

Encefalopatía anoxo-isquémica posterior al paro cardiorrespiratorio

José Fidencio Mata-Vicente

RESUMEN

La encefalopatía anoxo-isquémica es el síndrome producido por el desequilibrio entre la disminución del aporte de oxígeno y del flujo sanguíneo cerebral. Entre las causas de este fenómeno están: la hipoxemia sistémica (asfíxia, insuficiencia respiratoria), alteraciones en el transporte de oxígeno (anemia aguda, intoxicación por monóxido de carbono) y la reducción global del flujo sanguíneo cerebral, como es el caso del paro cardíaco. Esta revisión considera como modelo el paro cardiorrespiratorio porque es la causa más frecuente de encefalopatía anoxo-isquémica en la práctica clínica del adulto.

Palabras clave: mortalidad, pronóstico, predictores, encefalopatía, paro cardíaco.

ABSTRACT

Anoxo-ischemic encephalopathy is a syndrome caused by an imbalance between two factors: the supply of oxygen (O_2) and the decreased cerebral blood flow (CBF). Causes that determine this phenomenon include: systemic hypoxia (asphyxia, respiratory failure), changes in the transport of O_2 (anemia, acute carbon monoxide poisoning) or a global reduction of cerebral blood flow, such as cardiac arrest. This paper reviews the model of the cardiopulmonary arrest since it is the most common cause of anoxo-ischemic encephalopathy in clinical practice in adults.

Key words: mortality, prognosis, predictors, encephalopathy, cardiac arrest.

La encefalopatía anoxo-isquémica es el síndrome producido por el desequilibrio entre dos factores: la disminución del aporte de oxígeno y la disminución del flujo sanguíneo cerebral. Entre las causas de este fenómeno están: hipoxemia sistémica (asfíxia, insuficiencia respiratoria), alteraciones en el transporte de oxígeno (anemia aguda, intoxicación por monóxido de carbono)

o reducción global del flujo sanguíneo cerebral, como es el caso del paro cardíaco.

La disminución en la presión arterial media provoca baja en el flujo de la presión de perfusión tisular, con la consiguiente disminución de la presión arterial de oxígeno y acidosis metabólica. Este conjunto de factores condiciona disminución de la contractilidad miocárdica que redundará en menor perfusión tisular, con lo que se crea un círculo vicioso difícil de romper. Otras situaciones son la hipoxia intracelular debida a la intoxicación por cianuro (hipoxia histotóxica) y la insuficiencia placentaria en la asfíxia perinatal.¹⁻⁴

Esta revisión toma como modelo el paro cardiorrespiratorio porque es la causa más frecuente de encefalopatía anoxo-isquémica en la práctica clínica del adulto.

Unidad de Terapia Intensiva, Hospital de la Fundación Clínica Médica Sur, México, DF.

Correspondencia: Dr. José Fidencio Mata Vicente. Unidad de Terapia Intensiva, Hospital de la Fundación Clínica Médica Sur. Primer piso de Hospitalización. Puente de Piedra 150, México 14050 DF; gamma2001mx@yahoo.com.mx

Recibido: 6 de febrero 2013.

Aceptado: abril 2013.

Este artículo debe citarse como: Mata-Vicente JF. Encefalopatía anoxo-isquémica posterior al paro cardiorrespiratorio. Med Int Mex 2013;29:388-398.

EPIDEMIOLOGÍA

Si bien en nuestro medio no existen datos estadísticos al respecto, la tendencia es el incremento de la supervivencia de pacientes con paro cardiorrespiratorio. Aun en las mejo-

res condiciones, la mortalidad inmediata de los pacientes con paro cardiorrespiratorio es, incluso, de 50%. De este porcentaje que sobrevive, cerca de 65% fallece antes del alta hospitalaria. Sólo alrededor de 15% de los pacientes que sufren un paro cardiorrespiratorio dentro del hospital son dados de alta. De éstos, 20% fallece a los seis meses y sólo 10% de los supervivientes, es decir, 1.4% de los que sufren un paro cardiorrespiratorio intrahospitalario, puede reasumir su estilo de vida previo.⁵ Otras series informan cifras de 20 a 30%.^{3,6} Si las maniobras de reanimación se inician antes de cuatro minutos, la probabilidad de supervivencia (si ésta se toma como alta hospitalaria) se duplica, con más posibilidades de éxito cuando el inicio del paro cardiorrespiratorio es observado por un testigo y es originado por fibrilación ventricular^{6,7} y se logra corregir el fenómeno que desencadenó esta última (trastorno de electrolitos, hipoxia, ácido-base, etcétera).

FISIOPATOLOGÍA

El encéfalo constituye aproximadamente 2% del peso corporal total; sin embargo, consume incluso 20% del gasto cardíaco, 60% de la glucosa y 20% del oxígeno. Asimismo, las células de la corteza cerebral (que representan 20% de la masa encefálica) consumen 75% de los requerimientos metabólicos encefálicos. Además, la capacidad para extraer más oxígeno (reserva de extracción) es sólo de 40%, comparado con 80% de otros tejidos. La simple maniobra de detener el flujo sanguíneo cerebral durante más de seis a ocho segundos provoca pérdida inmediata de la conciencia. Si el flujo sanguíneo cerebral se restablece rápidamente, la conciencia se recupera en segundos a minutos.⁸

En un adulto sano el flujo sanguíneo cerebral es de 60 mL/min/100 g de tejido.⁹ Cuando es menor de 20-25 mL/min/100 g el electroencefalograma se lentifica gradualmente. Entre 18 y 20 mL/min/100 g las descargas espontáneas neuronales desaparecen. Entre 16 y 18 mL/min/100 g se produce insuficiencia eléctrica, que consiste en la desaparición de las respuestas eléctricas evocadas (fenómeno de la “onda de despolarización propagada), es decir, despolarizaciones celulares espontáneas que causan aplanamiento eléctrico y cambios en el flujo sanguíneo regional y aumentan el área de penumbra isquémica por daño de membrana añadido. Si el flujo sanguíneo cerebral es menor de 6 a 8 mL/min/100 g se altera la homeostasia iónica, la insuficiencia del potencial de membrana y la liberación masiva de potasio, en ese

momento la viabilidad neuronal desaparece (umbral de la insuficiencia de membrana). Cuando es menor de 20 mL/min/100 g aparecen síntomas neurológicos clínicamente detectables.¹⁰

