

11224  
6  
2e

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

I.S.S.S.T.E.

Hospital Regional "Lic. Adolfo Lopez Mateos"

ENCEFALOPATIA METABOLICA EN NIÑOS  
FRECUENCIA, DISTRIBUCION  
Y ANALISIS

15 NOV. 1991

TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD DE  
MEDICINA DEL ENFERMO  
EN ESTADO CRITICO

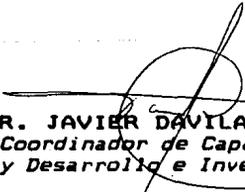


Subdirección General Médica  
Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación

PRESENTA LA

Departamento de Investigación  
**DRA. MARINA ELENA ELJURE CARRILLO**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

  
**DR. JAVIER DAVILA TORRES**  
Coordinador de Capacitación  
y Desarrollo e Investigación

  
**DR. JORGE ROBLES ALARCON**  
Titular del Curso de  
Medicina del Enfermo Pediátrico  
en Estado Critico.

I S S S T E  
HOSPITAL REGIONAL  
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS  
★ NOV. 15 1991  
COORDINACION DE  
CAPACITACION Y DESARROLLO  
E INVESTIGACION

  
**DR. JORGE ROBLES ALARCON**  
Coordinador de Urgencias  
y Terapia Intensiva

1991



## **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*

*RESUMEN*

*INTRODUCCION*

*MATERIAL Y METODO*

*RESULTADOS*

*DISCUSION*

*GRAFICAS Y CUADROS*

*BIBLIOGRAFIA*

## RESUMEN

Se estudiaron 43 casos clínicos tomados de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica y 75 de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, edades entre 1 día y 14 años de edad con diagnóstico de encefalopatía metabólica de las siguientes etiologías: estado de hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipernatremia, estados hiperosmolares, intoxicaciones, encefalopatía hepática, encefalopatía renal, encefalopatía hipóxico isquémica, estados extremos de temperatura, Síndrome de Reyé; en el período comprendido de septiembre de 1987 a septiembre de 1991.

Se estableció la siguiente hipótesis: la incidencia de la morbimortalidad de la encefalopatía metabólica en nuestra población pediátrica derechohabiente, va de acuerdo con lo reportado en la literatura mundial.

Todos los pacientes fueron diagnosticados en base a parámetros clínicos y bioquímicos así como de gabinete que incluyeron escala de Glasgow, perfil renal, hepático, toxicológico, química sanguínea, electrolitos séricos, hemograma, pruebas metabólicas, Rx de cráneo, ultrasonografía transfontanelar, tomografía computarizada, gammagrafía con flujo sanguíneo cerebral, electroencefalograma, potenciales evocados de tallo cerebral, punción lumbar y aplicación de tornillo intracraneano o sonda intraventricular y resonancia magnética, individualizando cada caso de acuerdo a la patología de fondo. Los padecimientos que condicionaron la encefalopatía metabólica fueron tratados específicamente. Todos requirieron manejo ventilatorio mecánico y aplicación de medicamentos protectores cerebrales e incluso algunos fueron sometidos a coma barbitúrico.

Los resultados revelaron como primera causa de encefalopatía metabólica, a la de origen hipóxico isquémico y la menos frecuente resultó la hipernatremia e hipotermia. La incidencia de mortalidad más alta correspondía a la encefalopatía hepática y Síndrome de Reyé y la menor a la hipotermia y la encefalopatía renal. Se registró una mortalidad global del 36%, observándose un coeficiente de correspondencia de 0.55 con una desviación standard de 1.2. Se concluyó que en general la incidencia de mortalidad en la encefalopatía metabólica se comporta en forma muy similar a lo reportado en la literatura mundial y que si tuvo significancia estadística para determinar la misma dentro de nuestra población pediátrica.

**PALABRAS CLAVE. NIÑOS, ENCEFALOPATIA METABOLICA, FRECUENCIA, DISTRIBUCION, ANALISIS.**

## ABSTRACT

*It was studied 43 patients in the Pediatric Intensive Care Unit and 75 of the NICU between ages 1 day through 14 years, all of them with diagnosis of metabolic encephalopathy of the next etiologies: Hypocalcemia, Hyponatremia, hypofosfatemia, hyperosmolar state, hypoglicemia, hepatic encephalopathy, renal encephalopathy, hypoxic-ischemic, intoxications, Reye's syndrome, hypernatremia, both cold and hot temperature states; all were studied between september 1987 to september 1991. We thought that morbidity and mortality of the metabolic encephalopathy in our pediatric group is in agree with the world literature.*

*All the diagnosis were made with clinical and biochemical signs. These studies were glasgow, renal, hepatic, toxicologic and metabolic profile, Na, K, Cl, P, bloodcount, craneal x-ray, transfontanelar ultrasonography, computed tomography, gammagraphy and cerebral blood flow, EEG, Cerebral potentials, lumbar puncture, ICP and magnetic resonance, all required mechanical ventilation and cerebral protector drugs and some of they were treated in barbituric coma. The first cause of metabolic encephalopathy, was the hypoxic ischemic one and less frequent were hyponatremia and hypothermia.*

*The highest mortality was: hepatic encephalopathy and reye's syndrome. The global mortality was 36.3% and the correlation coefficient (r) was 0.55, the SD was 1.2.*

*We concluded that in general the frequency and mortality of the metabolic encephalopathy is very similar with those reported in the world literature and our studied group, had the same frequency with the very renal statistic significance.*

**KEY WORDS: CHILDREN, METABOLIC ENCEPHALOPATHY, FREQUENCY, DISTRIBUTION, ANALYSIS.**

## INTRODUCCION

La encefalopatía metabólica es un síndrome clínico caracterizado principalmente por el coma, el cual se presenta como un estadio de falta de respuesta a cualquier estímulo que se acompaña de las alteraciones específicas tanto clínicas como bioquímicas correspondientes a la etiología que condicionó el síndrome y cuyas causas metabólicas son variadas y muy frecuentes en Pediatría: 1) Encefalopatía hipóxica 2) Insuficiencia renal 3) Síndrome hepatorenal 4) Insuficiencia hepática 5) Hipoglicemia 6) Hiponatremia 7) Estado hiperosmolar 8) Estado de hipocalcemia 9) Hipernatremia 10) Hipotensión 11) Estados extremos de temperatura 12) Intoxicación 13) Síndrome de Reyé 14) Falla Orgánica Múltiple.

381

La encefalopatía metabólica es una entidad poco estudiada en niños y a pesar de que ha sido investigada la fisiopatología en los últimos 25 años sigue siendo causa importante de mortalidad en la edad pediátrica.

Y tenemos que fue Rossen quien en 1943 por primera vez describió que si la entrega de oxígeno cesa abruptamente, 7-10ml de  $O_2$  permanecerán en el remanente de sangre, los cuales se agotarán en 12 segundos, entrando a glucólisis anaeróbica celular con falla de las funciones mitocondriales. En 1963 Bakay habla sobre la lesión patológica observada en un cerebro de rata expuesto a altas temperaturas y en el mismo año Andersen describió las lesiones patológicas encontradas en los cerebros de 16 casos que cursaron con un cuadro parecido a encefalitis. Demopoulos en 1973 dió una hipótesis del daño cerebral por isquemia refiriéndose a la peroxidación de la membrana lipídica y aparición de radicales libres de  $O_2$  después de falta de  $O_2$ . En 1979 se llevo a cabo el 1º Simposium Internacional Ernest Renter sobre edema cerebral de causas metabólicas. En 1985 Seisjo habló sobre el daño a la neurona de causa metabólica y en 1988 refirió ya los posibles mecanismos de daño cerebral.

