**UDS**

**CD**

**Sergio Fabián Trejo Ruiz**

**Resumen del tema encefalopatía hipoxia isquémica**

**Resumen**

La encefalopatía hipóxica-isquémica es un síndrome bien definido que afecta a los recién nacidos a término debido a asfixia fetal al nacer. La incidencia es 1-8 de cada 1000 nacidos en países desarrollados y asciende hasta 25 cada 1000 nacidos en países en desarrollo. Las causas más frecuentes son desprendimiento de la placenta, prolapso del cordón umbilical y rotura uterina. El criterio diagnóstico incluye incapacidad parcial o total del recién nacido para llorar y respirar al ser estimulado que requiere ventilación asistida en la sala de partos, Apgar < 5 en 5 y 10 minutos, acidemia (pH ≤ 7 y/o déficit de bases ≥ 12 mmol/l), alteraciones del estado de vigilia/sueño, de los reflejos primitivos y estiramiento muscular y tono muscular. En la forma leve la recuperación es total en tres días y sin (o con mínimas) secuelas de neurodesarrollo. En las formas moderadas y graves existen déficits neurológicos permanentes y alteraciones del neurodesarrollo (48%), 27% mueren y 25% son normales. El EEG regular o amplitud integrada y la resonancia magnética y espectroscópica realizados entre las 24 y las 96 horas y los 7 y 21 días de nacido respectivamente tienen un gran valor diagnóstico y pronóstico. Se recomienda hipotermia corporal (33.5 °C por 72 horas) antes de las 6 horas de nacido en las formas moderadas y graves. El resultado es una disminución de la mortalidad (de 35% a 27%) y de la morbilidad (de 48% a 27%).

**Palabras clave:**Encefalopatía hipóxica-isquémica neonatal aguda; Asfixia fetal; Hipotermia corporal inducida.

disminución de la mortalidad (35% a 27%) y morbilidad (48% a 27%) y sobreviven sin anormalides o con mínimos trastornos del neurodesarrollo (17% a 46%). El empleo terapéutico y protector de la neurosecretina, las placas subpiales y células madres es muy alentadorEl propósito de esta revisión es resaltar la importancia del criterio diagnóstico, el comienzo de la hipotermia corporal, los nuevos avances terapéuticos y el seguimiento de estos niños con miras al neurodesarrollo y alteraciones neurológicas permanentes.

**Epidemiología**

La incidencia es 1.5 (95% CI 1.3 a 1.7) pero oscila entre el 1-8 y 25 de cada 1000 recién nacidos en los países desarrollados y en desarrollo, respectivamente. No existen diferencias significativas entre sexos, razas o grupos étnicos

cascada de eventos se mantiene, el daño cerebral se conoce como excitocitoxicidad. La peroxidación de los ácidos grasos libres mediante los radicales libres de oxígeno produce daño celular adicional. La culminación de fallo energético, con acidosis, liberación de glutamato, peroxidación de los lípidos y los efectos tóxicos del óxido nítrico, conducen a la muerte celular vía necrosis y activación de la cascada apoptotica.
ón parcial 30 a 60 minutos después del inicio de la EHI, la que puede durar entre 1 y 6 horas. Se caracteriza por el restablecimiento parcial del metabolismo aeróbico, edema y continuación de la cascada apoptótica. En la segunda fase existe un deterioro entre las 6 y 15 horas después del inicio de la EHI. Se caracteriza por edema citotóxico, excitotoxicidad e insuficiencia energética secundarios a insuficiencia mitocondrial que lleva a la muerte celular y el deterioro clínico. Las convulsiones ocurren más frecuentemente durante la segunda fase. La tercera fase ocurre meses más tarde. Se caracteriza por muerte celular tardía, remodelamiento del cerebro dañado y astrogliosis

**Etiología**

Las causas de la EHI ocurren durante el parto en el 20%, antes del parto en el 6.7%, durante y antes del parto en el 69.5% y son desconocidas en el 3.8% de los pacientes. Los hallazgos durante el parto más frecuentes son ruptura prolongada de la membrana, anormalidades en el registro cardiotocográfico, meconio, eventos centinelas, distocia de los hombros, cordón umbilical alrededor del cuello y empleo infructuoso del extractor al vacío. El evento centinela preparto más importante es la edad gestacional de ≥41 semana. Los signos centinela durante el parto son desprendimiento prematuro de la placenta, prolapso del cordón umbilical, rotura uterina, embolismo de líquido amniótico con hipotensión arterial e hipoxemia materna, colapso cardiovascular y exanguinotransfusión fetal debido a vasa previa o hemorragia feto-materna masiva. Los hallazgos cardiotocográficos más importantes durante el parto incluyen anormalidades del ritmo cardiaco fetal categorías I o II y conversión de categoría I a IIl

