

Plasticidad y Restauración Neurológica

Volumen
Volume 2

Número
Number 2

Julio-Diciembre
July-December 2003

Artículo:

Actualidades en la encefalopatía hipóxico-isquémica

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Internacional en Pro de la Plasticidad Cerebral, A.C.

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)





Actualidades en la encefalopatía hipóxico-isquémica

J. Ulises López Argüello*

* Pediatra Neonatólogo, adscrito al
Departamento de Neonatología del
Hospital de Pediatría CMN, Siglo
XXI, IMSS.

RESUMEN

La encefalopatía hipóxico-isquémica es una entidad que se presenta en recién nacidos de término y pretérmino que han sufrido antes, durante o posterior al nacimiento, una agresión relacionada con la falta de oxígeno (asfixia perinatal). La expresión clínica va a tener una gama diversa de signos y síntomas que están relacionados con el tiempo de hipoxemia o asfixia, la forma de presentación y los fenómenos bioquímicos que se establecen por la falta de oxígeno, así también se ha visto relacionado con la respuesta de los vasos sanguíneos y los territorios que irrigan dentro del tejido cerebral y el compromiso de otros órganos como son: el pulmón, corazón, riñón y los fenómenos bioquímicos que se suceden en la reperfusión de tejidos.

En la actualidad gracias a los modelos realizados en animales de experimentación se sabe un poco más de los fenómenos bioquímicos que se presentan, así como el comportamiento del tejido cerebral ante la agresión por asfixia, por lo que se proponen medidas terapéuticas prometedoras enfocadas a estas observaciones.

De la terapéutica más reciente para limitar el daño al tejido cerebral se utiliza: el uso de medicamentos que intervienen en los fenómenos bioquímicos, medidas para disminuir el metabolismo celular cerebral, incluyendo a la hipotermia, el soporte vital enfocado a mantener la estabilidad bioquímica y hemodinámica incluidas algunas modalidades de ventilación con hipoxemia e hipercapnia permisible. Todas ellas en conjunto o separado nos brindan un futuro prometedor.

PALABRAS CLAVE: Neonatal, encefalopatía, hipoxia, isquemia.

ABSTRACT

Hypoxic-ischemic encephalopathy is an entity in preterm and term newborns, related with perinatal hypoxic or anoxic injury (perinatal asphyxia).

They are wide signs and symptoms according the time of hypoxemia or asphyxia, form of presentation and biochemical changes because the lack of oxygen, also the response of the cerebral vessels and the rest of the organs like: heart, lungs, kidney and phenomena of reperfusion.

Actually in animal models our knowledge of biochemical changes, and the cerebral processes during ischemia they are proposed diverse therapeutics pointed in this observations.

Recently, the goal is to limitate the hypoxic- ischemic injury, by the use of drugs that play an important role in cerebral biochemical phenomena, also, reduce cerebral metabolism, and the recently use of hypothermia, vital support including hemodynamic and biochemical stability, and the use of ventilatory modalities like hypoxemia and hypercapnia permissible. All this proposal therapeutics used alone or in junction gives us an optimistic future.

KEY WORDS: Neonatal, Hypoxic, ischemic, encephalopathy.

Solicitud de sobretiros:
J. Ulises López Argüello
Calzada de Tlalpan 4456
Edificio C-504
Colonia Toriello Guerra
C.P. 14050, México, Distrito Federal
E-mail: loaju@hotmail.com

Plast & Rest Neurol
2003;2(2):133-137

INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una entidad que se presenta como resultado de la agresión que sufre el cerebro, condicionada básicamente por la falta de oxígeno y glucosa; esta agresión puede presentarse en forma aguda o subaguda y comprometer en su totalidad a los vasos sanguíneos que irrigan al cerebro, o bien, en forma parcial como resultado de isquemia focal o de forma obstructiva por la presencia de émbolos o trombos.⁽¹⁻³⁾

