Además, se debe utilizar el esquema antiedema cerebral -  
tradicional.

CASO CLINICO. - Masculino de 27 años, originario y residente de Mazatlán, Sinaloa. Sin antecedentes heredofamiliares de interés. Sin toxicomanías. Entre sus antecedentes personales de importancia sólo se mencionan cuadros de faringoamigdalitis de repetición. Debido a ello se decidió realizar amigdalectomía.

A su ingreso el quirófano sus signos vitales eran: TA 110/80 T 36.4 GC, FC 74 x ', FR 18 x '. Después de haberse administrado la neuroleptoanalgesia se le aplicó anestesia general por inhalación (Halotano). Tres minutos después presentó paro cardiorrespiratorio. Se sometió a maniobras de reanimación hasta que finalmente recuperó el automatismo cardíaco y respiratorio.

La exploración neurológica realizada en la 1a. hora revelaba: estado de coma profundo, sin reflejo pupilares a la luz, ausencia del reflejo corneal, así como de los reflejos oculocefálico y vestíbulo cerebeloso, reflejos osteotendinosos aumentados, Babinski fuertemente positivo. Se reportó en ese momento una crisis convulsiva tónico-clónica generalizada. Tenía débil respuesta a los estímulos dolorosos. Tendría a mantener extendidos y espásticos los cuatro miembros con tendencia a la pronación de los mismos.

A las 6 hrs. la espasticidad desapareció y existía una débil respuesta pupilar a la luz. El reflejo corneal estaba presente. Los reflejos oculocefálico y vestibulocerebeloso eran anormales. Se mantenía con débil respuesta a los estímulos dolorosos.



El examen neurológico a las 12 horas no reportó ningún cambio.

A las 24 hrs permanecía en estado de coma, pero la respuesta a los estímulos dolorosos se había incrementado. Los reflejos pupilar y corneal eran débiles. Hasta ese momento sus signos vitales eran normales; su diuresis era de 1800 en 24 hrs. de características macroscópicas normales. A las 48 hrs el estado de coma tendió a hacerse más superficial, presentó dos crisis convulsivas similares a la primera descrita y apareció fiebre de 38,5 GC. Los reflejos oculocefálico y vestibulocerebeloso estaban ausentes. El Babinski era positivo.

A las 72 horas se elevaron sus cifras tensionales hasta 200/120, las cuales se mantuvieron altas en las próximas horas a pesar de la administración de nitroprusiato. Su exploración neurológica revelaba: estado de coma profundo, sin respuesta pupilar a la luz. Reflejos corneales, oculocefálico y vestibulocerebeloso ausentes. Oftalmoplejia total. Babinski positivo. Automatismo respiratorio presente.

A los 4 días presentaba las mismas condiciones neurológicas, con fiebre de 39 GC, TA 180/110, FC 120 x', FR 35 x'; en tórax había numerosos estertores de grueso y pequeño calibre. El automatismo respiratorio, que había funcionado bien hasta ese momento, comenzó a fallar (desarrolló episodios de apnea con respiración tipo Cheyne-Stokes). Tres horas más tarde falleció.

Se manejó con barbitúricos, soluciones hipertónicas, corticosteroides, anticonvulsivos, antibióticos, diuréticos, antihipertensivos.

Los exámenes de laboratorio son los siguientes:

	días			
	1o.	2o.	3o.	4o.
Hb	14	13.2	13.2	12.8
Ht	46	45.6	45.6	45
Leucocitos	12 800	14 600	19 300	19 800
Linfocitos	23	14	14	10
Monocitos	2	2	2	2
Eosinófilos	1	1	1	1
Basófilos	1	0	1	1
Segmentados	63	68	66	68
Bandas	10	15	17	18

#### QUINICA SANGUINEA

Glucosa	97	125	150	148
Urea	22	30	30.5	60
Creatinina	1.2	1.4	1.4	1.5

ESTA TESIS NO PUEDE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Examen General de Orina.

Albuminuria	Huellas	huellas	++	+++
Bacteriuria	escasas	escasas	numerosas	numerosas

Electrolitos

Na	123	133	133	132
K	2.5	2.8	4.7	5.1
Cl	102	100	105	103

Rx de Tórax: Infiltrados moteados distribuidos en ambos campos pulmonares. Silueta cardiovascular normal.

El EEG indicó disfunción cerebral bilateral severa.

