



Artículo de revisión

Hipoxia perinatal y su impacto en el neurodesarrollo

Perinatal hypoxia and its impact on neurodevelopment

José Luis Flores-Compadre^{1*}, Felipe Cruz¹, Gabriela Orozco¹ & Alicia Vélez¹

¹ Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

Resumen

Durante el periodo perinatal el cerebro puede quedar privado de oxígeno por dos mecanismos importantes: la hipoxemia y la isquemia. El primero consiste en una disminución de la concentración de oxígeno en sangre y el segundo en la cantidad de sangre que riega al cerebro. Clínicamente se le conoce como encefalopatía hipoxia-isquémica al síndrome caracterizado por la suspensión o grave disminución del intercambio gaseoso a nivel de la placenta o de los pulmones, que resulta en hipoxemia, hipercapnia e hipoxia tisular con acidosis metabólica. Los cambios metabólicos resultantes provocan a corto plazo daño necrótico y a largo plazo daño apoptótico. Las principales lesiones neurológicas que se presentan son la necrosis neuronal selectiva, la lesión cerebral parasagital y la leucomalacia periventricular, provocando secuelas como la parálisis cerebral, epilepsia, problemas en el habla y el lenguaje, auditivos y neuropsicológicos, siendo los procesos, atencionales, mnémicos, y visuoespaciales los más representativos en este rubro. En México se reporta una incidencia de 14.6 por cada 1,000 recién nacidos vivos, con una letalidad del 8.5% y un índice de secuelas de 3.6%. A pesar de la gran cantidad de estos estudios sobre secuelas de la hipoxia perinatal aún son pocos los programas a nivel institucional enfocados en el diagnóstico y tratamiento temprano.

Palabras clave: encefalopatía hipoxico-isquémica, neurohabilitación, neonatología, neurodesarrollo

Abstract

During the perinatal period the brain can be deprived of oxygen by two major mechanisms, hypoxemia and ischemia. The first consists in a decrease in blood oxygen concentration and the second in the amount of blood that irrigates the brain. Clinically, it is known as hypoxic-ischemic encephalopathy; a syndrome characterized by severe suspension or decreased gas exchange in the placenta or lungs, resulting in hypoxemia, hypercapnia and tissue hypoxia with metabolic acidosis. A metabolic short-term change causes necrotic damage and long-term change causes apoptotic damage. The main neurological injuries that occur are selective neuronal necrosis, parasagittal brain injury and periventricular leukomalacia, causing sequelae such as cerebral palsy, epilepsy, speech and language disorders, lost hearing and neuropsychological deficits, especially in attentional, mnemonic, and visuospatial processes. In our country, an incidence of 14.6 per 1,000 live births, with a mortality rate of 8.5% and 3.6% sequelae index% are reported. Despite the large number of studies about consequences of perinatal hypoxia are still few institutional level programs focused on early diagnosis and treatment.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy, neurorehabilitation, neonatology, neurodevelopment

Introducción

La hipoxia tal cual es una baja o privación de oxígeno en el cuerpo humano independientemente de la causa que lo provoque, anemia, asfisia, apnea, entre otras. (James & Cherian, 2010).

Durante el periodo perinatal el cerebro puede quedar privado de oxígeno por dos mecanismos patógenos importantes. La hipoxemia, que es una disminución de la concentración de oxígeno en sangre y la isquemia que es la baja en la cantidad de sangre que riega al cerebro y por consiguiente en ambos casos resulta un menor aporte de oxígeno a las células, lo que limita la producción de energía a niveles por debajo de los requerimientos celulares.

Clínicamente se le conoce como encefalopatía hipoxia-isquémica al síndrome caracterizado por la suspensión o grave disminución del intercambio gaseoso a nivel de la placenta o de los pulmones, que resulta en hipoxemia, hipercapnia e hipoxia tisular con acidosis metabólica.

El daño causado por la hipoxia dependerá en último término de la medida en que se altere el aporte de oxígeno a los tejidos, y de la presentación de un cuadro de encefalopatía hipoxico-isquémica, la cual depende de

la cantidad de oxígeno de la sangre arterial, que está determinada por la concentración de hemoglobina y la presión alveolar de Oxígeno (PaO₂) y una circulación adecuada (James & Cherian, 2010).