La EHI denota la interrupción del aporte de nutrientes vitales al encéfalo, en particular oxígeno y glucosa, en grado suficiente para originar un daño potencialmente irreversible. Si se priva al encéfalo del oxígeno, el resultado será EHI secundario a hipoxia cerebral. Si dicho órgano no recibe adecuado flujo sanguíneo, el resultado será isquemia del mismo.⁽⁴⁾ El flujo sanguíneo cerebral puede sufrir interrupción regional dentro de una distribución vascular específica (como ocurriría en una embolia originada por un accidente vascular cerebral), así mismo, puede resultar una interrupción global (como sería el caso del paro cardio-

respiratorio), lo cual ocasionaría ambas, hipoxia e isquemia generalizada grave. Este problema desencadena una compleja "cascada" de fenómenos que culminan en el daño excitotóxico, causado por aminoácidos excitatorios, perturbación de la homeostasis del calcio y en consecuencia, lesión neuronal mayor originada por la formación de radicales libres provenientes del oxígeno.⁽¹⁻⁵⁾

Prevalencia y causas de la EHI

La mayoría de los casos de EHI son consecuencia de daño en el periodo prenatal, a su vez causado por asfixia intrauterina, con disminución del intercambio de gases a través de la placenta, y con insuficiencia respiratoria en el neonato. Una vez nacido el niño, varias entidades pueden causar EHI, tales como: disfunción respiratoria secundaria al síndrome de dificultad respiratoria aguda, crisis apnéicas repetitivas o cortocircuito intenso de corazón derecho e izquierdo como consecuencia de una cardiopatía congénita

Cuadro I. Causas más comunes de asfixia cerebral en el niño en orden de prevalencia

Obstrucción de vías respiratorias altas	
	Difteria
	Obstrucción por cuerpo extraño
	Inflamación a nivel supraglótico
	Angioedema
	Traumatismo (no penetrante y penetrante)
	Absceso, infección bacteriana
Vías respiratorias bajas	
	Ahogamiento (en agua)
	Lesión por inhalación
	Asma
	Neumonía
	Bronquiolitis
	Displasia broncopulmonar
	Traumatismo del tórax
	Obstrucción por cuerpo extraño
Sistema nervioso	
	Traumatismo craneoencefálico (lesión axónica difusa, hematomas subdural o epidural; hemorragia subaracnoidea)
	Infección del SNC
	Botulismo
	Traumatismo de la columna cervical
	Hipertensión intracraneal
	Obstrucción de una derivación ventriculo-peritoneal
	Estado epiléptico
Aparato cardiovascular	
	Choque hipovolémico
	Choque séptico
	Cardiopatías congénitas
	Choque cardiogénico
	Disritmias
	Miocarditis
	Derrame pericárdico
	Arteriopatías coronarias
Otras	
	Lesión por rayo y corriente eléctrica
	Síndrome de muerte súbita del lactante
	Quemaduras
	Intoxicaciones
	Trastornos metabólicos

Cuadro II. Hallazgos mayores de lesión cerebral hipóxico-isquémica en el cerebro inmaduro

1. Isquemia súper impuesta sobre la hipoxia es necesaria para la lesión.
2. La lesión ocurre de varias horas a días después de una cascada neurotóxica es el disparador de la isquemia-hipoxia.
3. Incremento de la excitabilidad neuronal con convulsiones clínicas, EEG anormal y encefalopatía, los cuales son un componente integral de la cascada.
4. Estructuras específicas y/o algunos tejidos son especialmente vulnerables a la lesión, creando síndromes de discapacidad funcional, por ejemplo, parálisis cerebral extrapiramidal con lesión en los ganglios basales o lesión espástica asociada con leucomalacia periventricular

o persistencia de la circulación fetal. La tolerancia del cerebro del neonato a la hipoxia y la isquemia graves es diferente de la que muestran niños de mayor edad⁽⁶⁾ (Cuadro I).

La asfixia perinatal continúa siendo un problema grave en las estadísticas de las instituciones de salud que atienden mujeres embarazadas, por un lado el diagnóstico temprano y decisión de la vía de nacimiento y por otro para el producto; dada la diversidad que existe relacionada a los fenómenos que se suceden durante el nacimiento, como son la edad gestacional, la posibilidad de asfixia antes, durante o posterior al nacimiento, la duración de la agresión y el compromiso que se pueden establecer en otros órganos de la economía (Cuadro II).