Las alteraciones metabólicas en la producción de energía resultan en incremento en la producción de radicales libres y cambios del pH. Todos estos cambios son nocivos para los componentes (ácidos grasos poliinsaturados) de la membrana celular. La liberación de ácido araquidónico incrementa su metabolismo, lo que aumenta la producción de prostaglandinas y leucotrienos y lesiona la membrana de los capilares, lo que a su vez produce más radicales libres. La despolarización de la membrana celular libera neurotransmisores (catecolaminas, 5HT, glutamato, gaba y opioides endógenos) que en altas concentraciones también son citotóxicos y abren más canales de calcio.^{10,11}

El flujo sanguíneo cerebral depende de la presión de perfusión cerebral, que puede calcularse restando la presión intracraneana a la presión arterial media sistémica. Sin embargo, en la clínica esto no es tan sencillo, porque la presión de perfusión cerebral depende de gran cantidad de factores, entre los que destacan los cambios en el diámetro de las arterias y arteriolas y de la longitud de las mismas. Además, estas estructuras responden a cambios en las concentraciones de pH, neurotransmisores, iones, etc. El reto de calcular la presión de perfusión cerebral se torna muy difícil, tomemos el ejemplo la concentración de CO₂ arterial, la hipercapnia (hipoventilación) se relaciona con vasodilatación, mientras que la hipocapnia (hiperventilación) se relaciona con vasoconstricción; esta reactividad se atribuye a la respuesta del músculo liso a los cambios en la concentración de hidrogeniones (pH), lo que incrementa el diámetro del vaso (vasodilatación) y disminuye la resistencia vascular cerebral con mayor flujo sanguíneo cerebral. Si la hipoperfusión se mantiene durante más de cinco minutos, se produce daño neuronal en las estructuras más sensibles.¹²

Desde el punto de vista tisular, se han descrito tres fases en el cambio del flujo sanguíneo cerebral de pacientes que han sufrido un paro cardiorrespiratorio:

Fase 1: inicia al momento del paro circulatorio y se extiende hasta 20 minutos después de las maniobras de reanimación cardiopulmonar. Durante este periodo se observa la liberación intravascular de óxido nítrico. Esto resulta en hiperemia moderada no uniforme con daño endotelial secundario a la reperfusión, exposición de fos-

folípidos de membrana y generación de radicales libres que aumentan el daño endotelial y celular difuso.

Fase 2: sobreviene entre 2 y 12 horas después del paro cardiorrespiratorio. Es una “fase de hipoperfusión tardía”, durante la que ocurre vasoespasmo y edema tisular, que disminuyen incluso 50% el flujo sanguíneo cerebral normal.

Fase 3: durante ésta el flujo sanguíneo cerebral puede tomar uno de dos caminos: volver a valores normales o disminuir a un flujo mínimo.^{1-3,13}

Desde el punto de vista microscópico, se observa microvacuolización y eosinofilia citoplasmática neuronal a tan sólo una hora de haber sufrido un paro cardiorrespiratorio. En los pacientes supervivientes se reporta gliosis en reemplazo de las neuronas muertas.²⁻¹⁹ Los resultados de autopsias de este grupo de pacientes que han evolucionado a estado vegetativo persistente describen una extensa necrosis cortical laminar y múltiples microinfartos.²⁻²⁰ En el Cuadro 1 se enumeran los principales patrones de daño neuropatológico.

EVALUACIÓN CLÍNICA

La mayoría de los pacientes que sufrieron un paro cardiorrespiratorio padecen una enfermedad subyacente,

por lo que hay que considerar los antecedentes y la causa del paro cardiorrespiratorio. En la evaluación inicial es importante determinar las características y calidad de la reanimación, los medicamentos administrados durante la reanimación y las características de la misma, en especial si se administraron fármacos sedantes o ciclopléjicos. En estos pacientes es indispensable realizar un examen minucioso neurológico y clínico porque ciertos signos orientarán acerca del padecimiento y el pronóstico.

Nivel de conciencia: debe hacerse una adecuada descripción evitando términos ambiguos o confusos, debemos apoyarnos en escalas diseñadas para tal fin, como la escala de coma de Glasgow (Cuadro 2).

Reflejos del tronco encefálico: deben examinarse los reflejos corneal, oculocefálicos, oculoestibulares y fotomotor. El reflejo fotomotor inmediatamente después de la recuperación de un paro cardiorrespiratorio es un dato de buen pronóstico; sin embargo, su ausencia no necesariamente es dato patológico (posparo inmediato). Si persiste la ausencia del reflejo fotomotor doce horas después del paro cardiorrespiratorio se considera un signo de mal pronóstico.

Respuesta motora: deben describirse y diferenciarse las respuestas motoras: localiza, retira, flexiona, hiperextiende, así como la ausencia de respuesta.

Cuadro 1. Grados del electroencefalograma en pacientes con encefalopatía anoxo-isquémica

Grado I	Ritmo dominante alfa, con algo de actividad theta-delta, reactivo
Grado II	Actividad theta-delta con algo de actividad alfa normal, reactivo
Grado III	Actividad theta-delta predominante sin actividad alfa normal
Grado IV	Actividad delta de bajo voltaje, no reactiva. Coma alfa (actividad alfa generalizada no reactiva). Patrón de paroxismo-supresión
Grado V	Isoeléctrico

Modificado de la referencia 41.