Diversos estudios (Gonzalez de Dios, Moya & Vioque, 2001; Penela-Velez, Gil-López, Martín-Puerto, Romero-Escós, Herrera-Martín, & Urbón-Artero, 2006; Azzopardi, 2010; Delfino, Weinberger, Delucchi, Campo, Bargeño, Filgueira, Giro, Grajales, Juncal, Kessler, Lanwagen, Mancuello, Marichal, Vargas, Yanes, Bengoa, Berta, & Scavone, 2010; Martínez-Biarge, Diez-Sebastian, Rutherford, & Cowan, 2010; James & Cherian, 2010) han comprobado las secuelas neurológicas de la hipoxia perinatal las cuales pueden ir de leves a severas.

De acuerdo con datos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) las tres principales causas de muerte de recién nacidos (RN) en el mundo son las infecciones, la prematuridad y la asfisia perinatal o complicaciones del parto que constituyen el 23% de la mortalidad neonatal global (Kurinezuk, White-Koning, & Badawi, 2010).

Más aún la hipoxia perinatal y sus manifestaciones neurológicas son la causa más importante de daño cerebral y secuelas neurológicas en niños (Azzopardi, 2010; Delfino et al., 2010; Martínez-Biarge et al., 2010; James & Cherian, 2010).

* Correspondencia: psi.jflorescompadre@gmail.com. Facultad de Psicología, Av. Universidad 3004, Col. Copilco-Universidad. C.P. 04510 México, D.F.

Recibido: 20-05-13. Revisión desde: 28-06-13. Aceptado: 28-07-13

Tabla 1. Factores obstétricos más frecuentemente asociados con la hipoxia perinatal

Factores preparto	Factores intraparto
Hipertensión	Distocia de presentación
Anemia o iso-inmunización	Actividad fetal disminuida
Hemorragia aguda	Frecuencia cardíaca fetal anormal
Infección materna	Meconio en líquido amniótico
Diabetes	Hipertonía uterina
Rotura prematura de membranas	Prolapso de cordón
Gestación post-término	Circulares irreductibles

Fuente: Volpe, 2008.

Tabla 2. Criterios diagnósticos

	No Grave	Grave
Apgar 1° minuto	4-6	3
Apgar 5° minuto	6-7	5
pH arteria umbilical	7,10-7,20	<7, 10
Alteraciones FCF	Bradycardia	
Líquido meconial	Si	
Reanimación	II, III	III, IV, V

Nota. Tipos de reanimación. II: oxigenoterapia con mascarilla; III: oxigenoterapia con presión positiva intermite; IV: intubación endotraqueal y V: masaje cardíaco y/o fármacos. Fuente: González de Dios et al., 2001.

Otros estudios han revelado que los recién nacidos con alteraciones severas provocadas por la hipoxia y que además mantienen un perfil evolutivo estático, mantienen lesiones severas pasados los 18 meses (Delfino et al., 2010).

Encefalopatía hipóxico-isquémica: Clasificación

La existencia de un episodio de asfisia puede dar lugar a la aparición de un cuadro de encefalopatía o conducta neurológica anómala en las primeras 6-24 horas de vida. A este cuadro se lo denomina encefalopatía hipóxico-isquémica y se divide según Sarnat (cit. en Volpe, 2010) en tres grados:

- Grado I (leve): existe irritabilidad, hipertonía leve y succión débil.
- Grado II (moderada): existe letargia e hipotonía. Pueden aparecer convulsiones focales y/o generalizadas.
- Grado III (grave): estado comatoso con hipotonía marcada y ausencia total del reflejo de succión. No existe una respiración espontánea adecuada y suelen existir convulsiones prolongadas (Penela-Velez et al., 2006).

Se ha demostrado que a pesar de que el episodio hipóxico no haya sido grave, persisten secuelas neurocognitivas que afectan el proceso de escolarización de los niños, siendo las regiones frontales y el hipocampo las más susceptibles a la falta de oxígeno al nacer (Fernández-Bouzas et al., 2004).