Eventos bioquímicos

Los efectos de la falta de oxígeno sobre el tejido cerebral:

- En una primera fase, se observan inmediatamente después de sufrida la agresión;
- En una segunda fase los mecanismos se relacionan con los eventos de inflamación, dentro y fuera de las células.
- La ausencia de oxígeno y glucosa para llevar a cabo el metabolismo celular, hacen posible que se desarrollen vías alternas, en las cuales sus productos finales suelen ser: radicales libres, metabolitos intermedios de los ciclos de anaerobiosis (interleucinas, factor de necrosis tumoral, ácido araquidónico, prostaciclina, aminoácidos excitadores como el glutamato, etc.) (Figura 1).^(7,8)

La hipoxia es la vía común en la patogénesis de la EHI independientemente de su causa, por ejemplo, en el paro cardiopulmonar en niños la asfixia originada por una interrupción completa del riego sanguíneo cerebral y con ello hipoxia e isquemia. En término de minutos comienza la lesión y la muerte neuronal, por interrupción del aporte de nutrientes como oxígeno y glucosa. si inmediatamente después de un cuadro isquémico se emprenden medidas de reanimación, la muerte neuronal no acontece en cuestión de minutos sino que abre una ventana terapéutica para tratar la EHI de horas o días.

La isquemia desencadena una serie de fenómenos de falta de oxígeno, afectando en primer lugar las áreas más vulnerables del encéfalo tales como: el tallo cerebral, hipocampo, cerebelo y corteza cerebral. Durante esta etapa de lesión cerebral se liberan radicales libres oxigenados, siendo el cerebro particularmente vulnerable a la lesión por dichos radicales, que abarcan sobre todo ácido nítrico, peroxinitrito, peróxido de hidrógeno y superóxido.

Esta secuencia de eventos conduce al daño neurológico por lesión tisular (necrosis) así como a un incremento de la apoptosis en estructuras específicas de los ganglios basales, mesencéfalo y corteza cerebral (Figura 2).

Estas sustancias permiten que se perpetúe el daño celular tanto en el citoplasma como en la pared celular.

Además, por otro lado, se afecta el intercambio de iones y otras sustancias que juegan un papel de falsos neuro-