Cuadro 2. Escala de resultados del sistema de puntuación de Glasgow

Puntos Definición

1	Muerte
2	Estado vegetativo: despierto, pero no consciente, no tiene interacción cognitiva con el medio ambiente, no fija o sigue con los ojos, conserva las funciones vegetativas
3	Discapacidad severa, capaz de cumplir órdenes, pero no puede vivir de forma independiente; requiere apoyo a las actividades de la vida diaria
4	Moderada discapacidad, puede participar en las actividades de la vida diaria, pero el trabajo y la vida social están en peligro debido a la discapacidad física o mental
5	Buena recuperación, puede volver al trabajo o a la escuela

Modificado de la referencia 53.

Movimientos involuntarios: debe buscarse activamente la existencia de parpadeo, deglución, tos, etc. (tallo encefálico). Las mioclonías y el nistagmo sugieren un estado epiléptico no convulsivo.^{21,22}

SÍNDROMES CLÍNICOS

Todos los pacientes con paro cardiorrespiratorio tienen una evolución clínica variable, que se distingue por la aparición de diferentes síndromes, que se describen a continuación.

Déficit neurológico leve o transitorio

Los episodios breves de hipoxia-isquemia pueden provocar encefalopatía transitoria, generalmente precedida de coma de pocas horas de duración (< 12 horas). Pueden persistir algunos síntomas residuales, como confusión y amnesia. La amnesia habitualmente dura horas a días, aunque puede prolongarse semejando psicosis de Korsakoff, es decir, amnesia anterógrada con confabulación. Su base anatomopatológica es el daño permanente del hipocampo y afecta a quienes han persistido en coma durante más de 24 horas.²³

Daño encefálico difuso

Si la anoxia es prolongada, mueren todas las neuronas, lo que provoca la muerte encefálica. Alrededor de 5% de los pacientes recuperados de un paro cardiorrespiratorio avanzan a un estado de muerte encefálica.

Coma por lesión del tallo cerebral: por lo general, el paciente no es capaz de ventilar espontáneamente y su patrón de respuesta motora no es mejor que en casos de decorticación o descerebración. Su pronóstico es malo porque el paciente fallece o avanza a un estado vegetativo persistente.

Coma por lesión bihemisférica: se refiere a un paciente en coma con reflejos de tallo conservados e, incluso, hiperexaltados. Su respuesta motora es indiferente o de descerebración. En los casos más graves, puede producirse una necrosis cortical laminar, que clínicamente se asocia con desviación vertical ascendente y forzada de la mirada. No obstante, es habitual que este tipo de coma evolucione a niveles menores de daño cuantitativo de la conciencia y pase a sopor profundo o superficial. En estos casos pueden observarse respuestas motoras de retirada o localización e, incluso, movimientos voluntarios. El 20% de estos enfermos evoluciona a un estado vegetativo y aproximadamente 1% a estado vegetativo persistente.^{24,25}

Daño cerebral focal

Infarto límite anterior: se produce en pacientes que han sufrido hipotensión arterial intensa y prolongada, habitualmente asociada con estenosis carotídea significativa. Los infartos se localizan en los territorios límites entre las arterias cerebrales medias y cerebrales anteriores. Las áreas del hemículo motor más afectadas son los hombros y los brazos. Desde el punto de vista clínico, se manifiesta por paraparesia bíbraquial proximal, o síndrome del “hombre en el barril”, en el que los pacientes son incapaces de mover los hombros, con movilidad conservada de los antebrazos y las manos. La asimetría en el grado de enfermedad carotídea y las lesiones vasculares previas pueden explicar las variantes clínicas de este síndrome.²⁶

Infarto límite posterior: igualmente se observa en pacientes que han sufrido hipotensión arterial intensa y prolongada, afecta el territorio límite entre las arterias cerebrales medias y posteriores. Se ha sugerido que esta zona es la más sensible a la hipotensión arterial debido a su mayor lejanía del corazón. En términos fisiopatológicos, se produce una desconexión de la corteza visual primaria (lóbulo occipital), de centros anteriores que controlan la oculomotilidad. Desde el punto de vista clínico, se manifiesta por síndrome de Balint, que se distingue por la incapacidad de reconocer dos objetos mostrados simultáneamente (asimultagnosia), incoordinación ojo-mano (ataxia óptica) y la incapacidad de dirigir la mirada hacia donde se desea (apraxia de la mirada). También se ha descrito ceguera cortical secundaria a un extenso infarto de ambos lóbulos occipitales. Es frecuente la confusión mental.

Mioclonías postanoxia: se observan generalmente en pacientes con daño encefálico global y se clasifican en tres grupos:

1. Estado epiléptico mioclónico: consiste en mioclonías multifocales y sostenidas, frecuentemente existe una correlación con el electroencefalograma (EEG) de brote-supresión. Aparecen en un paciente en coma durante las primeras horas del paro cardiorrespiratorio. Pueden ser evocadas con estímulos táctiles, dolorosos o auditivos. Su persistencia durante más de 30 minutos es de mal pronóstico, con mortalidad reportada incluso de 100% en las series de Young y Wijdicks.^{27,28}
2. Mioclonías multifocales: son de menor amplitud que las causadas por el estado epiléptico miocló-

nico, son multifocales y no tienen correlación con el electroencefalograma. Se han vinculado con inestabilidad hemodinámica e hipotensión arterial con reducción de la presión de perfusión cerebral. Su pronóstico también es ominoso.

3. *Mioclonías de Lance-Adams*: aparecen días después del paro cardiorrespiratorio, se evocan al solicitar una postura al paciente, por ejemplo, mantener elevadas ambas extremidades superiores. Frecuentemente se acompañan de ataxia de la marcha. Su pronóstico es variable, pueden desaparecer en días a meses o invalidar al paciente.

