

Mesa Redonda

Novedades en Pediatría por pediatras leoneses de prestigio

El pronóstico en el neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal

A. GARCÍA-ALIX¹, J. ARNAEZ²

¹Servicio de Neonatología. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. ²Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Burgos.

INTRODUCCIÓN

Cuando ha tenido lugar un episodio de hipoxia-isquemia perinatal lo suficientemente grave para dañar el cerebro del RN, éste presenta obligatoriamente en las primeras horas de vida una encefalopatía neonatal que, por la naturaleza y el momento de su origen, denominamos encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) perinatal. El término “encefalopatía” denota una disfunción neurológica aguda de gravedad variable que se caracteriza por dificultad para despertar o mantener la vigilia, dificultad para iniciar o mantener la respiración (depresión respiratoria), alteración del tono muscular y de las respuestas motoras, de la reactividad y los reflejos, de la capacidad de alimentación y, con frecuencia, convulsiones.

Hace algo más de un lustro la EHI dejó de estar huérfana de intervenciones terapéuticas específicas dirigidas a prevenir o aminorar el daño cerebral asociado a la agresión hipóxico-isquémica perinatal. El enfriamiento controlado de 3-4°C mediante enfriamiento corporal total o selectivo de la cabeza (hipotermia terapéutica) ha mostrado ser una intervención terapéutica eficaz y segura para reducir la mortalidad y la discapacidad mayor en los supervivientes. Junto con este importante avance terapéutico, también se han incorporado a la práctica clínica diversas evaluaciones complementarias que permiten descartar otras condiciones, demostrar la evolución del daño y, más importante aún,

ayudar a establecer de forma más certera el pronóstico del neonato y anticipar problemas neuroevolutivos.

Cualquier RN con EHI debería tener acceso durante el periodo neonatal a aquellas pruebas diagnósticas con capacidad contrastada para establecer de la forma más certera posible el pronóstico. Ello es importante a la hora de anticipar problemas, orientar a las familias, distribuir de forma eficiente los recursos y en ocasiones ayudar en la toma de difíciles decisiones éticas durante la fase aguda de la encefalopatía. Es por ello que el primer paso para ofrecer un plan de seguimiento eficiente del niño y de apoyo asistencial a él y su familia consiste en establecer un pronóstico lo más certero posible antes del alta.

El establecimiento de un pronóstico en el recién nacido con EHI es un proceso continuo y acumulativo de información individualizada durante las primera semana de vida. Este proceso que se fundamenta particularmente en la información procedente del estado clínico (gravedad y curso de la EHI) y de determinados estudios complementarios, tanto anatómicos (neuroimagen) como funcionales (neurofisiológicos) y Bioquímicos. Es el conjunto de información lo que permite una mirada al cerebro desde diferentes perspectivas. Un pronóstico responsable no puede fundamentarse exclusivamente en base a una evaluación o prueba complementaria aislada (Tabla I).

A continuación se resume el estado actual de las principales evaluaciones clínicas y pruebas complementarias para establecer el pronóstico de los RN con EHI.

Correspondencia: Alfredo García-Alix. Hospital Sant Joan de Déu. Servicio de Neonatología. Passeig Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona
Correo electrónico: agarciaalix@hsjdbcn.org

© 2015 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I. EL PRONÓSTICO EN LA EHI. GENERALIDADES

- Proceso continuo y acumulativo de información individualizada.
- Combina la clínica durante el ingreso, particularmente la gravedad y curso de la encefalopatía durante las primeras 72 horas, con pruebas complementarias; neurofisiológicas, de imagen cerebral y neurobioquímicas.
- El pronóstico no puede fundamentarse exclusivamente en una evaluación o prueba complementaria aislada.
- Pobre sentido en el presente de utilizar frases como “nunca se sabe”, “el tiempo dirá”.
- No puede basarse en opiniones o miedos. Debe ser lo más objetiva posible.
- Necesidad de registrar y objetivar en la Historia Clínica las evaluaciones y los datos que establecen el pronóstico individualizado.
- Necesidad de establecer un marco temporal de comunicación con los padres.
- Necesidad de establecer en el informe de alta una aproximación individualizada acerca del riesgo neuroevolutivo.

GRADUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA EHI

Los signos que definen la gravedad de la EHI muestran un espectro continuo de alteración, pero se han desarrollado una serie de esquemas de graduación, más cualitativos que cuantitativos, que clasifican la profundidad de la encefalopatía en distintos estadios de gravedad. En general estos esquemas valoran la gravedad principalmente sobre la base del nivel de conciencia, la alteración del tono muscular y los

reflejos, así como la existencia de convulsiones clínicas. Estas clasificaciones se fundamentan en la premisa de que cuanto mayor es la alteración en el nivel de conciencia, más grave es la encefalopatía (Tabla II).

El grado de encefalopatía clínica en el periodo neonatal ha sido la principal aproximación utilizada para predecir la evolución de los niños con EHI. Los niños con EHI leve, tradicionalmente considerados “sin riesgo”, no están realmente exentos del mismo, por cuanto pueden presentar a largo plazo problemas motores finos en ausencia de PC, trastornos neuropsicológicos, de memoria, y problemas del comportamiento (especialmente problemas de atención y de integración social), así como necesidades educativas especiales. En los neonatos con EHI moderada, el riesgo de muerte neonatal está en torno al 10%, y el de minusvalías moderadas o graves en los supervivientes entre un 20 y un 45%. Esta variabilidad condiciona que, en este grupo, el pronóstico es mucho más variable y difícil de predecir. En la EHI grave, la mortalidad es muy elevada (50-75%) y prácticamente todos los supervivientes desarrollan secuelas neurológicas graves: microcefalia, retraso mental, convulsiones y PC espástica o discinética.

EEG DE AMPLITUD INTEGRADA (aEEG) Y EEG CONTINUO O INTERMITENTE

La monitorización continua de la actividad electrocortical mediante el electroencefalograma integrado por amplitud (aEEG) es una de las más eficientes herramientas diagnóstica

TABLA II. GRADUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA

Severidad		Manifestaciones clínicas	
		< 3 días	> 3 días
Leve	Capacidad para despertar Tono muscular Respuestas motoras Reactividad	Normal Hipotonía global, > distribución proximal superior Normales o ligeramente disminuidas Normal o hiperexcitabilidad: ROT aumentados, tremor y/o mioclono	
Moderada	Capacidad para despertar Tono muscular Respuestas motoras Reactividad	Letargia o estupor moderado Hipotonía global, o con > distribución proximal superior Disminuidas pero de calidad normal ROT disminuidos, reflejos primitivos débiles repetitivas	Convulsiones aisladas o repetidas
Severa	Capacidad para despertar Tono muscular Respuestas motoras Reactividad	Coma o estupor severo Hipotonía global Ausentes o estereotipadas. Convulsiones o estado epiléptico. Reflejos primitivos ausentes	Signos disfunción del tronco cerebral

A. García-Alix, 1994.

TABLA III. PARÁMETROS DEL AEEG QUE PREDICEN EVOLUCIÓN ADVERSA (MUERTE O DISCAPACIDAD GRAVE)

Parámetros a evaluar	Elementos de mal pronóstico
Características del trazado de base	Patrones gravemente alterados <ul style="list-style-type: none"> • Plano (isoeléctrico) • Continuo de bajo voltaje • Brote-Supresión
Perfil temporal de cambios	Persistencia de patrones gravemente alterados (fila superior) <ul style="list-style-type: none"> • En normotermia: durante 24 horas • En hipotermia: durante 48 horas
Actividad epiléptica	Actividad epiléptica repetida o estado epiléptico asociado a alteración importante del trazado de base
Ciclos sueño-despertar	Ausencia o retraso en la aparición de los ciclos sueño-vigilia <ul style="list-style-type: none"> • Normotermia. Retraso > 36 horas en la aparición de ciclos de vigilia-sueño • Hipotermia. Retraso > 48 horas en la aparición de ciclos de vigilia-sueño