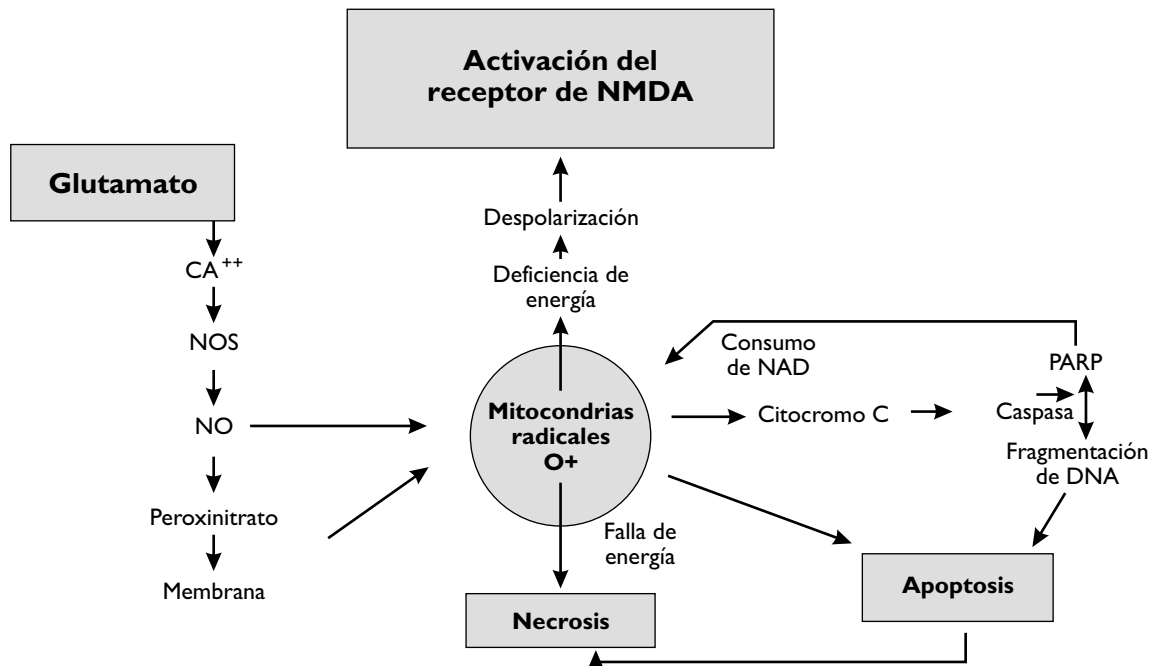


Figura 1. Cascada de eventos de los aminoácidos excitadores y liberación de radicales libres en la EHI.

Los radicales libres tienen enorme reactividad en presencia de los ácidos grasos poliinsaturados del cerebro, como el ácido araquidónico, éstos efectúan la peroxidación de las membranas celulares, alteran la barrera hematoencefálica, e interrumpen la síntesis de DNA.

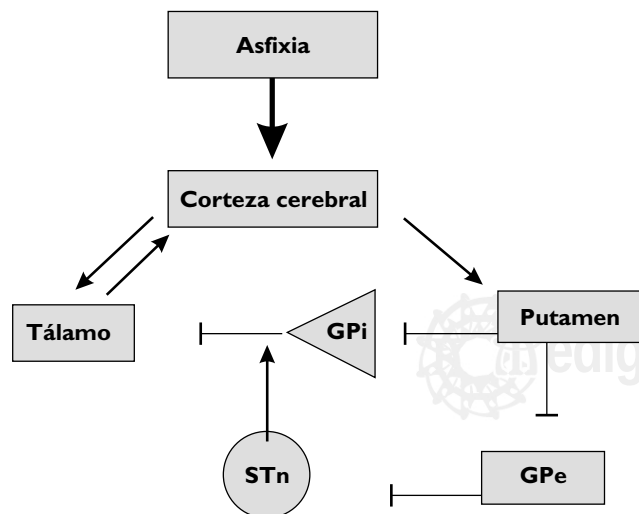


Figura 2. Estructuras cerebrales involucradas en la asfixia perinatal.

transmisores. La presencia de cationes o aniones dentro y fuera del citoplasma favorece la aparición de edema que interviene con un doble mecanismo, por una parte impidiendo el flujo de sustancias tóxicas y por otra disminuyendo el flujo sanguíneo de los territorios comprometidos.⁽⁹⁻¹¹⁾

Existe otro mecanismo que se ha llamado daño postperfusion, éste, básicamente, está relacionado con todas las sustancias tóxicas o metabolitos intermedios ácidos que se incorporan a la circulación y que por efectos sobre el endotelio pueden favorecer vasoconstricción directa, condicionando hipoflujo sanguíneo (isquemia) o vasodilatación, con la salida de sustancias al espacio intersticial e incrementando el edema que puede perpetuar el hipoflujo sanguíneo.⁽¹²⁾

Todos estos fenómenos se pueden desencadenar antes, durante o posterior al nacimiento y, en términos generales, esta agresión inicial se conoce como asfixia perinatal.

Tratamiento

El abordaje de los primeros momentos una vez detectado el problema, la atención y maniobras de reanimación inicial y los siguientes minutos, van a establecer la probable expresión clínica de lo que conocemos como encefalopatía hipóxico-isquémica.^(8,9-11)

La lesión neuronal después de una EHI se produce de manera rápida cuando no existe una buena reanimación ya que sabemos que un porcentaje de neuronas muere de

manera tardía por la llamada muerte celular programada (apoptosis). Esta última es regulada por genes y proteínas específicas y es esencial para el desarrollo embrionario normal y para la conservación de los tejidos por recambio celular.⁽¹⁰⁾ La apoptosis, para ocurrir en la realidad necesita de la fragmentación del DNA intranucleosómico por acción de endonucleasas específicas y desmantelamiento de las proteínas estructurales nucleares y del citoesqueleto, con lo cual la célula se contrae y el núcleo se condensa (Figura 3).