Coma posanóxico tardío: es una condición infrecuente, desde el punto de vista histopatológico, corresponde a una leucoencefalopatía retardada. Generalmente afecta a pacientes jóvenes que han sufrido intoxicación por monóxido de carbono o han sido estrangulados. Desde el punto de vista clínico, se distingue por la recuperación de la conciencia en forma transitoria y luego de algunos días (4 a 14) vuelven a padecer afectación progresiva de la conciencia, pueden llegar al coma o fallecer. Su fisiopatología se desconoce, se le ha vinculado con deficiencia de la enzima arilsulfatasa A, lo que hace a estos pacientes más vulnerables a desmielinización tardía desencadenada por hipoxia.²⁹

Otros: en pacientes que han sufrido intoxicación por monóxido de carbono se ha descrito un síndrome extrapiramidal similar al parkinsonismo, que puede observarse aislado o asociado con otras secuelas neurológicas; se ha reportado buena respuesta a la levodopa.³⁰

EXÁMENES DE APOYO

El patrón de referencia para el diagnóstico es la adecuada anamnesis y la exploración física y neurológica exhaustiva, los estudios radiológicos y de laboratorio contribuyen a afinar el diagnóstico, pero lo más importante es que orienta para ajustar el tratamiento y establecer el pronóstico.

Estudios de imagen

TAC

La tomografía computada de cráneo es poco sensible durante la fase aguda de la encefalopatía anoxo-isquémica (menos de 24 horas), excepto en los casos catastróficos. El hallazgo temprano más habitual es el borramiento de

surcos debido a edema cerebral. A las 48 horas pueden evidenciarse hipodensidades en la corteza cerebral, cerebelosa y en los ganglios basales. Días después pueden hacerse evidentes infartos limítrofes y atrofia cerebral.^{31,32}

Resonancia magnética

La resonancia magnética es más sensible en la detección de infartos y edema cerebral.³³ Permite observar lesiones desde muy temprano en secuencias T1, T2 y FLAIR, que son compatibles con necrosis laminar cortical.^{33,34} La difusión con resonancia magnética (d-RM) es muy sensible en las etapas tempranas de la encefalopatía anoxo-isquémica. Estudios seriados con esta técnica evidencian alteraciones en la sustancia gris durante el periodo agudo, alteraciones en la sustancia blanca durante el periodo subagudo y retorno a la normalidad durante la fase crónica. Al parecer, la difusión con resonancia magnética participa en la evaluación pronóstica de estos enfermos.^{35,36} Otros estudios, como la espectroscopia por resonancia magnética, la disminución de la espiga de N-acetilaspártato (NAA), como indicador de pérdida neuronal, pueden contribuir a emitir un pronóstico.

La tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) puede mostrar cambios en el flujo sanguíneo cerebral después de un paro cardiorrespiratorio; sin embargo, estos cambios son inespecíficos.

Doppler transcraneal

Las características de la circulación sanguínea cerebral pueden estudiarse de forma no invasiva mediante los espectros del doppler transcraneal de las arterias del polígono de Willis que se obtienen a través de las diferentes ventanas acústicas craneales. Las imágenes se registran mediante máquinas de ultrasonido que están disponibles en cualquier hospital (doppler) y pueden llevarse fácilmente a la cabecera del paciente. El doppler transcraneal mide en cada latido de las arterias cerebrales la velocidad del flujo sanguíneo sistólica (VS) y diastólica (VD), y calcula la velocidad media ($V_m = [VS + 2VD]/3$) y el índice de pulsatilidad ($IP = [VS-VD]/V_m$).³⁷ Con la combinación de las velocidades medias y los índices de pulsatilidad registrados pueden identificarse cinco patrones de velocidad de flujo, que representan otras tantas posibilidades hemodinámicas, como se muestra en la Figura 1.³⁷⁻³⁹

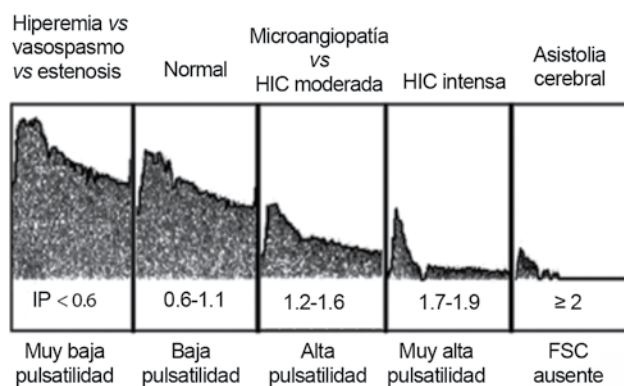


Figura 1. Posibilidades de espectros de velocidad del flujo sanguíneo cerebral con el doppler transcraneal. HIC: hipertensión intracraneal; IP: índice de pulsatilidad de Gosling y King; FSC: flujo sanguíneo cerebral. Modificada de: Álvarez-Fernández JA. Doppler transcraneal en el coma tras parada cardíaca. *Rev Neurol* 2011;55:545-554.

Electroencefalograma

Es un método tan sensible para la evaluación de pacientes con encefalopatía anoxo-isquémica que se ha utilizado en forma de monitoreo continuo. No obstante, su especificidad se ve afectada por la acción de fármacos, particularmente benzodiazepinas y barbitúricos. La clasificación del electroencefalograma en pacientes con encefalopatía anoxo-isquémica se muestra en el Cuadro 1. El grado I es de buen pronóstico, los grados IV y V se asocian consistentemente con mal pronóstico y los grados II y III carecen de valor pronóstico. Sin embargo, se han reportado casos de pacientes con grados IV y V que se han recuperado, por lo que la utilidad del electroencefalograma en el pronóstico es un tema en constante revisión. El electroencefalograma puede detectar actividad epiléptica concomitante, aun cuando su tratamiento no cambia el pronóstico del paciente.⁴⁰⁻⁴²

Potenciales evocados

Los potenciales evocados pueden dar información de la ubicación y gravedad de una disfunción en los trayectos sensitivos del sistema nervioso central. La mayor parte de los estudios utiliza los potenciales evocados somatosensitivos (PESS) de nervio mediano.⁴³⁻⁴⁵ Existe consenso en que el valor pronóstico de las respuestas de latencia tardía (N70), que representan la actividad de interacciones córtico-corticales, es mayor al de la medición de respuestas de latencia corta (N13, N19), que provienen de

la corteza somatosensitiva (Figura 2).^{44,45} Los estudios con pacientes con isquemia cerebral global apuntan a que si la respuesta somatosensitiva cortical bilateral está ausente en las primeras ocho horas de ocurrido el evento, la tasa de mortalidad es cercana a 98%.