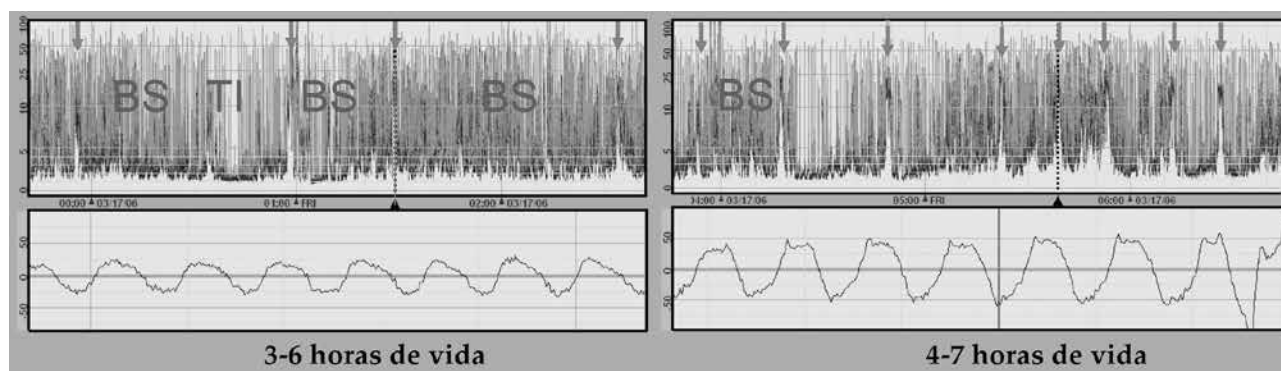


Figura 1. aEEG. Registro en un RN con EHI grave entre las 3 y las 7 horas de vida que muestra un trazado de fondo en el que predomina el trazado brote-supresión y en el que se aprecian numerosas crisis eléctricas de corta duración (*flechas*). En el trazado EEG crudo (*parte de abajo*) se aprecian las ondas monomorfas, rítmicas características de descarga epiléptica.

y pronósticas incorporadas al cuidado del neonato con EHI. Su facilidad de aplicación e interpretación a pie de cuna del paciente por el personal de la Unidad Neonatal le ha convertido en una monitorización indispensable en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. El aEEG ayuda en las primeras horas de vida a decidir si tratar al niño con Hipotermia terapéutica. Esto no significa que el enfriamiento deba ser demorado si no se dispone en ese momento del aEEG. El aspecto más relevante de esta monitorización es su gran valor pronóstico durante las primeras 48 horas de vida. La presencia de un trazado de fondo normal en las primeras 24 horas de vida se asocia a buen pronóstico. Por el contrario, alteraciones importantes del trazado de fondo, como son trazado continuo de bajo voltaje, trazado brote-supresión o trazado isoeléctrico, predicen muerte o discapacidad en niños no tratados con hipotermia desde las 6 horas de vida. En un metanálisis realizado para una GPC de próxima apa-

rición, el valor pronóstico del aEEG según las horas de vida que permanece alterado está retrasado en RN tratados con hipotermia frente a los no tratados con esta terapia: el máximo valor pronóstico en niños no tratados con hipotermia es a las 24 horas (probabilidad para muerte/discapacidad de 97,5%, IC95% 93,3 a 99,1%) y a las 48 horas en niños tratados con hipotermia (probabilidades de 96,9%, IC95% 81,7 a 99,6%). En la tabla se resumen el valor predictivo de esta herramienta según horas de vida con trazado severamente alterado (Tabla III y Fig. 1).

MARCADORES BIOQUÍMICOS

La evaluación clínica y el aEEG pueden ser afectados por la medicación y las intervenciones terapéuticas, tales como medicación antiepiléptica, sedantes y paralizantes muscu-

lares. De aquí que determinados biomarcadores de daño, generalmente proteínas más o menos específicas del SNC, se hayan utilizado como una estrategia adicional para evaluar la gravedad del daño y dar información sobre el pronóstico. Los principales biomarcadores de daño utilizados en sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR) han sido la enolasa neuronal específica (ENE), la proteína S100B, la proteína fibrilar ácida de la glía (PFAG), la creatinasa específica del cerebro (CK-BB) y, en orina, la S100B y el cociente lactato-creatinina. En el presente, la determinación de ENE en LCR tiene una mejor capacidad predictiva frente otros biomarcadores y fluidos biológicos.

En un reciente metanálisis realizado para una Guía de Práctica Clínica, en los RN con EHI no tratados con hipotermia, la concentración elevada de la ENE en LCR entre las 12 y las 72 horas de vida mostró un aceptable valor predictivo de muerte o discapacidad grave al año de vida; siendo su OR diagnóstica de 49,378 (IC 95% 14,89 a 163,68), siendo la probabilidad positiva de 90,0% (84,4% a 93,7) y de 17,5% (7,8% a 35,0%). De aquí, que en los RN a término o casi a término con EHI, estables y sin coagulopatía refractaria, se debe considerar la determinación de ENE en LCR en las primeras 72 horas de vida, particularmente si se precisa información adicional para establecer el pronóstico o tomar decisiones de limitación del esfuerzo terapéutico.