Una amplia revisión entre los descubrimientos recientes en cuanto a la fisiopatología del daño isquémico central, ponen de manifiesto 4 hipótesis sobre la patogénesis de la vulnerabilidad neuronal selectiva, pero ¿Cuales son las características funcionales o metabólicas que determinan la extrema sensibilidad de algunas células neuronales y la relativa resistencia de otras ?.

La diferencia entre isquemia completa y la severa incompleta no es trivial ya que la última puede estar asociada en acidosis láctica exagerada debido a que el remanente de sangre circulante sigue entregando glucosa, sustrato de la glucólisis y precursor del ácido láctico.

Sea completa o incompleta, la isquemia puede dar dos tipos de daño cerebral: En uno, el daño esta dirigido principalmente a acabar con las neuronas solamente, sin afectar la glía o las células vasculares y la necrosis neuronal está usualmente confinada a ciertas poblaciones selectivamente vulnerables que comprenden las células piramidales en el hipocampo y neocorteza y neuronas en el caudoputamen, tálamo y otros núcleos subcorticales. En el segundo tipo de daño, la destrucción celular es severa, con un patrón de necrosis laminar densa e infartos que afectan neuronas, glía y células vasculares.

El tiempo no es el único factor determinante de la lesión cerebral en la isquemia, ya que por ejemplo, el coma hipoglicémico aún sigue suficientemente prolongado para causar atrofia cerebral, causa daño neuronal selectivo solamente, sin infartos de daño glial vascular; estas últimas lesiones son mas frecuentes en los sujetos hiperglicémicos sugiriendo que el grado de acidosis láctica juega un papel importante.

*Directa o indirectamente, todo el trabajo celular es dado por el gasto de ATP formado durante la glicólisis en el citoplasma (la menor parte) y durante la fosforilación oxidativa en la mitocondria (la mayor fracción).*

*El evento central del daño en la isquemia es la depleción de trifosfato de adenosina (ATP), aunque podría no ser la única causa de muerte celular.*

*La falla energética dispara una serie de eventos que pueden acabar con la ya perdida estructura celular o precipitar otra clase de reacciones caóticas, algunas de las cuales son únicamente durante la recirculación y reoxigenación.<sup>(9,7,11)</sup>*

*Las reservas de  $O_2$  tisular cerebral son tan pequeñas que solo alcanzan a sostener por unos pocos segundos el consumo normal de energía. Después de anoxia, el transporte activo y el trabajo biosintético puede estar dado solamente por el gasto de reservas disponibles de fosfocreatina (PCr) y ATP; y del ATP que es formado en la glucólisis anaeróbica, que serían 2 ATPs a partir de una molécula de glucosa con liberación de 2 lactatos y 2  $H^+$ . La PCr se aproxima a cero durante el primer minuto de isquemia y el ATP se acerca a su valor mínimo a los 2 minutos; sin embargo se acumula lactato y se produce ATP adicional glicolíticamente fabricado.<sup>(9,12,24)</sup>*

*Después de la inducción e isquemia completa, se presentan 2 grandes fases en los cambios iónicos extracelulares, en la 1, fase, terminando los 2 primeros minutos, el potasio extracelular ( $K^e$ ) sufre una elevación hasta 10-15 mmol. En este periodo el  $Ca^{++}$ ,  $Na^+$  y  $Cl^-$  permanecen inalterables o ligeramente elevados, ya que el tamaño del espacio del líquido extracelular se contrae, no puede ser excluido que el  $Na^+$  lentamente pase adentro de las células.<sup>(11)</sup>*

*En la 2, fase el  $K^e$  se incrementa abruptamente y el  $Ca^{++}$ ,  $Cl^-$  y  $Na^+$  caen precipitadamente. La impedancia tisular se incrementa reflejando una reducción en el volumen del líquido extracelular.<sup>(11,13)</sup>*

*La mayor caída de la homeostasis iónica ocurre al principio de la 2, fase cuando las concentraciones de PCr y el ATP se acercan a cero.*

*Es necesario asumir un repentino incremento en la permeabilidad de la membranas a todos los iones participantes, llamado "apertura de choque".*

*La isquemia lleva a un incremento en el contenido de lactato tisular el cual es ya significativo después de 5-8 seg y permanece linear durante los primeros 60 seg. Se puede deducir que cerca de 8 mmol/g de lactato se han acumulado después de 90 seg. de isquemia al momento en que ocurren los mayores flujos de  $K^+$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$  y agua.*

*Como se ha discutido ya, cada anión lactato acumulado estará asociado con un  $H^+$ . Además algunos  $H^+$  serán liberados cuando el ATP se rompa y algunos serán tomados cuando la PCr se hidrolice. Durante la isquemia el pH extracelular (pHe) es rápidamente reducido observándose una interrupción transitoria con disminución hacia la alcalosis, después de 80-120 segundos al momento del "Shock de apertura" de los canales iónicos.<sup>(17,18)</sup>*

*Cuando la recirculación provee  $O_2$  para reasumir la fosforilación oxidativa, este también juega un papel en el estadio de normalización del pHi y pHe. Otros factores contribuyen e influyen a la normalización del pHe y pHi, como son el contenido de  $CO_2$  tisular, la oxidación del lactato acumulado y particularmente la salida de  $H^+$  por el intercambio  $Na^+/H^+$ .*

Dada la falla energética durante la isquemia, la perturbación de la homeostasis iónica y ácido-base, se proponen 4 hipótesis para justificar las causas de la lesión de membranas y la muerte celular. Las hipótesis son: 1. Calcio y muerte celular 2. Daño excitotóxico 3. Radicales libres con mediadores al daño por reperusión 4. Acidosis y daño isquémico cerebral.<sup>(21)</sup>

Ha sido propuesto repetidamente que la pérdida de la homeostasis del calcio es la responsable de la muerte tóxica o por isquemia de la célula en una variedad de tejidos. Los hallazgos clave de esta hipótesis son mostrados en la figura 1. Cuando la hipótesis de muerte celular por  $Ca^{++}$  fue aplicada al cerebro, fue tácitamente asumido que el influjo del  $Ca^{++}$  vía los canales operados por voltaje, podrían explicar el fenómeno de vulnerabilidad neuronal en la isquemia, hipoglicemia y estado epiléptico.<sup>(22)</sup>

En cuanto al daño excitotóxico tenemos que el glutamato y el aspartato son aminoácidos transmisores excitatorios, produciendo respuestas excitatorias rápidas en los sitios receptores sinápticos, principalmente de origen dendrítico. Tres tipos de receptores mayores han sido identificados por los aminoácidos excitatorios selectivamente activados por Kainato (K), quisqualato (Q) y N-metil-D-aspartato (NMDA). Estos receptores difieren en distribución dentro del cerebro, median diferentes respuestas funcionales y son bloqueados por diferentes antagonistas. Los receptores K/Q median las respuestas excitatorias rápidas y los NMDA son para el aprendizaje y la memoria.<sup>(16,23)</sup>

La hipótesis excitotóxica ha sido propuesta para explicar el daño neuronal en la epilepsia, se ha sabido que la activación de los receptores de glutamato aumenta la conductancia a cationes, un resultado secundario de esto es, la traslocación del agua obligada osmóticamente adentro de la célula. Estos súbitos cambios ocurren 60-90 segundos después de la interrupción de la circulación y son debidos a despolarización y liberación repentina de aminoácidos excitatorios con estimulación de los canales de operación agonistas.