Marcadores bioquímicos

La muerte neuronal es seguida de un incremento en el torrente de enzimas citosólicas al intersticio encefálico y de éste al líquido cefalorraquídeo. Recientemente, y con la intención de mejorar la evaluación pronóstica de los pacientes con encefalopatía anoxo-isquémica, se estudiaron diversas proteínas en el líquido cefalorraquídeo y plasma como marcadores bioquímicos de daño neuronal.

El valor predictivo positivo entre el incremento de la isoenzima creatincinasa cerebral (CK-BB) en el líquido

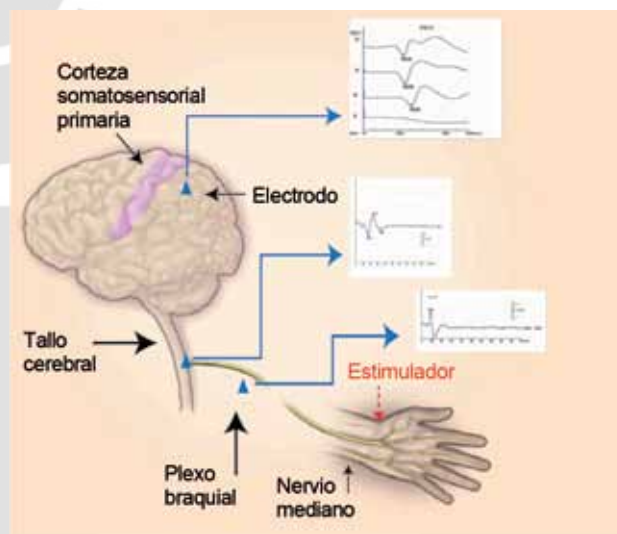


Figura 2. Respuesta evocada a la estimulación somatosensitiva del nervio mediano.

La medición de los potenciales evocados somatosensitivos predice la evolución de los pacientes con encefalopatía anoxo-isquémica. La directriz pico es la respuesta N20 de la corteza somatosensitiva primaria que se evalúa en 20 milisegundos después de la estimulación eléctrica del nervio mediano en la muñeca. La colocación de un electrodo sobre las columnas posteriores da un alto número de resultados de la médula espinal cervical en el pico asociado N13, mientras que la colocación de un electrodo sobre el plexo braquial (el punto de Erb) resulta en las respuestas asociadas N9/10. N20 es la respuesta de la zona sensorial primaria y es la señal de interés. Cuando N20 está ausente, no hay arribra deflexión a 20 ± 2 ms de tiempo de los estímulos. Para asegurarse de que la vía sensorial en el cerebro está intacta también se registran las respuestas del plexo braquial (N9) y la médula espinal cervical (N13).

cefalorraquídeo y la persistencia del coma es cercano a 93%.⁴⁶ Esto correlaciona con daño histológico en la autopsia. Asimismo, las concentraciones de enolasa neuronal específica en el líquido cefalorraquídeo mayores de 24 ng/mL se correlacionan en 100% con coma prolongado y muerte.⁴⁷ Sin embargo, al realizarse una evaluación regresiva y multivariada no mostró ser un factor independiente en la evaluación pronóstica.⁴⁰ La elevación plasmática de la proteína S-100 de más de 0.2 mg/dL, en el segundo día del evento, se correlacionó con 100% de mortalidad; en cambio, si la concentración es inferior, la supervivencia alcanza 89%.⁴⁸ Por último, Böttinger y su grupo mostraron que la elevación de la proteína S-100 es de valor pronóstico desde los primeros 30 minutos después del paro cardíaco.⁴⁹ Si bien la utilización de estos marcadores parece promisoría, aún no se han incorporado a la práctica clínica habitual.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Muerte y muerte cerebral son equivalentes en la mayor parte de los países y su diagnóstico significa que las medidas de apoyo a la vida pueden suspenderse. Sin embargo, es necesario actuar con precaución en los pacientes con encefalopatía anoxo-isquémica, mal pronóstico y que no cumplen con los criterios de muerte cerebral. En Estados Unidos, la Autodeterminación del Paciente (Ley de 1991) reconoce el derecho de éste a dejar instrucciones anticipadas con respecto a la reanimación cardiopulmonar o la limitación de los niveles de atención. En México la Ley de Voluntad Anticipada, publicada en la *Gaceta Oficial del Distrito Federal* el 7 de enero de 2008,⁵⁰ representa una función similar. Sin embargo, en la mayoría de los casos la decisión queda en manos de un familiar que en ocasiones actúa de forma contraria a la voluntad del paciente; además, esta ley no está vigente en todo el país, por tanto, desde el principio los miembros del equipo de salud deben identificar y reunirse con la persona encargada de la toma de decisiones para explicar el proceso con el que se evalúa al paciente y discutir el pronóstico y recomendaciones, incluido el retiro de los cuidados, según sea el caso.

Áreas de incertidumbre

Aun cuando el efecto de la hipotermia tiene un valor predictivo positivo en la supervivencia de los pacientes, las diversas evaluaciones siguen siendo inciertas. Los datos

disponibles son limitados, aunque sugieren que este tratamiento reduce el riesgo de muerte y mejora el pronóstico.⁵¹ No está claro si los hallazgos del electroencefalograma son de utilidad clínica para predecir un pronóstico malo, sobre todo en los grados II-IV,^{52,53} porque no son capaces de predecir la posibilidad de crisis convulsivas (estado epiléptico no convulsivo o mal epiléptico), situación frecuente en pacientes con daño anóxico-isquémico.^{54,55} Sin embargo, las convulsiones no excluyen un resultado favorable. Los reportes de estudios de electroencefalograma no examinan subcategorías específicas, como la supresión completa de la actividad cortical, que puede ser sumamente predictiva de un resultado adverso. Debe continuarse con el monitoreo con electroencefalograma cuando sea posible, incluso durante la hipotermia terapéutica, porque pueden observarse convulsiones en pacientes farmacológicamente paralizados. Este monitoreo ayudará a reconocer y tratar de forma oportuna y apropiada estos casos.⁵⁶⁻⁵⁹ Los movimientos intencionales, como el contacto con los ojos y ejecutar órdenes durante los primeros días posteriores al evento, proporcionan resultados alentadores. Los pacientes con reactividad en el electroencefalograma (cambios en los ritmos y amplitudes en respuesta a estímulos) evolucionan mejor que los que no tienen una respuesta.⁵³