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

Los estudios de neuroimagen tienen la virtud de mostrar las alteraciones estructurales que produce sobre el SNC la agresión hipóxico-isquémica. Estos estudios, particularmente la resonancia magnética (RM), tienen una buena correlación con la evolución y, por tanto, permiten predecir las potenciales secuelas neurológicas. Sin embargo, el valor de la neuroimagen es limitado durante las primeras 24-48 horas y se incrementa con los días durante las dos primeras semanas, ya que las lesiones se hacen más evidentes.

Ultrasonografía-Doppler (UD) seriada

Esta evaluación pone de manifiesto la evolución del daño durante los primeros días tras la agresión. Debería ser realizada al ingreso para excluir anomalías del desarrollo cerebral, poner en evidencia daño prenatal o bien detectar anomalías que señalan un origen diferente de la encefalopatía neonatal. Por ejemplo, la hipoplasia del cuerpo calloso sugiere hiperglicemia no cetósica y la presencia de marcados quistes germinolíticos apunta a un trastorno mitocondrial, peroxisomal o infecciones congénitas.

Los neonatos con EHI moderada o grave desarrollan cambios ultrasonográficos en corteza-sustancia blanca y/o tálamo-ganglios basales, generalmente después de las 24 horas de vida (Fig. 2). Un incremento difuso y generalmente homogéneo de la ecogenicidad del parénquima cerebral con ventrículos colapsados es frecuente en los casos más graves y sugiere edema cerebral. Cuando se detectan lesiones, la ultrasonografía debería repetirse al alta y en las siguientes semanas al permitir mostrar la evolución de las mismas.

La evaluación con UD permite medir la velocidad del flujo sanguíneo cerebral (VFSC) y/o del índice de resistencia (IR): velocidad pico sistólico – velocidad diastólica final/velocidad pico sistólico. Los patrones de FSC anormales en los neonatos a término con EHI son un IR menor de 0,55 (valores normales: 0,65-0,85), la ausencia de flujo diastólico o la presencia de un flujo diastólico invertido. El aumento en la VFSC, sobre todo del componente diastólico, explica la disminución del IR y sugiere la presencia de hiperemia cerebral por vasoparálisis de las arterias cerebrales. La ausencia de flujo diastólico traduce un aumento de la presión intracraneal a valores próximos a la tensión arterial diastólica y el flujo diastólico invertido, una presión intracraneal superior al valor de la tensión arterial diastólica. Un IR inferior a 0,55 se asocia con evolución adversa y se aprecia generalmente entre los días 2 y 4 después del nacimiento.

Resonancia magnética

Esta evaluación de neuroimagen permite caracterizar la presencia, gravedad, extensión y distribución de las lesiones estructurales, y su valor diagnóstico es superior al de la UD cerebral. La RM es habitualmente realizada al final de la primera semana o durante la segunda semana de vida, e incluye las secuencias potenciadas en T1 y T2, imágenes potenciadas en difusión y la espectroscopia de RM. En ocasiones, particularmente cuando se considera la limitación del esfuerzo terapéutico, ésta se realiza en las primeras 96 horas. El valor predictivo de la RM en la EHI no parece alterarse con el uso de HT.

La RM de los RN que presentan EHI muestra por lo general daño selectivo de determinadas estructuras, más que lesión global del cerebro. La topografía de las lesiones es característica y guarda estrecha similitud con la apreciada en modelos animales inmaduros de agresión hipóxico-isquémica. El patrón de daño observado está relacionado con el tipo y la gravedad de la agresión. La asfixia aguda grave se asocia con lesiones en los ganglios basales, tálamo, hipocampo, corteza cerebral perirrolándica y, con relativa frecuencia, involucra al tronco encefálico. Por otro lado, un insulto parcial prolongado o repetidas agresiones se asocian