Se han considerado varios aminoácidos como neurotransmisores del sistema nervioso central, entre los cuales están el ácido gama-aminobutírico (GABA), ácido glutámico, glicina y ácido aspártico. De todos éstos, el más conocido es el GABA. Fue el primer aminoácido que se estableció como neurotransmisor en los sistemas nerviosos de los vertebrados y de los invertebrados. El GABA se sintetiza en el tejido nervioso a partir de la alfa descarboxilación del ácido glutámico en presencia de la descarboxilasa del ácido glutamínico.

El GABA se ha descrito como neurotransmisor inhibitorio y principalmente desempeña este papel en el sistema nervioso central. Tiene la peculiaridad entre los demás aminoácidos de que se produce casi exclusivamente en el cerebro y la médula espinal su amplia distribución presenta su importancia, pues se calcula que está presente el la tercera parte de todas las sinapsis del SNC. Es la posibilidad de que todas las células inhibitorias de la corteza del cerebro sean "GABAérgicas". Estas células incluyen las de Purkinje, estrelladas en canasta y granulares. También se sospecha que el GABA actúa como un neurotransmisor inhibitorio en la corteza cerebral, en el núcleo vestibular lateral y en la médula espinal. Los análisis químicos también han establecido la presencia del GABA en los colículos, diencéfalo y en menor grado, en el puente, en el bulbo raquídeo y en la mayor parte de la corteza. El GABA produce inhibición a través de la hiperpolarización de las membranas al incrementar la conductancia iónica de  $Cl^-$  y  $K^+$ . La glicemia es otro aminoácido transmisor, también se sospecha que actúa como inhibidor mediante el mismo mecanismo.<sup>(24)</sup>

Con respecto a la hipótesis de los radicales libres como mediadores del daño por reperusión ya ha sido repetidamente discutido si éstos son los

responsables del daño isquémico tanto completo como incompleto, los sitios de producción importante de tales radicales libres como el superóxido ( $O_2^-$ ) y el hidroxilo (OH) son la cadena respiratoria mitocondrial y las secuencias catalizadas por la clicoloxigenasa y lipooloxigenasa. Sin embargo los radicales también son formados durante la autooxidación de núcleos compuestos (catecolaminas) y la reacción de xantina oxidasa.

Los eventos isquémicos favorecen la formación de radicales libres causando la oxidación de los ácidos grasos libres de prolinoico, liberación y retorno de catecolaminas y la oxidación de la hipoxantina a xantina oxidasa. Aunque todos estos eventos ocurren durante la recirculación, cuando la oxigenación es restablecida, ellos representan cascadas metabólicas disparadas por interacciones de receptor-agonistas, falla energética y/o influjo de calcio durante el evento. (9,31)

En cuanto a la acidosis en el daño isquémico, ahora está firmemente establecido que las condiciones que promueven el metabolismo anaeróbico de glucosa a lactato en la isquemia cerebral, también, aumentan dramáticamente dicho daño isquémico (9,32)

Todavía no se sabe cuáles son los mecanismos moleculares que contribuyen a la lesión de la membrana que resulta en aumento de la acidosis durante la isquemia, cuando el daño ocurre, existe una falla persistente del metabolismo energético con edema progresivo y compromiso secundario de la microcirculación. Esto se da debido a que no hay una pronta regulación del pHe que inhibe el intercambio,  $Na^+/H^+$  e impide la normalización del pHi, el pHi bajo inhibe a su vez a la mitocondria para producir ATP y establece un círculo vicioso que lleva a edema celular, y mayor daño a la membrana.

El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de alteraciones en el estado de conciencia que van desde el estupor hasta el coma, con o sin datos de hipertensión endocraneana y un síndrome encefálico.

La historia clínica nos hará sospechar la etiología de la sintomatología (efecto de drogas, infección, desorden metabólico); aunada a la búsqueda de parámetros bioquímicos específicos (biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, perfil renal y hepático, así como toxicológico, pruebas metabólicas, gasometría); apoyados desde luego en los estudios de gabinete (Electroencefalograma, Rx de cráneo, potenciales evocados de tallo cerebral, ultrasonografía, tomografía, gamagrafía con flujo cerebral y resonancia magnética); todos ellos encaminados a la búsqueda del diagnóstico más preciso.

El tratamiento está enfocado a procurar la protección cerebral y la corrección del trastorno específico de base. Para el primer objetivo contamos con el recurso del coma barbitúrico, la ventilación mecánica, la utilización de medicamentos protectores cerebrales como la difenilhidantoína, naloxona, sedación con medicamentos como el propofol que mejora el flujo sanguíneo cerebral. Procurar una oxigenación adecuada, mantener al paciente en flujos urinarios de 1 ml/kg/hora, restricción hídrica y nutrición adecuada.

La vigilancia de estos pacientes será invasiva y no invasiva. La no invasiva incluye: signos vitales estables, tensión arterial media por encima de 55 mmHg, valoración de Glasgow, electroencefalografía, ultrasonografía transfontanelar, tomografía computada, gamagrafía con flujo sanguíneo cerebral, resonancia magnética, potenciales evocados de tallo cerebral.

El monitoreo invasivo incluye: aplicación de tornillo intracraneana o sonda intraventricular para medir presión intracraneana, medición de la presión venosa

central, arterioclisis para vigilancia de la tensión arterial y toma de gasometrías y la función lumbar en casos específicos.<sup>(39)</sup>

El fin que persigue el presente trabajo es estudiar la frecuencia real de la encefalopatía metabólica en la edad pediátrica, definiendo sus causas y su comportamiento de nuestra población derechohabiente.

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron los archivos clínicos de 118 pacientes, 43 de los cuales fueron tomados de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica y 75 de la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales del Hosp. Reg. "Lic Adolfo Lopez Mateos" ISSSTE, en edades comprendidas desde 1 día a 14 años, en el período que abarco del 29 de septiembre de 1987 al 29 de septiembre de 1991, con diagnóstico de encefalopatía metabólica de las siguientes causas: hipocalcemia, hiponatremia, hipernatremia, estados hiperosmolares, encefalopatía hipóxico-isquémica, insuficiencia hepática, síndrome de Reyé, estados extremos de temperatura, intoxicaciones, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, encefalopatía renal; cada una de las cuales se diagnosticó con metodología particular al caso.

En forma general se refirió alteración neurológica mediante el método clínico: escala de Glasgow, escala de Raimond; estudios de laboratorio: gasometría, hemograma, química sanguínea, perfil hepático y renal pruebas toxicológicas, estudios metabólicos; y procedimientos de gabinete tales como: Rx de cráneo, electroencefalograma, gammagrafía con flujo sanguíneo cerebral, potenciales evocados del tallo cerebral, ultrasonografía transfontanelar en los lactantes y recién nacidos, tomografía computarizada cerebral, resonancia magnética cerebral.