Se han intentado varios esquemas de abordaje para tratar de diagnosticar los efectos posibles sobre el cerebro de los fenómenos relacionados con la falta de oxígeno, así la Ph-metría transcutánea, o gasometrías de cordón umbilical, gasometrías directas o indirectas, medición de sustancias vasoactivas (interleucinas, factor de necrosis tumoral, ac. láctico, factor depresor del miocardio, etc.), otras más en relación a las maniobras y mediciones no invasivas para saber las condiciones del corazón y determinar el gasto cardiaco, la medición de los flujos sanguíneos cerebrales por equipos de ultrasonido transfontanelar.⁽¹³⁾

En cuanto a las medidas a tomar en relación al tratamiento inicial o medidas de soporte una vez diagnosticado el estado de asfixia perinatal, con participación de tejido cerebral (encefalopatía hipóxico-isquémica), se han intentado: manejo bajo de líquidos, uso de diuréticos osmóticos o de asa, el soporte sobre del estado hemodinámico con el uso de medicamentos en infusión cardiotónicos, y/o con efecto sobre los vasos sanguíneos (vasoconstrictores ó vasodilatadores) con objeto de disminuir la pre o postcarga y con ello mejorar las condiciones hemodinámicas en general.

Existen propuestas de terapias conjuntas relacionadas a disminuir el metabolismo cerebral, y se han intentado sobre todo con fenobarbital, otras más relacionadas con el intercambio iónico al nivel de membranas celulares como la difenilhidantoína, otras que evitan o contrarrestan los falsos neurotransmisores o intervienen en el metabolismo como el alopurinol. Todas ellas han mostrado de alguna forma beneficios aunque sean pequeños y probablemente estadísticamente poco significativos, en parte por haberse desarrollado en grupos pequeños.⁽¹²⁻¹⁶⁾

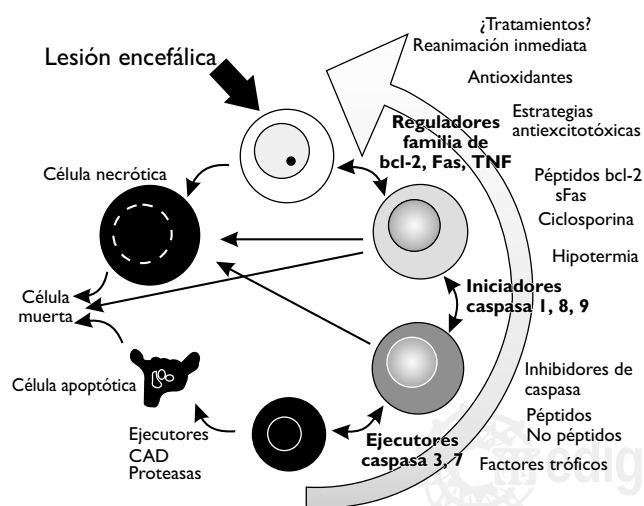


Figura 3. Diagrama esquemático que muestra las cascadas que inducen daño cerebral, incluye la muerte neuronal por apoptosis. TNF=Factor de necrosis tumoral; CAD=Desoxirribonucleasa activada por caspasa; AIF=Factor desencadenante de apoptosis; Cyt C=Citocromo C.

Otras terapéuticas más novedosas y con esto queremos decir que en los últimos años han aparecido trabajos de investigación tanto de fase experimental en animales, como en algunos grupos pequeños de niños nacidos con criterios para el diagnóstico de asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica, que han sido tratados con hipotermia, de forma local o generalizada y con disminución de la temperatura corporal (32 a 34°C), por periodos variables de 6 a 8 horas o hasta 24 horas. Se ha intentado también sumar medicamentos para el soporte hemodinámico, estabilidad del pH, algunas maniobras relacionadas con hipocapnia, normocapnia, o "hipercapnia permisible", evitar la hiperoxemia, administrar infusiones de glucosa de 6 a 12 mg/kg/minuto.^(7-9,11)

Todas estas terapias han mostrado diferencias significativas, sobre todo en el seguimiento posterior y en algunos reportes se mencionan niños en quienes se han seguido por periodos de 2 a 4 años, con mediciones del estado neurológico sensorial, motor y psicológico, así como del grado de inteligencia, comparados con grupos de niños tanto pretérmino como de término y los resultados arrojan resultados mejores.