A su vez los niveles altos en el pH obtenido de la sangre del cordón umbilical se han correlacionado fuertemente con déficits neurocognitivos visuales y auditivos (Espy, Senn, Charak, Tyler, & Wiebe, 2007).

Etiología

Las principales causas de hipoxia perinatal son las siguientes: 5% ocurre antes del inicio del trabajo de parto, 85% durante el parto y 10% restante durante el período neonatal.

La asfisia intrauterina se expresa clínicamente al nacer como una depresión cardiorrespiratoria. Otras causas que pueden presentarse como una depresión cardiorrespiratoria, son: las malformaciones congénitas, la prematuridad, las enfermedades neuromusculares y las drogas depresoras del SNC administradas a la madre durante el parto (Volpe, 2008).

Las causas obstétricas que más frecuentemente se asocian a la asfisia perinatal se presentan en la tabla 1.

Se han descrito varios mecanismos a través de los cuales se produce el estado asfíctico: (a) interrupción de la circulación umbilical como compresión o accidentes del cordón, prolapso del cordón o circulares irreductibles, (b) alteraciones del intercambio gaseoso a nivel placentario como un desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa sangrante, insufi-

ciencia placentaria, (d) alteraciones del flujo placentario como en la hipertensión arterial, hipotensión materna y alteraciones de la contractilidad uterina, (e) deterioro de la oxigenación materna, (f) incapacidad del recién nacido para establecer una transición con éxito de la circulación fetal o la cardiopulmonar neonatal. La última causa puede ser secundaria a una obstrucción de la vía aérea, excesivo líquido en el pulmón, presencia de meconio o por un esfuerzo respiratorio débil.

Criterios diagnósticos

Los criterios más utilizados en México son los propuestos por González de Dios et al. (2001) y que se revisan en la tabla 2.

Epidemiología de la hipoxia perinatal

Se estima en diversos países que entre 2 y 4 de cada 1,000 recién nacidos de término sufren hipoxia antes o durante el parto. Aproximadamente entre el 15 y el 20% de ellos fallecen en el periodo neonatal (cifra que alcanza el 60% en prematuros). De los que sobreviven, el 25% presenta déficit neurológico. La incidencia de encefalopatías del recién nacido en diversos estudios epidemiológicos de la neurología neonatal reportan entre 1.9 y 3.8 en 1,000 nacidos vivos (Rees, Harding, & Walker, 2011; Romero, Méndez, Tello, & Torner, 2004).

Estos estudios evalúan la presencia de encefalopatía del recién nacido, no solo por interés intrínseco, sino como indicador cualitativo de la evolución del embarazo y del parto, que con frecuencia es referenciado como un índice pronóstico a largo plazo de la presencia de secuelas.

En México la existencia de datos epidemiológicos que permitan conocer la dimensión del problema son escasos. En el Instituto Mexicano del Seguro Social, González de Dios et al. (2001) reportaron la incidencia de la encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) de 14.6 por cada 1,000 recién nacidos vivos, con una letalidad del 8.5% y un índice de secuelas de 3.6%.

Las estadísticas de egresos hospitalarios del sector público del 2010, hacen referencia a datos de morbilidad y mortalidad de los principales representantes del sector salud. En el rubro clasificado como afección principal (morbilidad), las referidas a ciertas afecciones relacionadas con el período perinatal, presentaron en promedio una tasa de 207.8/100,000 habitantes en hombres y de 159/100,000 habitantes en mujeres, representando el 7.9% y 2.9% respectivamente del total de la morbilidad hospitalaria en México. La dificultad respiratoria del recién nacido y otros trastornos respiratorios originados en el periodo perinatal representaron el porcentaje más alto de la morbilidad, todos ellos cursaron quizá con algún grado de encefalopatía principalmente hipóxico-isquémica. Con relación a la causa básica de mortalidad según causa de defunción por grupos de edad en el sector público, ciertas afecciones relacionadas con el período perinatal representaron el 33% (12,743 casos de ambos sexos), el 100% de ellas ocurridas en menores de un año. Del total de 99,489 niños que presentaron la morbilidad, murieron el 12.8%, mientras que el resto (89,746 niños) sobrevivió y constituye el grupo de riesgo de presentar daño neurológico, y durante su desarrollo diversos tipos y severidades de secuelas neurológicas.