Las respuestas evocadas distintas a la N20 y eventos relacionados con estas respuestas (las respuestas cerebrales a estímulos que requieren funciones discriminativas del cerebro) pueden ser de valor en predecir la recuperación de la conciencia.⁵⁴ Sin embargo, estos datos no se han estudiado lo suficiente. Los cambios relacionados con un evento novedoso de respuesta eléctrica durante la exploración de los potenciales evocados somatosensoriales, conocidos como “falta de coincidencia con negatividad”, en la que no hay respuesta negativa del cerebro en relación con un estímulo novedoso, predicen mejor resultado entre los pacientes en estado de coma con traumatismo craneal.^{58,60} En el estudio de Wijnen y colaboradores, en el que participaron 10 pacientes inicialmente comatosos después de un paro cardíaco, se evaluó la falta de respuesta o la intensidad de la misma en el área somatosensorial primaria y se encontró que con la recuperación de la conciencia se incrementó también la amplitud de la respuesta. Esto podría indicar la consolidación de las redes neurales que subyacen a la comunicación abierta, por lo que se sugiere que este tipo de estudios puede ser de utilidad para identificar la capacidad de recuperarse de un estado vegetativo.⁶¹ Aunque se han

hecho grandes progresos en la predicción de resultados favorables, las medidas que se utilizan hoy en día para la predicción no son lo suficientemente precisas ni concluyentes para poder aplicarse a todos los pacientes y deben valorarse en el paciente individual. Evaluar la función cerebral de los pacientes comatosos es aún más difícil. No obstante, los estudios de neuroimagen funcional pueden demostrar asociación entre el metabolismo de ciertas áreas del cerebro y el grado de conciencia, lo que puede

proporcionar mayor comprensión de la función cerebral en el paciente comatoso.⁶²

GUÍA CLÍNICA

En 2006, la Academia Americana de Neurología publicó un algoritmo para facilitar la determinación del pronóstico en las primeras 24 horas en pacientes que recibieron reanimación cardiopulmonar (Figura 3).⁵² Sin embargo,

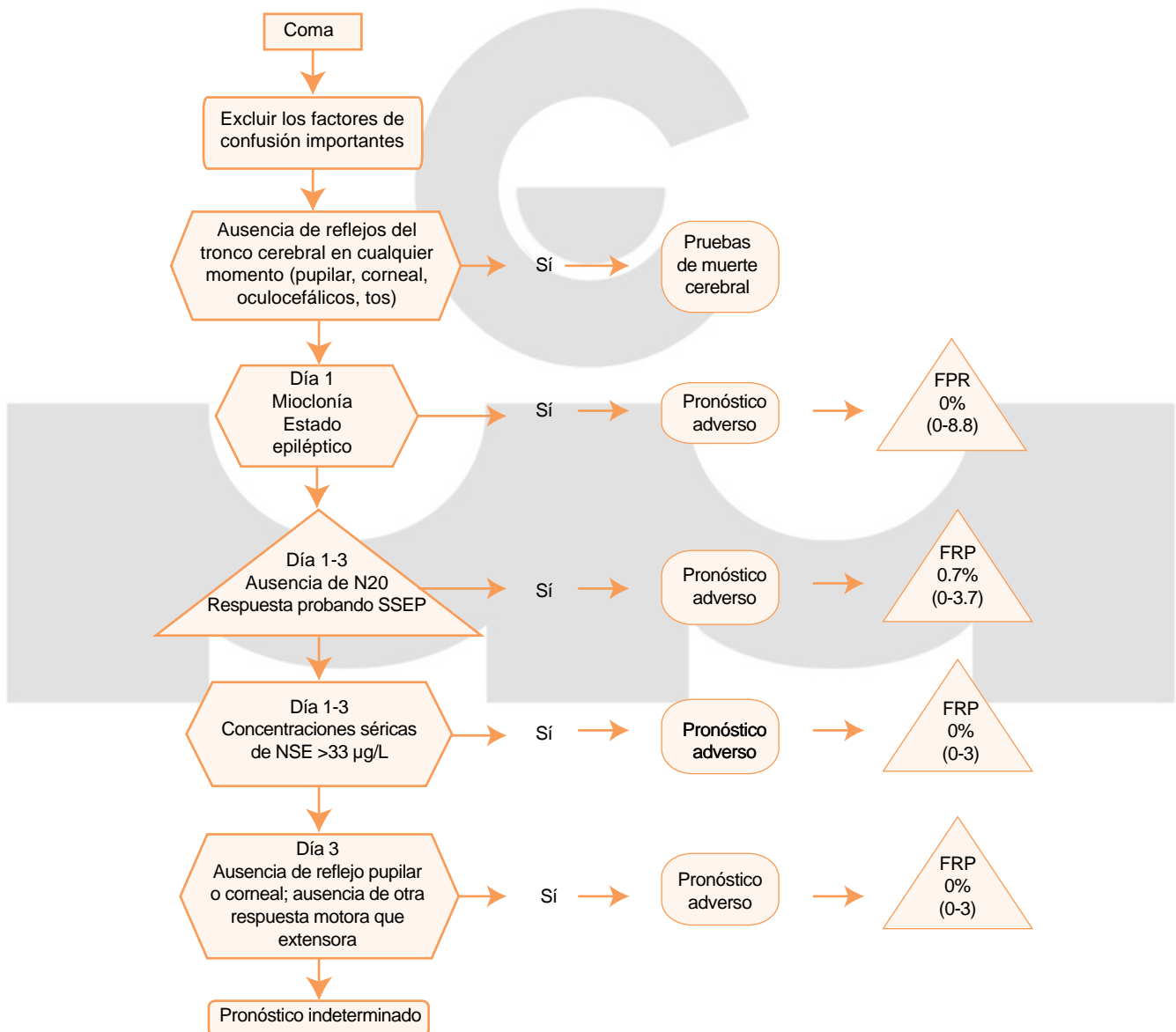


Figura 3. Algoritmo de decisiones para la predicción de resultados en supervivientes comatosos de un paro cardíaco.

el algoritmo puede requerir algunas modificaciones y adaptaciones a medida que la información se acumula en los ensayos que estudian los efectos de la hipotermia y con la validación de otras pruebas para los resultados favorables.