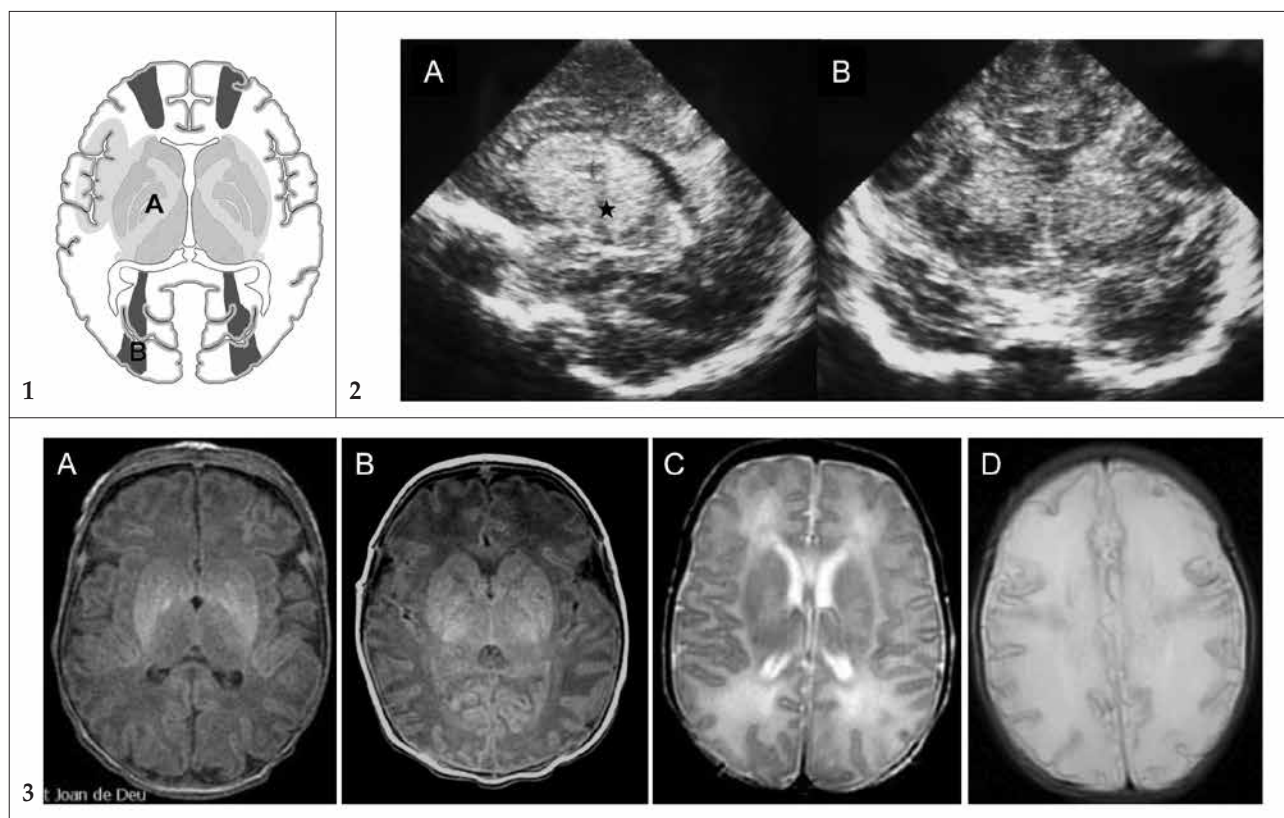


Figura 2. 1. Patrones de daño cerebral en la EHI. A) Núcleos grises centrales (en amarillo). Asocia con frecuencia lesión del córtex rolándico. B) Parasagital (en verde). Alteración del córtex y de la sustancia blanca subcortical en el territorio limítrofe entre las arterias cerebrales anterior, media y posterior. **2. Ultrasonografía cerebral.** Sección parasagital (A) y coronal (B) a nivel de los núcleos grises centrales que muestran una ecogenicidad patológica. Nótese el contraste del brazo posterior de la cápsula interna (signo de la hamburguesa★) Estos hallazgos son característicos de un patrón de daño central con afectación difusa. **3. Hallazgos en RM en la EHI.** A y B, patrón de daño en núcleos grises centrales (A, daño moderado y B daño grave). Nótese ausencia de señal de mielina en la rama posterior de la cápsula interna en ambas imágenes. C y D, patrón de daño que afecta preferentemente a corteza y sustancia blanca, especialmente en región parasagital (C, lesión moderada y D, lesión Grave).

con alteraciones de la corteza y la sustancia blanca en una topografía parasagital. En este patrón se afecta la sustancia blanca y, en los casos más graves, también el córtex adyacente, ambos en los territorios frontera vasculares (entre la arteria cerebral anterior y la media, o entre la cerebral media y la posterior). En muchos niños ambos patrones coexisten en proporción variable (Fig. 2).