**Fisiopatología**

La cadena de eventos que conducen a la EHI comienzan con disminución de la perfusión placentaria y asfixia fetal más comúnmente durante el parto que, si no se corrigen a tiempo, provocan disminución subsecuente del gasto cardiaco y del flujo sanguíneo cerebral y sistémico con disminución del suministro de oxígeno y glucosa al cerebro y demás órganos. Si la disminución del flujo sanguíneo cerebral es moderada se produce una derivación de la sangre de las arterias cerebrales anteriores a las posteriores para mantener la perfusión adecuada del tallo cerebral, cerebelo y ganglios de la base y las lesiones están confinadas a los hemisferios cerebrales. La asfixia fetal produce disminución abrupta del flujo sanguíneo cerebral con daño de los ganglios de la base y el tálamo. La disminución mantenida del flujo sanguíneo cerebral inicia una cascada de eventos que incluyen en la fase aguda disminución del suministro de oxígeno y glucosa al cerebro con activación del metabolismo anaeróbico y disminución de trifosfato de adenosina y elevación del ácido láctico. El descenso de trifosfato de adenosina reduce el transporte transcelular con acumulación de sodio, agua y calcio. Cuando la membrana se despolariza, las células liberan glutamato y el calcio entra en la célula a través de los canales del N-metil D aspartato. Si esta cascada de eventos se mantiene, el daño cerebral se conoce como excitocitoxicidad. La peroxidación de los ácidos grasos libres mediante los radicales libres de oxígeno produce daño celular adicional. La culminación de fallo energético, con acidosis, liberación de glutamato, peroxidación de los lípidos y los efectos tóxicos del óxido nítrico, conducen a la muerte celular vía necrosis y activación de la cascada apoptoticaón parcial 30 a 60 minutos después del inicio de la EHI, la que puede durar entre 1 y 6 horas. Se caracteriza por el restablecimiento parcial del metabolismo aeróbico, edema y continuación de la cascada apoptótica. En la segunda fase existe un deterioro entre las 6 y 15 horas después del inicio de la EHI. Se caracteriza por edema citotóxico, excitotoxicidad e insuficiencia energética secundarios a insuficiencia mitocondrial que lleva a la muerte celular y el deterioro clínico. Las convulsiones ocurren más frecuentemente durante la segunda fase. La tercera fase ocurre meses más tarde. Se caracteriza por muerte celular tardía, remodelamiento del cerebro dañado y astrogliosis

**Diagnóstico**

Se basa en el criterio para el diagnóstico de la EHI neonatal propuesto por el Comité de Expertos del American College of Obstetricians and Gynecologists y respaldado por la American Academy of Pediatrics El mismo requiere la presencia de los siguientes indicadores: 1. Incapacidad parcial o total para que el RN llore, respire y succione al ser estimulado, requiriendo ventilación asistida en la sala de partos; 2. Apgar ≤ 5 a los 5 y 10 minutos; 3. Acidemia postnatal (pH ≤ 7 y/o déficit de bases ≥ 12 mmol/l); y 4. Alteraciones de la conciencia y los reflejos de Moro, prensión, succión y estiramiento muscular, el tono muscular con o sin convulsiones. La presencia de daño en otros órganos tales como hígado (elevación de las transaminasas), riñón (elevación de la creatinina) y corazón (elevación de la fracción MB de la creatina quinasa y de la troponina) apoyan aún más el diagnóstico de EHI.

**Formas clínicas**

Sarnat y Sarnat clasificaron a los RN con EHI en tres formas clínicas (leve, moderada y grave) basados en la evaluación del nivel de conciencia, tono muscular, reflejos de estiramiento muscular, reflejos primitivos y función autónoma. El criterio propuesto por Sarnat y Sarnat ha sido modificado para definir qué pacientes son o no candidatos para hipotermia corporal. En la actualidad se emplean los marcadores clínicos en combinación con el examen neurológico, la resonancia magnética cerebral y espectroscópica y el EEG. Desafortunadamente, los RN inestables no toleran el traslado para realizar una resonancia magnética cerebral ni el tiempo que lleva el realizarla. Adicionalmente, la hipotermia terapéutica puede deprimir la amplitud del EEG de amplitud integrada con limitaciones en cuanto a su valor predictivo. La mejoría en el EEG de amplitud integrado podría no ser útil mientras los recién nacidos se encuentren bajo sedantes y no recuperen su temperatura normal
La respuesta terapéutica de la hipotermia corporal se divide en tres grupos. El primero se caracteriza por responder favorablemente con un pronóstico bueno del neurodesarrollo. El segundo se caracteriza por daño cerebral permanente. El tercero son los fallecidos. Las anormalidades de la ubiquitina carboxi terminal esterasa L1 (UCH-L1) y la proteína glial fibrilar acida (GFAP) ayudan a predecir el futuro de los pacientes con EHI