LEY

En 2008 se publicó en el Distrito Federal la Ley de Voluntad Anticipada; sin embargo, esta ley sólo es válida para esta entidad, pero no para el resto del país y, si bien representa un adelanto en materia de derecho, deja grandes huecos en su interpretación.⁵⁰

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIÓN

Si un paciente permanece en estado de coma durante más de 24 horas después de la resucitación de un paro cardíaco o después de la hipotermia terapéutica, deben utilizarse las directrices de pronóstico desarrolladas por la Academia Americana de Neurología. Es probable que las características clínicas que predicen un resultado adverso sean confiables si se utilizó la hipotermia, pero la respuesta motora puede retrasarse incluso seis días o más en los pacientes tratados con hipotermia. Si las respuestas de los potenciales evocados somatosensitivos están ausentes en el día 1, pueden repetirse en el día 3 o después; si la respuesta N20 se pierde, el pronóstico es malo. La medición de suero de NSE, si se dispone inmediatamente, también puede ser útil en la predicción de un resultado adverso, a pesar de que se necesita validación. En los casos en que no puede darse un pronóstico definitivo debe realizarse un nuevo examen días después; si se pretende retirar el apoyo, es éticamente justificable. Los movimientos voluntarios y la reactividad en el electroencefalograma en los tres primeros días después del paro cardíaco sugieren un pronóstico más favorable, pero éstos y otros marcadores disponibles no pueden distinguir con eficacia entre los pacientes con probabilidades de excelente recuperación neurológica y los que son propensos a déficits persistentes.

REFERENCIAS

1. Caplan L. Hypoxic-ischemic encephalopathy and cardiac arrests. In: Caplan L, editors. *Caplan's Stroke*. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000;283-294.
2. Maiese K, Caronna J. Coma after cardiac arrest: Clinical features, prognosis, and management. In: Ropper A, editor, *Neurological and neurosurgical intensive Care*. New York: Raven Press, 1993;331-349.
3. Wijdicks EFM. Neurologic complications of cardiac arrest. In: Wijdicks EFM, editor, *Neurologic complications of critical illness*. Oxford: Oxford University Press, 2002;123-142.
4. Young B. Anoxic and ischemic brain injury. In: Young B, Ropper A, Bolton CH, editors. *Coma and impaired consciousness*, New York: McGraw-Hill, 1998;409-456.
5. Wijdicks EFM. Anoxic-ischemic encephalopathy. In: Gilchrist J, editor. *Prognosis in neurology*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1998;7-10.
6. Eisenberg M, Mengert T. Cardiac resuscitation. *N Engl J Med* 2001;344:1304-1313.
7. Cummins R, Eisenberg M. Prehospital cardiopulmonary resuscitation: is it effective? *JAMA* 1985;253:2408-2412.
8. Aaslid R, Huber P, Nornes H. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 1984;60:37-41.
9. Gluckman P, Gunn A. Neuroprotection in hypoxic-ischemic encephalopathy. In: Bär P, Beal F, editors. *Neuroprotection in CNS Diseases*. New York: Marcel Dekker, 1997;409-429.
10. Kontos HA, Wei EP, Navari RM, Levasseur JE, et al. Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol* 1978;234:H371-H383.
11. Astrup J. Cerebrovascular physiology. In: Carter LP, Spetzler RF, editors. *Neurovascular surgery*. New York: McGraw-Hill, 1994.
12. Cruz J, Gennarelli TA, Alves WM. Continuous monitoring of cerebral hemodynamic reserve in acute brain injury: Relationship to changes in brain swelling. *J Trauma* 1992;32:629-635.
13. Sokoloff L. Neurophysiology and neurochemistry of coma. *Exp Biol Med* 1971;4:15-33.
14. Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL, Pahwa R, et al. Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients. *J Neurosurg* 1989;70:222-230.
15. Buunk G, Van der Hoeven J, Meinders A. Cerebrovascular reactivity in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Stroke* 1997;28:1569-1573.
16. Petito C, Feldmann E, Pulsinelli W, Plum F. Delayed hippocampal damage in humans following cerebral cardiorespiratory arrest. *Neurology* 1987;37:1281-1286.
17. Miyamoto O, Auer R. Hypoxia, hyperoxia, ischemia and brain necrosis. *Neurology* 2000;54:362-371.
18. Pearigen P, Gwinn R, Simon R. The effects of in vivo hypoxia on brain injury. *Brain Res* 1996;725:184-191.
19. Kogure K, Scheinberg P, Fujishima M, et al. Effects of hypoxia on cerebral autorregulation. *Am J Physiol* 1967;23:183-9.