CONCLUSIÓN

Como se puede observar la investigación en este campo es ardua y se continúan desarrollando nuevos conocimientos acerca de los posibles mecanismos involucrados en los fenómenos de asfixia y las consecuencias del mismo, proponiendo de acuerdo a esos hallazgos bioquímicos, alternativas de tratamiento, algunas de ellas solas o en combinación, las cuales han mostrado resultados alentadores, sobre todo en la limitación del daño o en la disminución y prevención de secuelas. Con este panorama podemos darnos cuenta que existen varias posibilidades y grandes oportunidades para aquellos niños que han tenido un evento relacionado con asfixia perinatal.

Abreviaturas

Ca ²⁺	Calcio
FD	Glucosa-flujo de oxiglucosa
HIE	Encefalopatía-hipóxico-isquémica
RM	Resonancia magnética
IRM	Imagen de resonancia magnética
RMS	Resonancia espectroscópica
NMDA	N-metil-D-aspartato, un subtipo de receptor de glutamato.
NO	Oxido nítrico
PET	Tomografía por emisión de positrones
Gpi	Globus palidus interno
Gpe	Globus palidus externo
STn	Sustancia nigra

REFERENCIAS

1. Vannucci RC. Mechanisms of perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Sem Perinatol* 1993; 17:330-337.
2. Niermeyer S, Van Reempts P, Kattwinkel Jh, Wiswell Th, Burchfield D, Saugstad OD, Milner A, Knaebel St, et al. Resuscitation of newborns. *Ann Emerg Med* 2001;31:S110-S125.
3. Jacinto SJ, Gieron-Korthals M, Ferreira JA. Predicting outcome in hypoxic-ischemic brain injury. *Ped Clin North Am* 2001;3:671-686.

4. Laptook AR., Corbett RJ, Sterett RB, Dennis K, García D, Tollefsbol G. Modest hypothermia provides partial neuroprotection when used for immediate resuscitation after brain ischemia. *Pediatr Res* 1997;42:17-23.
5. Wagner CL., Eicher DJ, Katikanemi LD, Barbosa E, Holden KR. The use of hypothermia: a role in the treatment of neonatal asphyxia. *Pediatr Neurol* 1999;21:429-443.
6. Gunn AJ, Gluckm PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics*. 1998;102:885-892.
7. Azzopardi D, Robertson NJ, Cowan FM., Rutherford MA, Rampling M, Edwards M. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2000;106:684-694
8. Kochanek PM, Clark RS, Ruppel RA, Dixon CE. Cerebral resuscitation after traumatic brain injury and cardiopulmonary arrest in infants and children in the new millennium. *Ped Clin North Am* 2001;3:687-710.
9. Battin MR, Dezoete JA, Gunn TR, Gluckman PD, Gunn AJ. Neurodevelopment outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. *Pediatrics* 2001;107:480-484.
10. Macaya A. Cell death in neonatal hypoxia-ischemia. *Rev Neurol* 2000;31:784-9.
11. Wyatt JS, Thoresen M. Hypothermia treatment and the newborn. *Pediatrics* 1997;100:1028-1030.
12. Thoresen M, Whitelaw A. Cardiovascular changes during mild therapeutic hypothermia and rewarming in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2000;106:133-4
13. Thoresen M, Penrice J, Lorek A, Cady EB, Wylezinska M., Kirkbride V, Cooper CE., Brown GC, Edwards AD, Wyatt JS, Reynolds OR. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed cerebral energy failure in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1995;37:667-670.
14. Edwards AD, Wyatt JS, Thoresen M. Treatment of hypoxic-ischemic brain damage by moderate hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1998;78:85-88
15. Gunn AJ, Gunn TR, Gunning MI, Williams ChE, Gluckman PD. Neuroprotection with prolonged head cooling started before post ischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics* 1998;102:1098-1106.
16. Aguilar-Rebolledo F. Encefalopatía hipóxico-isquémica. Su manejo y secuelas. En: Avances en la restauración del sistema nervioso. México D.F. DEMSA Editores 2003; 125-140.