A todos ellos se les monitorizó dentro del área de terapia intensiva pediátrica con electroencefalografía continua de tres canales, monitorización de tensión arterial, presión venosa central, temperatura y monitoreo respiratorio. La punción lumbar y la cuantificación de la presión intracraneana con tornillo intracraneano de Richmond o sonda intraventricular no se efectuó en todos los casos.

En todos los pacientes se desarrolló el tratamiento en base a la patología de fondo poniendo especial atención a la preservación neurológica algunos aspectos del manejo referidos en otras investigaciones realizadas dentro de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.<sup>(2)</sup>

Se analizó el grupo tratado clasificándolo por las causas de la encefalopatía metabólica, por grupos hetarios y etiología de fondo. Se establecieron los porcentajes de cada etiología en relación al total. Se determinó la mortalidad contra el número de casos y contra la etiología, así como la mortalidad en cada etiología y la mortalidad global.

Se obtuvo el promedio de mortalidad, mediana, desviación estándar y coeficiente de correlación.

Se identificó al grupo de recién nacidos y se clasificó por etiología de la encefalopatía dándose porcentajes a cada una de ellas y en el resto de los estudios estadísticos quedó incluido.

Se desarrollaron gráficas y tablas para su presentación y análisis.

## RESULTADOS

Se estudiaron 43 archivos clínicos tomados de la Unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP) y 75 de la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), en edades que fluctuaron de 1 día a 14 años en promedio de 3 años + 2 un 40% fueron del sexo masculino y un 60% del sexo femenino.

Se observo que la causa mas frecuente de encefalopatía metabólica fue la de origen hipóxico isquémico con 14 pacientes (27%) entre 28 días y 14 años de edad siendo las etiologías menos frecuentes el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), hipernatremia e hipotermia con 1 cada una y un 0.4% del total de los pacientes. Le siguieron en orden descendente la encefalopatía hepática y renal (13%), estado hiperosmolar (9%), hiponatremia (7%), reyé (5%).(GRAFICA I ).

Fueron 12 los pacientes con trastornos electrolíticos de base. La hiponatremia y la hipocalcemia como primera causa de encefalopatía metabólica por trastorno electrolítico en el grupo hetario de 1 mes a 2 años. El estado hiperosmolar ocurrio como primera causa en pacientes entre 8-10 años. La hiponatremia fue el transtorno electrolítico menos frecuente .(GRAFICA II).

La encefalopatía hipóxico isquémica, la de origen hepático y la renal reportaron su pico mas alto de frecuencia en edades comprendidas entre 1 mes y 2 años (GRAFICA III).

Respecto al síndrome de Reyé se presentaron 2 casos en edades entre 1 mes y 2 años , el SIDA tambien se presento en el mismo grupo de edad con 1 caso global. Las intoxicaciones resultaron mas frecuentes con 2 casos en este grupo hetario. (GRAFICA IV).

Un total de 27 pacientes recién nacidos (45%) resultaron con encefalopatía metabólica de origen hipóxico isquémico, siguiéndole en orden descendente la hipocalcemia (18%), hipoglicemia (11%), hipotermia (11%), hiponatremia (5%).(GRAFICA V).

En cuanto a la mortalidad, la hipernatremia y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida ocuparon 1 caso cada una entre 1 mes y 2 años de edad. La hipotermia no tuvo ninguna defuncion. La encefalopatía hipóxico isquémica reporto 4 fallecimientos de 13 casos. La encefalopatía renal solo registro un solo fallecimiento de 6 casos.(GRAFICA VI y VII).

La ocurrencia del mayor numero de defunciones resulto para la encefalopatía metabólica de origen hipóxico isquémica y de encefalopatía hepática.(GRAFICA VIII).

Hablando del porcentaje de mortalidad para la hipernatremia y el SIDA fueron del 100%, el menor fue para la encefalopatía renal con 16%, siguiendole en orden descendente la encefalopatía hepática (66%), síndrome de Reyé (50%), hiponatremia (33%) hiponatremia (33%), intoxicaciones (33%), encefalopatía hipoxico isquémica (22%), estado hiperosmolar (25%). La mortalidad global fue del 36.3% (GRAFICA IX).

Al aplicar los métodos estadísticos a la mortalidad, encontramos los siguientes resultados: Coeficiente de correlación (r)= 0.559, Desviación estándar (Ds) = 1.29, Mediana = 1, Promedio = 1.454, con un mínimo de 0 defunciones y un máximo de 4.(GRAFICA X).

## DISCUSION

El análisis realizado de los pacientes con Encefalopatía Metabólica en nuestra unidad, reportó resultados compatibles con lo revisado en la literatura.

Se observó que la Encefalopatía Metabólica de origen hipóxico isquémico es la más frecuente incluyendo recién nacidos, en donde predominó sobre los lactantes y escolares, resultando de origen diverso. La causa menos frecuente de Encefalopatía Metabólica es la que conlleva el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), de lo cuál existen reportes donde ocurre hasta en un 90%. Respecto a la mortalidad por hipóxia, alcanzo en lactantes un 12% atribuible a otras causas y en recién nacidos un 10% como se reporta en las investigaciones mundiales. Se podría decir que la hipóxia es una causa intrínseca neurológica de la Encefalopatía metabólica y la causa de muerte generalmente obedece a patología de algún otro órgano; pero las secuelas en los sobrevivientes son severas. Se encontró en un bajo porcentaje a la hipernatremia y a la hipotermia como etiología de la encefalopatía metabólica, la primera presentó un 100% de mortalidad reportándose en la literatura entre un 10% y un 60% no resultando significativo debido a que se trato de un solo caso. La hipotermia que no reporto mortalidad presentó la misma situación significativa.

Otra de las causas de encefalopatía metabólica con un porcentaje muy alto de mortalidad fue la de origen hepático y el síndrome de Reyé con 100% y 50% respectivamente, lo cual nos habla de que las alteraciones metabólicas generadas en el hígado, son las de mas difícil control y manejo que aunque se preserva a los pacientes por periodos largos, finalmente el desenlace es fatal o con severas secuelas neurológicas. El resto de las patologías que condicionaron la encefalopatía metabólica se comportaron desde el punto de vista estadístico en cuanto a frecuencia y a mortalidad, como lo reportado en otros trabajos y generalmente el manejo es mas accesible, ya que implica el concurso de alteraciones o estados metabólicos dependiendo de un solo parámetro como podrían ser los estados de trastorno electrolíticos, alteración de glicemia o estados hipo e hiperosmolares, todos ellos perceptibles de corregirse en fases tempranas a diferencia de las alteraciones primeramente descritas, en donde el origen de la encefalopatía metabólica es multifactorial con repercusiones fisiopatológicas muy complejas, como se describió en la introducción de este trabajo y en donde una vez desencadenado el proceso patológico, la reversibilidad es limitada con un daño neuronal muy profundo.