capsula interna e infarto limítrofe de las arterias cerebrales; 2B: lesiones cerebrales en otras áreas además del tálamo, ganglios de la base, ramas anterior y posterior de la capsula interna e infarto limítrofe de las arterias cerebrales; y 3: devastación hemisférica cerebral. A la semana de nacido, la RMC con difusión sobrecargada es útil para determinar la necesidad de ventilación asistida. La RMC con difusión sobrecargada obtenida durante las primeras horas de nacido puede no valorar correctamente la gravedad del daño cerebral. Los RN con causa conocida tienen muy probablemente lesiones de los ganglios de la base y tálamo y a veces de la rama posterior de la cápsula interna. Las lesiones de la rama posterior de la cápsula interna y los ganglios de la base predicen problemas motores. Las lesiones de la cápsula interna posterior combinadas con lesiones difusas de los ganglios de la base
y sustancia blanca y gris de los hemisferios cerebrales se asocian con muerte o, si el niño sobrevive, con graves alteraciones auditivas, visuales y parálisis cerebral. La hipotermia no influye en el valor pronóstico de la RMC.
La RMC espectroscópica, que realiza un análisis cuantitativo en vivo de los metabolitos cerebrales, ha demostrado ser útil en el pronóstico. La RMC sin espectroscopía puede ser normal por las primeras 24 horas de nacido pero la RMC con espectroscopia o difusión sobrecargada detectan anormalidades en las primeras 24 horas de nacido. Una elevación de la relación entre el lactato y N-acetil aspartato en los ganglios de la base predice secuelas neurológicas aun cuando son realizados en las primeras 48 horas de vida. De cualquier forma, hasta el 26% de los recién nacidos con EHI tratados con hipotermia y con RMC normal presentan trastornos en el neurodesarrollo

Ultrasonido cerebral
El ultrasonido cerebral se considera de menor valor diagnóstico y pronóstico. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado lo contrario En uno de los estudios se encontraron hallazgos ecográficos anormales del parénquima cerebral en 25/54 (46 %) de RN con EHI leve, 58/60 (97%) con EHI moderada y 44/44 (100%) con EHI grave. Casi todos los neonatos con EHI grave tenían disminuida la velocidad del flujo sanguíneo de las arterias cerebrales, y aumentado el índice de resistencia de las mismas. En aquellos con EHI moderada o grave, la ecografía de seguimiento reveló lesiones quísticas del parénquima cerebral en 12/104 (11.5%), dilatación ventricular progresiva y atrofia cerebral en 12/104 (11.5%), dilatación ventricular leve en 15/104 (14.4%) y leucoencefalomalacia en 2/104 (1.9%). El ultrasonido cerebral permite evaluar el tamaño de los ventrículos laterales, la ecogenicidad del parénquima cerebral y el grado de flujo sanguíneo cerebral que son útiles para el diagnóstico precoz del EHI y ayudan a predecir la presencia de trastornos neurológicos

Electroencefalografía
El EEG de amplitud integrada entre 18 y 24 horas de nacido con amplitud dIBI ≥ 15 μV y duración <10 s presenta una especificidad del 100% a las 6-12 horas con pronóstico favorable pero disminuye posteriormente al 67% a las 25-42 horas. El EEG con amplitud dIBI < 15μV y duración > 10s estuvo asociado con un mal pronóstico en el 89-100% de los casos. El voltaje extremadamente bajo y los patrones de EEG sin variación estuvieron asociados con un pronóstico sombrío. El registro EEG continuado neonatal mostró a los 5 años de seguimiento que aquellos con EHI leve en el momento del nacimiento tenían coeficientes intelectuales verbales y de rendimiento significativamente más bajos que los controles a los 5 años (p = 0.001, 0.001 y 0.004, respectivamente). No se observaron diferencias en la evaluación cognitiva entre los niños con grados leve y moderado de EHI. La supervivencia a los 5 años fue 75%, 46% y 43% en la EHI leve, moderada y grave.