## II. BIBLIOGRAFIA

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Allen N, Burkholder J D, Molinari G F, et al: Clinical Criteria of Cerebral Death. Submitted to the National Cerebral Death. Committee for publication.
- 2.- Ames A, et al: Cerebral Ischemia II: The no reflow phenomenon. *Am J Pathol* 1968; 52: 437.
- 3.- Bachelard H S: In *Brain Hypoxia*. Heinemann, London, 1971.
- 4.- Bachelard H S, et al: Mechanisms activating glycolysis in the brain in arterial hypoxia. *J Neurochem* 1974; 22: 395 -- 401.
- 5.- Bakay L, Lee J C: Effect of acute hypoxia and hypercapnia on the ultrastructure of the central nervous system. *Brain* 1978; 91: 697-706.
- 6.- Barcroft R: *The Respiratory Function of the Blood*. London, Cambridge, 1925.
- 7.- Bates D, Carona J J, Cartlidge NEF, et al: A prospective study of non-traumatic coma: Methods and Results in 310 Patients. *Ann Neurol* 1977; 2: 211-220.
- 8.- Bell J A, Hodgson J F: Coma after Cardiac Arrest. *Brain* 1974; 97: 361.
- 9.- Bering E A: Effects of profound hypothermia and circulatory arrest on cerebral oxygen metabolism and cerebrospinal-fluid electrolyte composition in dogs. *J Neurosurg* 1974; 39: 199-205.
- 10.- Black P M: Brain Death. *N Engl J Med* 1978; 299: 338-341.
- 11.- Bokonjic N, Buchthal F: Postanox unconsciousness as related to clinical and EEG recovery in stagnant anoxia and carbon monoxide poisoning. In *Cerebral Anoxia and the Electroencephalogram*. Meyer and Gastant, 1961.
- 12.- Broman T: On basic aspects of the blood brain barrier. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1955; 30:115.
- 13.- Brown A W, Brierly J B: Anoxic ischemic cell change in rat brain. Light microscopic and fine structural observations. *J Neurol Sci* 1972; 16: 59-84.

- 14.- Carlsson C, Hägerdal M, Siesjö B K: Protective effect of hypothermia in cerebral oxygen deficiency caused by arterial hypoxia. *Anesthesiology* 1976;44: 27-35.
- 15.- Clasen R A, Cooke P M, Pnadolfi S, et al: Hypertonic Urea in experimental cerebral edema. *Arch Neurol* 1976; 12: 424.
- 16.- Cockburn F, Daniel S S, et al: Resuscitation and brain -- damage in fetal rhesus monkeys asphyxiated on delivery. *J Pediatr* 1969; 75: 281-291.
- 17.- Cohen P J, Alexander S C, Smith TH, et al: Effects of hypoxia and normocarbica on cerebral and metabolism in man. *J Appl Physiol* 1967; 23: 183-189.
- 18.- Dempsey E W, Wislocki G B: An electron microscopic study of the blood brain barrier in the rat employing silver -- nitrate as a vital stain. *J Biophys Biochem Cytol* 1955; - 1: 245 256.
- 19.- De Robertis E: Some old and new concepts of brain structure. *World Neurol* 1962; 3: 98-111.
- 20.- Dobbing J: The blood- brain barrier. *Physiol Rev* 1961; 41: 130-188.
- 21.- Dooling E C, Richardson E P Jr: Delayed encephalopathy - after strangling. *Arch Neurol* 1976; 33: 196.
- 22.- Dougherty J H, et al: Hypoxic ischemic brain injury and - the vegetative state: Clinical and neuropathologic correlation. *Neurol* 1981; 31: 991-997
- 23.- Duffy T E, Nelson S R, and Lowry O H. *J Neurochem* 1972; 19: 959-977.
- 24.- Earnest M P, Breckuridge JC, et al: Quality of survival - after out-of early hospital cardiac arrest: predictive value of early neurologic evaluation. *Neurology* 1979; 29: - 56-60.
- 25.- Friedemann U: Blood- brain barrier. *Physiol Rev* 1942; 22: 125.
- 26.- Hägerdal M: Protective effects of combinations of Hypothermia and Barbiturates in cerebral hypoxia in the rat. *Anesthesiology* 1978; 49: 165-169.