En la experiencia de la unidad aunque no fue analizada en este trabajo, la falla orgánica múltiple, la frecuencia de encefalopatía metabólica es baja (5%) y se entiende que el origen de ella es también multifactorial en donde intervienen aspectos de tipo hemodinámico, metabólico, inmunológico y séptico; así como coadyuvantes del tipo de los eutacoides que acentúan la complejidad de esta patología.

En general nuestro reporte describió un comportamiento similar de la encefalopatía metabólica a lo reportado en la literatura revisada desde el punto de vista del análisis de la frecuencia, distribución y mortalidad del trastorno. Hoy por hoy, el manejo de la encefalopatía metabólica sigue siendo controversial puesto que implica mecanismos dinámicos y complejos en su origen y el monitoreo, invasivo o no, por especializado que sea, no nos determinara el estado real de la alteración celular. Por otro lado es evidente que cuando la sintomatología se hace presente, la alteración celular la ha precedido en un tiempo variable. Sin embargo debemos insistir en que el manejo debe ser altamente especializado, corrigiendo la causa de base y apoyándonos en todo el arsenal terapéutico para proteger la célula cerebral en primera instancia, especialmente con aporte adecuado de oxígeno y apoyo vital a otros órganos.

## CONCLUSIONES

1. La encefalopatía metabólica mas frecuente en pediatría es la de origen hipóxico isquémica.
2. La encefalopatía metabólica secundaria a insuficiencia hepática y síndrome de reyé obtuvieron el porcentaje mas alto de mortalidad.
3. Las alteraciones metabólicas generales en el hepatocito son los de mas difícil control y manejo mas complejo.
4. La mortalidad global tuvo un coeficiente de correlación significativo, mas no perfecto con un  $0.55$  y un  $36.3\%$  para todas las etiologías.
5. La encefalopatía metabólica en nuestra población pediátrica describió un comportamiento similar a lo descrito en la literatura mundial desde el punto de vista de frecuencia, distribución y mortalidad.

# ENCEFALOPATIA METABOLICA

MECANISMOS DEL DAMO CEREBRAL:  
PAPEL DEL CALCIO.

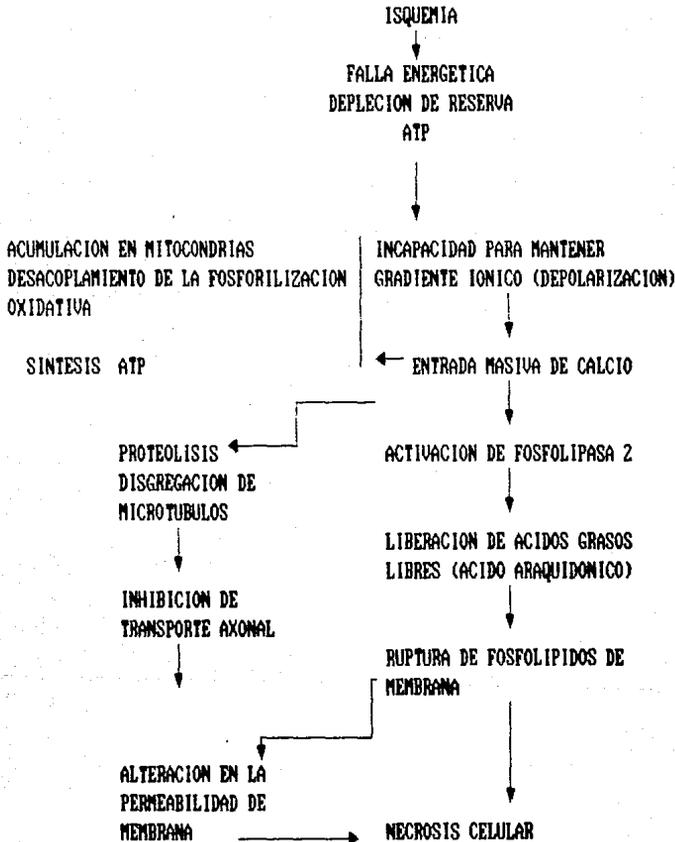
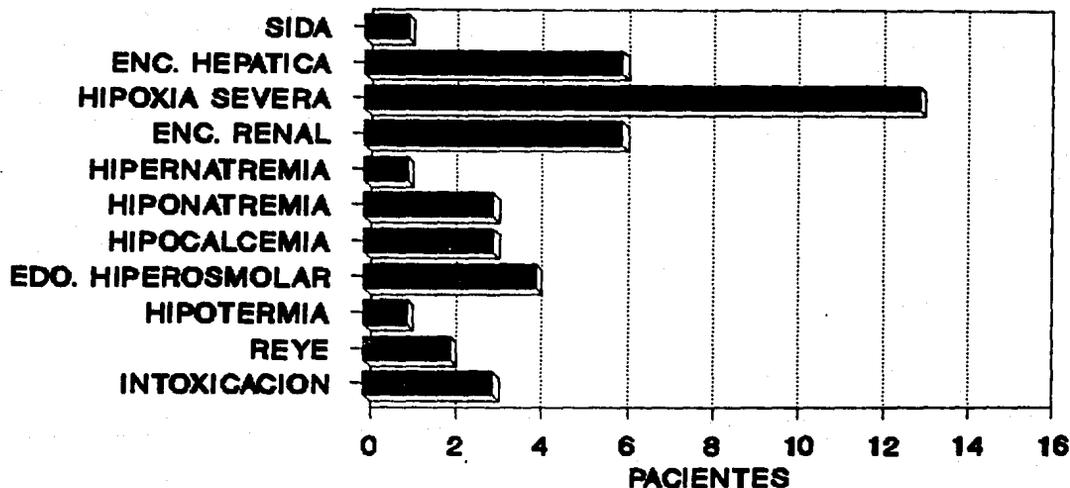


DIAGRAMA ESQUEMATICO QUE ILUSTRAS LOS EVENTOS PATOLOGICOS PRESUMIBLEMENTE  
RELACIONADOS CON EL CALCIO EN EL DAMO ISQUEMICO.

# GRAFICA I

## INCIDENCIA DE ENCEFALOPATIA METABOLICA POR ETIOLOGIA

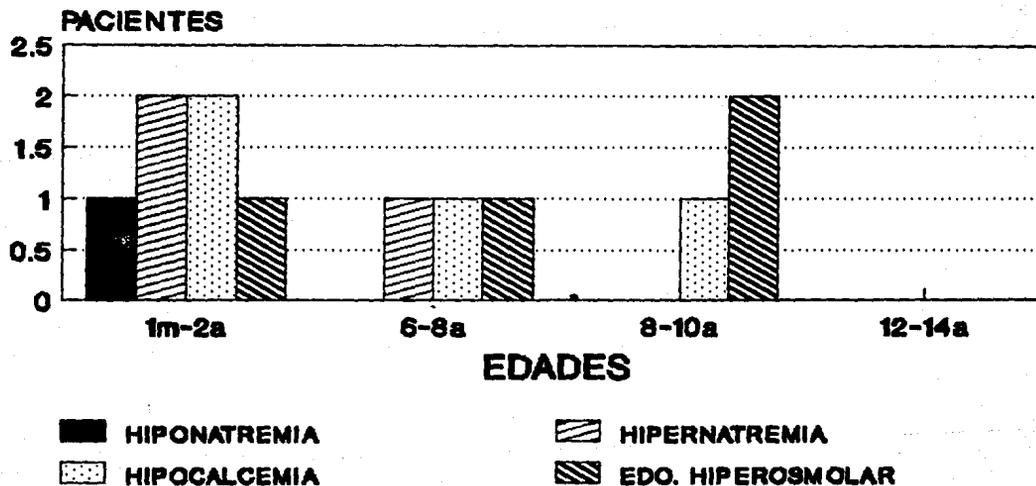
### ETIOLOGIA



FUENTE: ARCHIVO CLINICO DEL HOSP. REG.  
"LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