Potenciales evocados
Todos los RN con EHI deben tener estudiados los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral, visuales y somato-sensoriales antes de ser dados de alta aun cuando la imagen de resonancia magnética cerebral sea normal después de la terapia hipotérmica. En un estudio con potenciales evocados visuales y somato-sensoriales en RN con MRI normal post-hipotermia se encontró que entre los 18 y 24 meses de edad, el 28% de estos niños tenían deterioro psicomotor global y el 57% tenía alteraciones aisladas. Las anormalidades de los potenciales evocados visuales pronosticaron alteraciones de percepción auditivas y rendimiento. Las anormalidades de los potenciales evocados somato-sensoriales pronosticaron trastornos del desarrollo psicomotor

**Tratamiento**

Conducta neonatológica
Los siguientes pasos son importantes una vez que el RN ha sido diagnosticado con EHI y antes de la hipotermia: 1. Mantener un catéter umbilical o periférico venoso y arterial; 2. Mantener la reanimación con aire ambiental (21% de oxígeno) a no ser que la frecuencia cardiaca esté disminuida requiriendo compresión torácica, en cuyo caso se debe usar oxígeno al 100% hasta que se recupere la frecuencia cardiaca y no haya necesidad de compresión torácica; 3. Medir y corregir gases arteriales (pH, PO2, PCO2, exceso de bases); 4. Medir la frecuencia cardiaca (ECG); 4. Medir y mantener la temperatura central a 35° C evitando la hipertermia; 5. Evitar la hiperventilación; 6. Medir y corregir la glucosa sanguínea y los electrolitos; 7. Tener disponibles y preparadas adrenalina y naloxona para administrar por vía endovenosa; 8. Trasladarlo en una incubadora a la unidad neonatal de cuidados intensivos; 9. Consulta con neuropediatría; 10. Decidir si el RN va a ser o no tratado con hipotermia; 11. Notificar a los padres sobre la condición

**Hipotermia Corporal**

Mecanismos de acción
La hipotermia corporal y/o cefálica disminuye el metabolismo cerebral, las demandas de energía, la acumulación de aminoácidos citotóxicos y óxido nítrico, inhibe el factor de activación plaquetaria, suprime la actividad de los radicales libres, atenúa la falla de energía secundaria e inhibe la apoptosis neuronal. Por lo tanto, reduce el edema cerebral y la gravedad y la extensión de la lesión cerebral

Criterio de inclusión
Los RN con EHI moderada o grave deben cumplir los siguientes requisitos para recibir tratamiento con hipotermia: 1. Edad gestacional ≥ 35 semanas; 2. Edad posnatal ≤ 6 horas de vida y 3; Identificación de un evento centinela

Criterios de exclusión
El criterio de exclusión incluye RN con: 1. Encefalopatía neonatal que no cumplen los requisitos de EHI moderada o grave; 2. Peso al nacer < 1800 gramos; 3. Trastornos de la coagulación sanguínea que no se corrigen con la administración de plaquetas, plasma o crioprecipitado; 4. Estado general o condición clínica muy grave que cumple el criterio de muerte cerebral

Conducta neonatológica
El tratamiento con hipotermia se realiza en la unidad de cuidado intensivo del nivel más alto para mantener las funciones cardiopulmonares, cerebrales y sistémicas a un nivel normal 6.

**Evolución**

La incidencia y la gravedad de las secuelas neurológicas y el neurodesarrollo a largo plazo dependen de la gravedad de la EHI. Los porcentajes en las formas leves, moderadas y graves son 25%, 50% y 25%. Por lo tanto, todos los niños con EHI leve, moderada y grave deben ser monitoreados hasta la edad escolar en una clínica constituida por el pediatra, pediatra neurólogo, terapistas del lenguaje, ocupacional, físicos y conductuales y trabajador social cada tres meses. Los especialistas serán consultados según aparezcan problemas ortopédicos, neuroquirúrgicos, gastroenterológicos, pulmonológicos y del desarrollo intelectual

Formas leves
El 25% de estos casos tienen alteraciones psicomotoras leves y el 75% son normales

**Bibliografía**

1. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Neonatal Encephalopathy. Obstet Gynaecol 2014; 123: 896-901.

2. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. Early Hum Dev 2010; 86: 329-38.

 Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017; 102: F346-58.

. Grupo de Trabajo Hipotermia Terapéutica, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. Resumen ejecutivo. Arch Argent Pediatr 2017; 115: s38-s52

 Millar LJ, Shi L, Hoerder-Suabedissen A, Molnár Z. Neonatal hypoxia ischaemia: mechanisms, models, and therapeutic challenges. Front Cell Neurosci 2017; 11: 78.

 Nabetani M, Shintaku H, Hamazaki T. Future perspectives of cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatr Res 2018; 83: 356-63.