- 27.- Hess A: The ground substance of the central nervous system and its relation to the blood-brain barrier. World Neurol 1962; 3: 118-124.
- 28.- Horel J A: The neuroanatomy of amnesia. A critique of the hippocampal memory hypothesis. Brain 1978; 101:403.
- 29.- Klatzo I: Neuropathological aspects of brain edema. J Neuropathol Exp Neurol 1967; 26:1
- 30.- Kobrine A I, Kempe L G: Studies in head injury. Part II. Effect of dexamethasone on traumatic brain swelling. Surg Neurol 1973; 1: 38-42.
- 31.- Lafferty J J: Cerebral Hypometabolism obtained with deep-pentobarbital anesthesia and hypothermia (30 GC). Anesthesiol 1978; 49: 159-164.
- 32.- Lance J W, Adams R D: The syndrome of intention or action mioclonus as an sequelae to hypoxic encephalopathy. Brain 1963; 86: 111-136.
- 33.- Larsen C P, et al: Jugular venous oxygen saturation as an index of adequacy of cerebral oxygenation. Surgery 1967; 62: 31-39.
- 34.- Levy D, Briery J, Plum F: Ischaemia brain damage in the gerbil in the absence of "no reflow". J Neurol Neurosurg Psychiat 1975; 38: 1197-1205.
- 35.- Levy D E, Bates D, Caronna J J, et. al: Factors influencing recovery from nontraumatic coma. Ann Int. Med 1981; 99: 293-301.
- 36.- Libberthson R R: Pre-hospital ventricular defibrillation. N Engl J Med 1974; 291: 317.
- 37.- Long, et al: The effects of glucosteroids upon cold induced brain edema II: Ultrastructural evaluation. J. Neuropathol Exp Neurol 1971; 30: 680-697.
- 38.- Madison D, Medermeyer E: Epileptic seizures resulting - - from acute cerebral anoxia. J Neurol Neurosurg Psychiat - 1970; 33: 381-386.
- 39.- Meyer J S, et al: Brain swelling due to experimental cerebral infarction. Brain 1972; 95: 833-852.

- 40.- Michenfelder J D, Theye R A: The effects of anesthesia and hypothermia on canine cerebral ATP and lactate during anoxia produced by decapitation. *Anesthesiol* 1970; 33: 430-439.
- 41.- Michenfelder J D: The interdependency of cerebral functional and metabolic effects following massive doses of thiopental in the dog. *Anesthesiol.* 1974; 44: 231-236.
- 42.- Miller J D, Becker D P, Ward J D, et al: Significance of intracranial hypertension in severe head injury. *J Neurosurg* 1977; 47: 503-516.
- 43.- Nilsson L: The influence of barbiturate anesthesia upon the energy state and upon acid-base parameters of the brain in arterial hypotension and in asphyxia. *Acta Neurol Scand* 1971; 47: 253-253.
- 44.- Pappins H M, Dayes L A: Hypertonic urea: its effect on the brain tissues. *Arch Neurol* 1965; 13: 395-402.
- 45.- Pierce E C, et al: Cerebral Circulation and metabolism during thiopental anesthesia and hyperventilation in man. *J Clin Invest* 1962; 41: 1664-1671.
- 46.- Plum F, Posner J P: *Diagnosis of stupor and coma.* 3d ed. Philadelphia, Davis, 1980.
- 47.- Shapiro H.M, et al: Barbiturate augmented hypothermia for the reduction of persistent intracranial hypertension. *J neurosurg* 1974; 40: 90-100.
- 48.- Smith A L, Wollman H: *Cerebral blood flow and metabolism: Effects of anesthetic drugs and techniques.* *Anesthesiol* 1972; 36: 378-400.
- 49.- Siesjö B, Ljunggren B: Cerebral energy reserves after prolonged hypoxia and ischemia. *Arch Neurol* 1973; 29: 400-407.
- 50.- Siesjö B, et al: *Hypoxia and cerebral metabolism, a basis of practice of Neuroanesthesia.* Edited by Gordon E.
- 51.- Snyder BD, et al: Neurologic prognosis after cardiopulmonary arrest: IV Brainstem reflexes. *Neurol* 1981; 31: 1092-7.
- 52.- Snyder BD, et al: Neurologic status and prognosis after cardiopulmonary arrest I: A retrospective study. *Neurology* 1977; 27: 807-811.



- 53.- Snyder BD, et al: Neurologic prognosis after cardiopulmonary arrest II. Level of consciousness. *Neurol* 1980; 30: 52-58.
- 54.- Soloway M, et al; The effect of hyperventilation on subsequent cerebral infarction. *Anesthesiol* 1968; 29: 975-980.
- 55.- Van Breemen V L, et al: Silver deposition in the central nervous system and the hematoencephalic barrier studied with the electron microscope. *J Biophys Biochem Cytol* 1955; 1: 161-167.
- 56.- Willoughby JO, Leach B J: Relation of Neurological findings after cardiac arrest. *Br Med J* 1974; 3: 437.