20. Romijn H. Preferential loss of GABAergic neurons in hypoxia-exposed neocortex slab cultures is attenuated by the NMDA receptor blocker D-2-amino-7-phosphonoheptanoate. *Brain Res* 1989;501:100-104.
21. Dougherty J, Rawlinson D, Levy D, Plum F. Hypoxic-ischemic brain injury and the vegetative state: clinical and neuropathologic correlation. *Neurology* 1981;31:991-997.
22. Ropper A. Ocular dipping in anoxic coma. *Arch Neurol* 1981;38:297-299.
23. Volpe B, Holtzman J, Hirst W. Further characterization of patients with amnesia after cardiac arrest: Preserved recognition memory. *Neurology* 1986;36:408-411.
24. Keane J. Sustained upgaze in coma. *Ann Neurol* 1981;9:409-412.
25. Fisher CM. The neurological examination of the comatose patient. *Acta Neurol Scand* 1969;45:S5-S56.
26. Sage J, Van Uitert R. Man-in-the-barrel syndrome. *Neurology* 1986;36:1102-1113.
27. Young G, Gilbert J, Zochodne D. The significance of myoclonic status epilepticus in postanoxic coma. *Neurology* 1990;40:1843-1844.
28. Wijdicks EFM, Parisi J, Sharbrough F. Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol* 1994;35:239-243.
29. Gottfried J, Mayer S, Shungu D, Chang Y, Duyn J. Delayed posthypoxic demyelination: association with arylsulfatase-A deficiency and lactic acidosis on proton MR spectroscopy. *Neurology* 1997;49:1400-1404.
30. Ringel S, Klawans H. Carbon monoxide-induced parkinsonism. *J Neurol Sci* 1972;16:245-249.
31. Morimoto Y, Kemmotsu O, Kitami K, Matsubara I, Tedo I. Acute brain swelling after out-of-hospital cardiac arrest: pathogenesis and outcome. *Crit Care Med* 1993;21:104-110.
32. Tippin J, Adams H, Smoker W. Early computed tomographic abnormalities following profound cerebral hypoxia. *Arch Neurol* 1984;41:1098.
33. Takahashi S, Higano S, Ishii K, Sakamoto K, et al. Hypoxic brain damage: cortical laminar and delayed changes in white matter at sequential MR imaging. *Radiology* 1993;189:449-456.
34. Serrano M, Ara J, Fayed N, et al. Encefalopatía hipóxica y necrosis laminar. *Rev Neurol* 2001;32:843-847.
35. Arbelaez A, Castillo M, Mukherji S. Diffusion-weighted MR imaging of global cerebral anoxia. *AJNR* 1999;20:999-1007.
36. Wijdicks EFM, Campeau N, Miller G. MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation. *AJNR* 2001;22:1561-1565.
37. Gosling RG, King DH. Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med* 1974;67:447-449.
38. Alexandrov AV, Neumyer MM. Intracranial cerebrovascular ultrasound examination techniques. In: Alexandrov AV, editor. *Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment*. New York: Blackwell Publishing, 2004;17-32.
39. Álvarez-Fernández JA, Lubillo-Motenegro S. Neuromonitorización. In Montejo JC, García de Lorenzo A, Ortiz-Leyba C, Bonet A, editors. *Manual de medicina intensiva*. 3ª ed. Madrid: Elsevier, 2006;86-91.
40. Basetti C, Bomio F, Mathis J, Hess CW. Early prognosis in coma after cardiac arrest: a prospective clinical, electrophysiological and biochemical study of 60 patients. *JNNP* 1996;6:610-615.
41. Chen R, Bolton Ch, Young B. Prediction of outcome in patients with anoxic coma: A clinical electrophysiologic study. *Crit Care Med* 1996;24:672-678.
42. Zandbergen E, de Haan R, Soutenbeek CP, Koelman JH, et al. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet* 1998;352:1808-1812.
43. Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, Lapinski RH, et al. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA* 1985;253:1420-1426.
44. Sherman A, Tirschwell D, Micklesen P, Longstreth WT Jr., Robinson LR. Somatosensory potentials, CSF creatine kinase BB activity, and awakening after cardiac arrest. *Neurology* 2000;54:889-94.
45. Madl C, Kramer L, Domanovits H, Woolard RH, et al. Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory evoked potentials compared with clinical assessment. *Crit Care Med* 2000;28:721-726.
46. Vaagenes P, Kjekshus J, Torvik A. The relationship between cerebrospinal fluid creatine kinase and morphologic changes in the brain after transient cardiac arrest. *Circulation* 1980;61:1194-1199.
47. Roine R, Somer H, Kaste M, Vinikka L, Karonen SL. Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Arch Neurol* 1989;46:753-756.
48. Rosen H, Rosengren L, Herlitz J, Blomstrand C. Increased serum levels of the S-100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest. *Stroke* 1998;29:473-477.
49. Böttinger B, Möbes S, Glätzer R, Bauer H, et al. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001;103:2694-2698.
50. Gaceta oficial del DF el día 07 de enero del 2008.
51. Al Thenayan E, Savard M, Sharpe M, Norton L, Young B. Predictors of poor neurologic outcome after induced mild hypothermia following cardiac arrest. *Neurology* 2008;71:1535-1537.
52. Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, et al. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;67:203-10.

53. Wartenberg KE, Patsalides A, Yepes MS. Is magnetic resonance spectroscopy superior to conventional diagnostic tools in hypoxic-ischemic encephalopathy? *J Neuroimaging* 2004;14:180-186.
54. Young GB. The EEG in coma. *J Clin Neurophysiol* 2000;17:473-485.
55. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, Kaplan PW. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 2009;72:744-749.
56. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993;34:S37-S53.
57. Bleck TP. Prognostication and management of patients who are comatose after cardiac arrest. *Neurology* 2006;67:556-557.
58. Young GB, Doig G, Ragazzoni A. Anoxicischemic encephalopathy: clinical and electrophysiological associations with outcome. *Neurocrit Care* 2005;2:159-164.
59. Hovland A, Nielsen EW, Klüver J, Salvesen R. EEG should be performed during induced hypothermia. *Resuscitation* 2006;68:143-146.
60. Chausson N, Wassouf A, Pegado F, Willer JC, Naccache L. Electrophysiology: mismatch negativity and prognosis of coma. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164: F34-F35.
61. Wijnen VJ, van Boxtel GJ, Eilander HJ, de Gelder B. Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state. *Clin Neurophysiol* 2007;118:597-605.
62. Gofton TE, Chouinard PA, Young GB, Sharpe MD, et al. Functional MRI study of the primary somatosensory cortex in comatose survivors of cardiac arrest. *Exp Neurol* 2009; 217:320-327.