# GRAFICA II

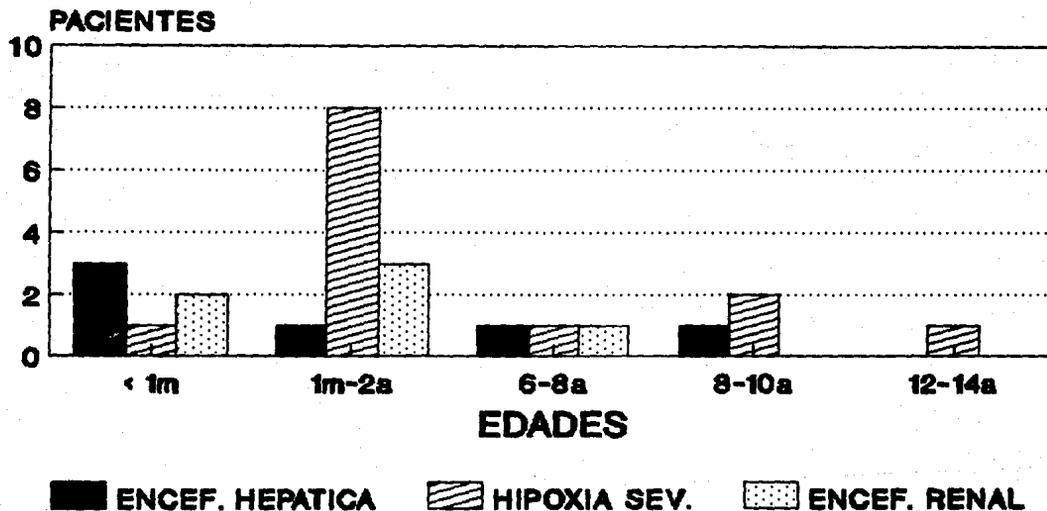
## ENCEFALOPATIAS POR TRANSTORNO ELECTROLITICO N:43



**FUENTE: ARCHIVO CLINICO DEL HOSP. REG.  
"LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"**

# GRAFICA III

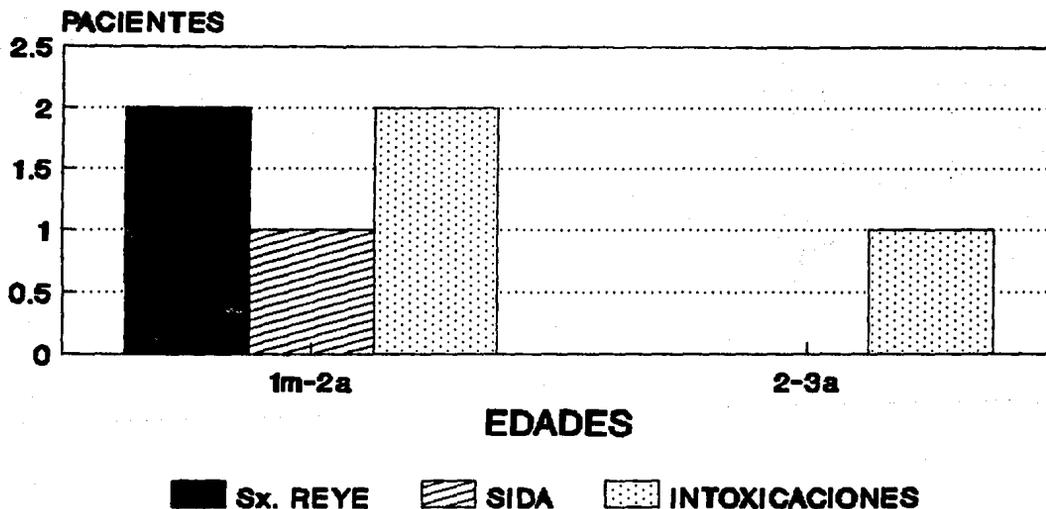
## ENCEFALOPATIAS POR DIVERSAS CAUSAS



FUENTE: ARCHIVO CLINICO DEL HOSP. REG.  
"LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

# GRAFICA IV

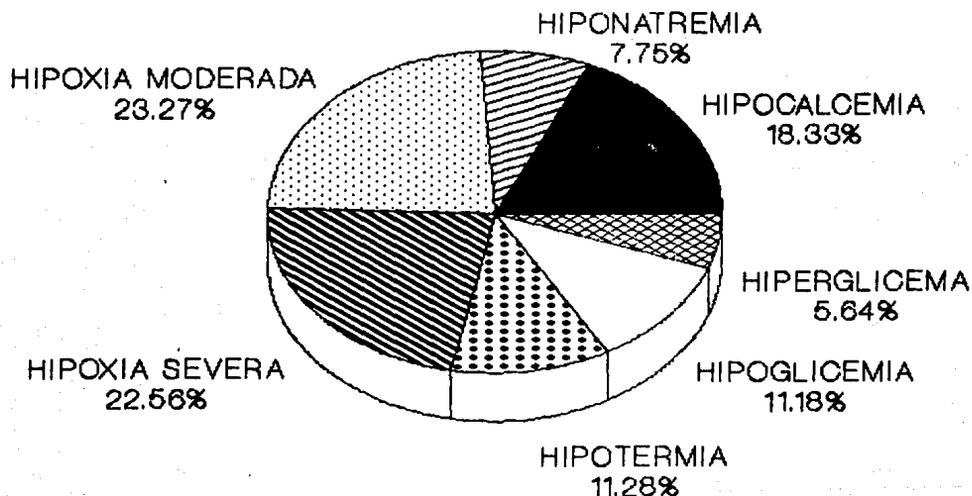
## ENCEFALOPATIA METABOLICA POR DIVERSAS CAUSAS N:6



FUENTE: ARCHIVO CLINICO DEL HOSP. REG.  
"LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