Los estudios de RM han puesto de manifiesto que las lesiones hipóxico-isquémicas siguen una evolución conocida y predecible en neuroimagen desde que se producen hasta que quedan establecidas aproximadamente al final de la primera semana de vida. Es a partir de entonces cuando se hacen evidentes y fácilmente identificables en las secuencias de RM convencional. Sin embargo, en las etapas más tempranas, otras secuencias de RM, como son la espectroscopia de hidrógeno o la secuencia de difusión, aportan información relevante. La primera mostrará un incremento de ácido láctico (pico a 1,3

ppm) y una reducción del pico de N-acetil aspartato (pico a 2,0 ppm), y la segunda, una restricción en la difusibilidad del agua, particularmente en núcleos grises centrales.

En cuanto a la capacidad predictiva de la RM, en general, el daño gangliotalámico se correlaciona estrechamente con el pronóstico. En estos niños la secuela más importante es la parálisis cerebral (PC), y hasta un 50-75% de los supervivientes con lesión gangliotalámica la presentan. El tipo de PC más frecuente en estos pacientes es la discinética, que se acompaña en un porcentaje significativo de casos de alteraciones oromotoras que producen dificultades en la alimentación y en el lenguaje hablado. El daño gangliotalámico se ha asociado también con déficit motores menores en ausencia de PC en la edad escolar. Los RN con lesión aislada en la corteza y sustancia blanca tienen un pronóstico mucho más favorable desde el punto de vista motor. El riesgo de PC en estos niños es inferior al 10% y, además, en la mayoría de

los casos el trastorno motor es leve y permite una deambulación independiente. Estos niños, sin embargo, tienen una alta frecuencia de problemas cognitivos y conductuales, que se manifiestan preferentemente después de los dos años de edad. Estos pacientes también tienen un riesgo incrementado de problemas visuales y de desarrollar epilepsia (Fig. 2).

En resumen, en el presente, la valoración clínica junto con el conjunto de evaluaciones complementarias neurofisiológicas (aEEG), neurobioquímicas (ENE en LCR), y de neuroimagen, particularmente la RM, permiten establecer predicciones bastante certeras respecto a si un neonato con EHI presentará discapacidad grave. Es por ello que durante el ingreso del neonato con EHI es preciso utilizar estas evaluaciones complementarias con capacidad contrastada con el fin de anticipar problemas, ofrecer un plan de seguimiento acorde a las necesidades reales de niño, orientar a las familias, y en ocasiones ayudar en la toma de difíciles decisiones éticas durante la fase aguda de la encefalopatía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012; 166: 558-66.
2. Blanco D, García-Alix A, Valverde E, Tenorio V, Vento M, Cabañas F; Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SEN). Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Buía de estándares para su aplicación clínica. An Pediatr (Barc).* 2011; 75: 341.e1-20.
3. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009; 13: 224-34.
4. Spitzmiller RE, Phillips T, Meinzen-Derr J, Hoath SB. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Child Neurol.* 2007; 22: 1069-78.
5. Levene MI, Fenton AC, Evans DH, Archer LN, Shortland DB, Gibson NA. Severe birth asphyxia and abnormal cerebral blood-flow velocity. *Dev Med Child Neurol.* 1989; 31: 427-34.
6. Eken, P, Toet MC, Groenendaal F, de Vries LS. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995; 73: F75-80.
7. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Kapellou O, Gindner D, Allsop JM, Rutherford MA, et al. Predicting motor outcome and death in term hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology.* 2011; 76: 2055-61.
8. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Rutherford MA, Cowan FM. Outcomes after central grey matter injury in term perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2010; 86: 675-82.
9. Agut T, León M, Rebollo M, Muchart J, Arca G, Garcia-Alix A. Early identification of brain injury in infants with hypoxic ischemic encephalopathy at high risk for severe impairments: accuracy of MRI performed in the first days of life. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 177.
10. García-Alix A, Cabañas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics.* 1994; 93: 234-40.
11. Massaro AN, Chang T, Kadom N, Tsuchida T, Scafidi J, Glass P, et al. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia. *J Pediatr.* 2012; 161: 434-40.