# GRAFICA V

## PACIENTES RECIEN NACIDOS CON ENCEF. METABOLICA CON DIV. ETIOLOGIAS N:75

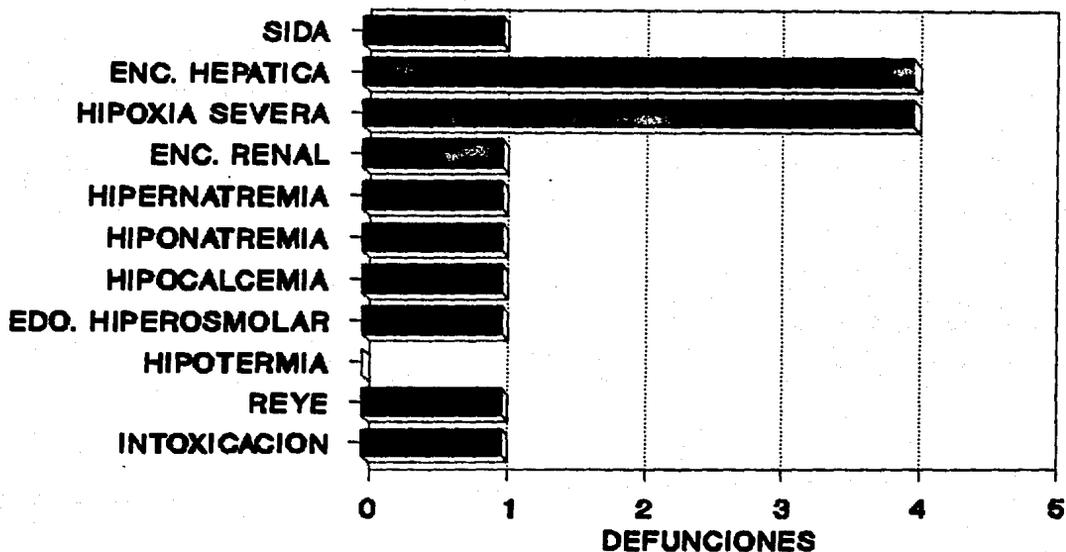


FUENTE: ARCHIVO CLINICO DE LA UNIDAD DE CUIDADS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSP. REG. "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

# GRAFICA IV

## MORTALIDAD N:43

### ETIOLOGIA

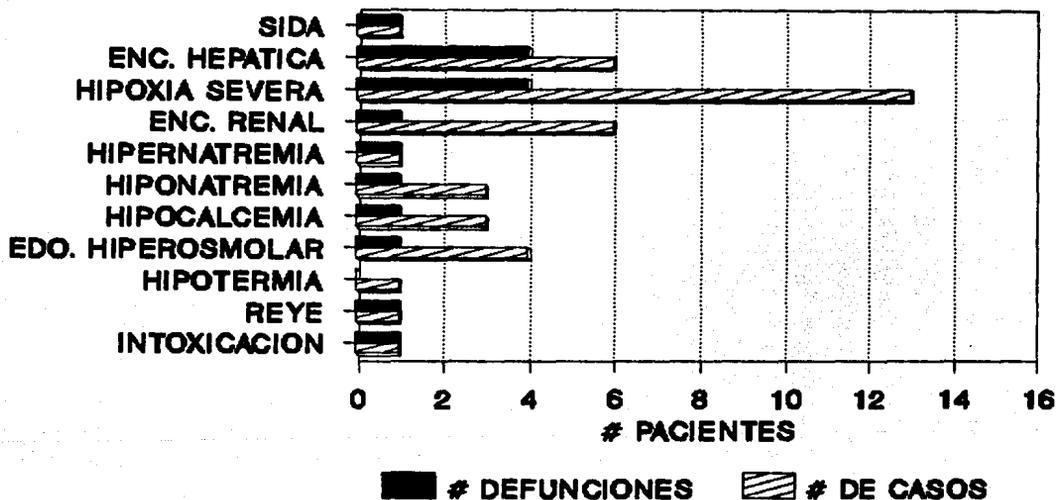


FUENTE: ARCHIVO CLINICO DEL HOSP. REG.  
"LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

# GRAFICA VII

## MORTALIDAD/NUMERO DE CASOS

### ETIOLOGIA

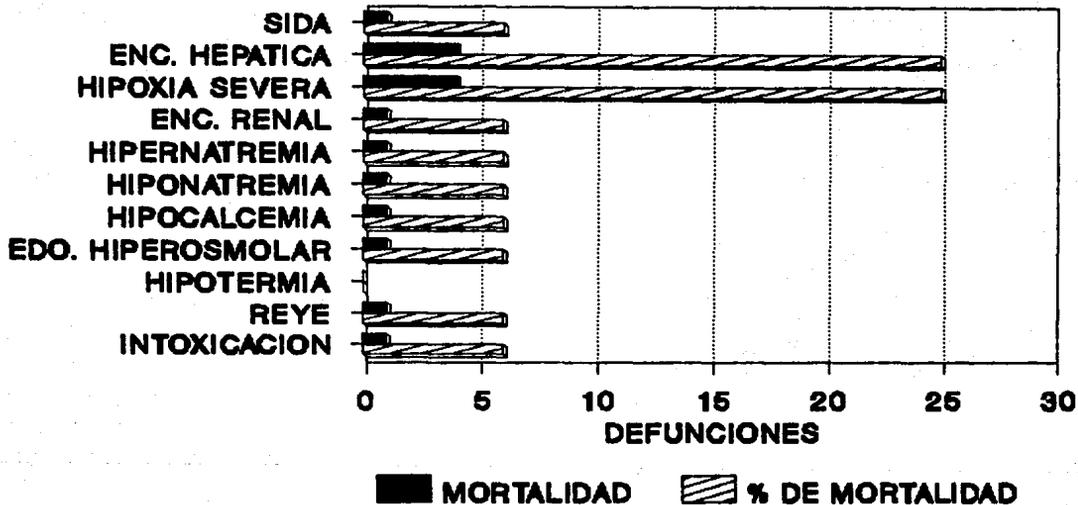


FUENTE: ARCHIVO CLINICO DEL HOSP. REG.  
"LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

# GRAFICA VIII

## MORTALIDAD N:43

### ETIOLOGIA

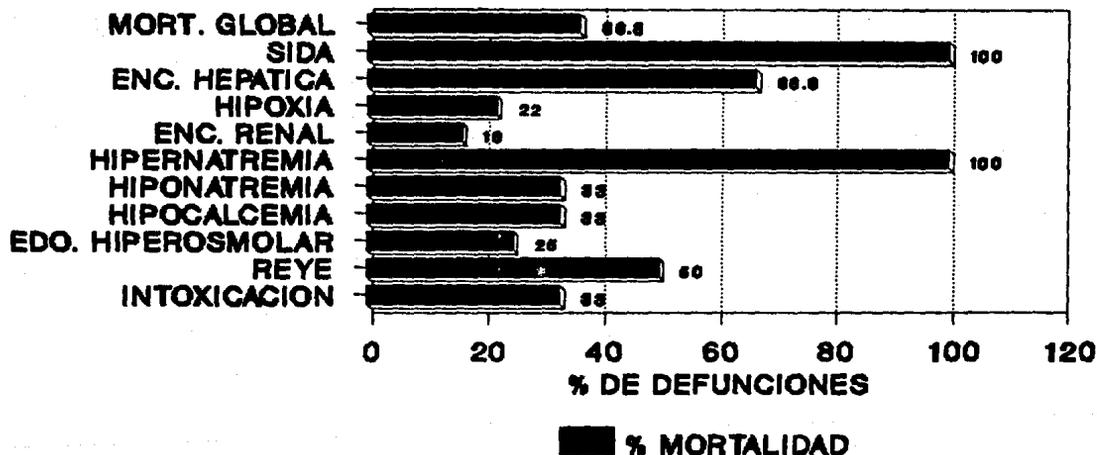


FUENTE: ARCHIVO CLINICO DEL HOSP. REG.  
"LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

# GRAFICA IX

## PORCENTAJE DE MORTALIDAD POR PATOLOGIA N:43

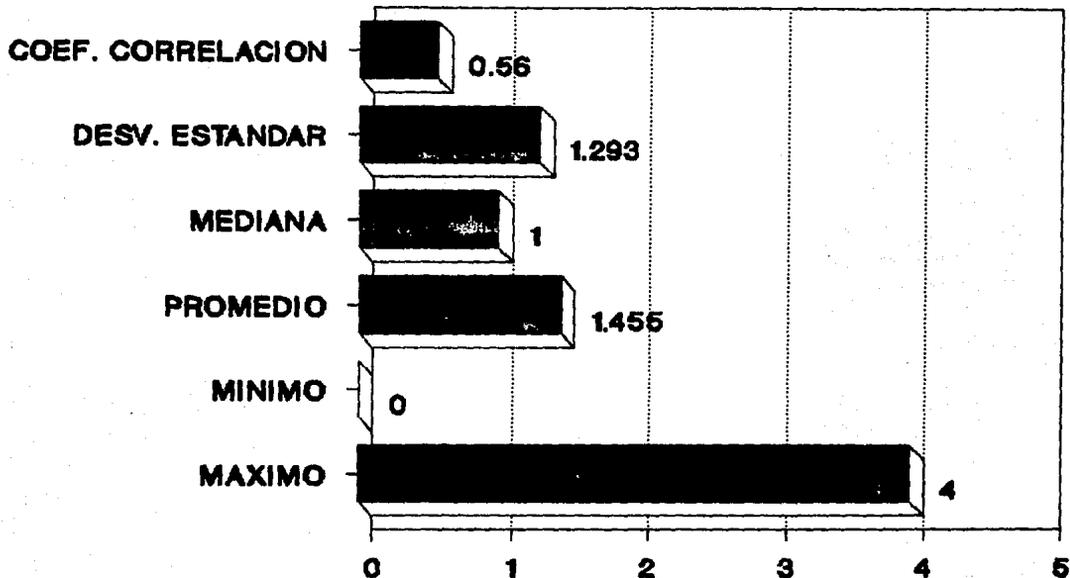
### ETIOLOGIA



FUENTE: ARCHIVO CLINICO DEL HOSP. REG.  
"LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

# GRAFICA X

## ESTADISTICAS DE LA MORTALIDAD



FUENTE: ARCHIVO CLINICO DEL HOSP. REG.  
"LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

## BIBLIOGRAFIA

- 1.-Auer R.N., Wieloch T., Olson Y., et al: The distribution of hypoglycemic brain damage. *Acta neuropathol.* 1984, 64:177.
- 2.-Benveniste H., Brejer J., et al: Elevation of the extracellular concentration of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J. Neurochem.* 1990, 43:1369.
- 3.-Cheung J.Y., Bonventre J.V., et al: Calcium and ischemic injury. *N.Engl. J. Med.* 1989, 314:1670
- 4.-Choi D.W.: Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture is calcium dependent. *Neurosci Lett.* 1985, 58:293.
- 5.-Choi D.W.: Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *J. Neurosci.* 1987, 7:369.
- 6.-Coyle T.T., Bird S.J., et al: Excitatory amino acid neurotoxins; selectivity, specificity and mechanisms of action *neurosci; Res Prog* 1989, 1:147.
- 7.- Fiskum G.: Involvement of mitochondria in ischemic cell injury and in regulation of intracellular calcium. *Am.J. Emerg. Med.* 1989, 1:147.
8. Folbergrova J., et al : Influence of complete ischemia on glycolytic metabolites, citric and cycle intermediates, and associated amino acids in the rat cerebral cortex. *Brain Res* 1986, 80:265.
- 9.-Gardiner A., et al: Influence of blood glucose concentration on brain lactate accumulation during severe hypoxia and subsequent recovery of brain energy metabolism. *J. Cereb Blood Flow Metab* 1989, 2:429.
- 10.- Hagberg H. Lehman A, et al : Ischemia induced shift of inhibitory and excitatory amino acids from intra to extracellular compartments. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985, 5:413.
- 11.- Hanson A.J.: Effects of anoxia on ion distribution in the brain. *Physiol Rev.* 1986, 65:101.
- 12.-Hillered L., Seisjo B.K., et al: Influence of in vitro lactic acidosis and hypercapnia on respiratory activity of isolated rat brain mitochondria. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1987, 4:430.
- 13.-Hillered L, et al : Mitochondrial response to transient forebrain ischemia and recirculation in the rat. *J Cere Blood Flow Metab.* 1985, 4:436.

- 14.-Hossmann K.A.: Treatment of experimental cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1990,2:275.
- 15.-Hossman K.A.: Reversibility of ischemic brain damage. *Arch Neurol.* 1987,-29:275.
- 16.-Jorgensen M.B.: Selective neuron loss after cerebral ischemia in the rat: Possible role of transmitter glutamate. *Acta Neurol Scand.* 1986,66:536.
- 17.-Kraig R.P.: Alkaline and acid transients in cerebellar microenvironment. *J Neurophysiol.* 1983,49:831.
- 18.-Kraig R.P.: Hydrogen ion buffering during complete brain ischemia. *Brain Res* 1985, 342:281.
- 19.-Kraig R.P.: Carbonic acid buffer changes during complete brain ischemia. *Am J Physiol.* 1986,250:348.
- 20.-Krause G.S. et al: Brain cell death following ischemia and reperfusion: A proposed biochemical sequence. *Crit Care Med.* 1988,16:714.
- 21.-Leemasters J.J., et al: Bleeding free Ca<sup>++</sup> and mitochondrial membrane potential preceding cell death in hepatocytes. *Nature.* 1987,325:78.
- 22.- Medina Ramirez Marino: Uso del Propofol en reanimacion cerebral (tesis) México, D.F.: UNAM , 1991.
- 23.-Onzuart E., et al : The NMDA receptor antagonist, MK-801 reduces focal ischaemia brain damage in the cat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1987, 7(suppl 1):546.
- 24.-Rehncrona S., et al: Recovery of brain mitochondrial function in the rat after complete and incomplete cerebral ischemia. *Stroke* 1979,10:437.
- 25.-Rotman S.: Synaptic release of excitatory aminoacid neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. *J. Neurosci* 1984,4:1884.
- 26.-Salford L.G., Siesjo B.K., et al: The influence of arterial hypoxia and unilateral carotid artery occlusion upon regional blood flow and metabolism in the rat brain. *Acta Physiol Scand.* 1984, 72:130.
- 27.-Siesjo O.K.: Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit Care Med.* 1988,16:954.
- 28.-Simon R.P. et al: Calcium overload in selectively vulnerable neurons of the hippocampus during and after ischemia: An electron microscopy study in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1984, 4:350.

29.- Wieloch T.: Hipoglycemia-induced neuronal damage is prevented by a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. *Science* 1985,230:681.

30.-Wilson R., Ew Demlin R.,: *Decision Making in Surgical Critical Edit.* B.C. Decker INC. Toronto 1988 pp.229-238.

31.- Yoshida S., et al : Cerebral phosphoinositide, triacylglycerol and energy metabolism in reversible ischemia: Origin and fate of free fatty acids. *J Neurochem.* 1988, 47:744.