La OMS estima que cada año hay cuatro millones de niños recién nacidos que presentan asfisia de los cuales 800,000 desarrollarán secuelas neurológicas y un número similar fallecerán como consecuencia de estos eventos.

Fisiología de la hipoxia perinatal

La asfisia produce alteraciones principalmente en la fisiología respiratoria y circulatoria. Estas son semejantes en el feto y el recién nacido. Como consecuencia de ellas disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos y se altera el metabolismo y funcionamiento celular. El feto y recién nacido tienen una mejor capacidad adaptativa a situaciones de hipoxia, gracias a su menor utilización energética tisular y al mayor contenido de glicógeno del músculo cardíaco; esto les permite mantener la función cardíaca por períodos más prolongados que el adulto.

Efecto de la hipoxemia sobre el metabolismo de hidratos de carbono y energía

En ausencia de oxígeno, la glucólisis se convierte en la única fuente de producción de adenosin trifosfato (ATP) y dado que el lactato es el principal producto de la glucólisis anaerobia, solo se generan dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa; claramente menor en comparación de

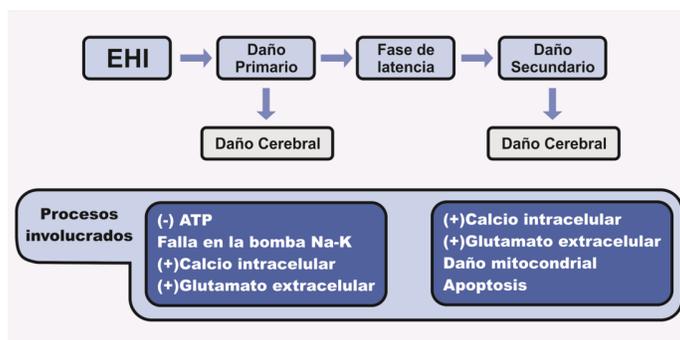


Figura 1. Diferencia entre el daño primario y el secundario

las 38 moléculas de ATP producidas en condiciones aerobias. (James & Cherian, 2010).

Por otra parte, los niveles de PCr decrecen hasta en un 50% entre la primera y la segunda semana posterior al evento hipóxico, relacionándose de manera directa con el periodo de mayor susceptibilidad a lesión neuronal de origen excitotóxico y con efectos epileptogénicos. Algunos estudios han demostrado una sensibilidad aún mayor en individuos mayormente maduros debido a la propensión de presentar la hipoxia con un estado hiperexcitable e hipermetabólico característico de estas etapas del desarrollo (Volpe, 2008; James & Cherian, 2010). Estos hallazgos podrían ayudar a explicar porque existe mayor probabilidad de lesión neuronal con la hipoxia en lactantes a término que en el de prematuros.

Un aspecto relevante, es la acumulación de lactato y del ion de hidrogeno, pues esta en un principio es una respuesta adaptativa beneficiosa a la privación de oxígeno, pues la acidosis tisular da lugar a la generación de ATP a partir de PCr, y a un incremento del flujo sanguíneo cerebral (debido al efecto local de la concentración alta de ion de hidrógeno perivascular sobre el músculo liso vascular). Sin embargo, con la progresión de la formación de lactato aparece acidosis grave de los tejidos y surgen tres efectos nocivos: (1) un deterioro de la autorregulación vascular y con ello la posibilidad de lesión en el cerebro de origen isquémico al disminuir la presión de riego cerebral, (2) la actividad de la fosofructocinasa queda inhibida por el pH bajo y así se elimina la fuente restante de ATP al cerebro, es decir, la glucólisis, y (3) la acidosis hística avanzada causa, de manera directa lesión celular y finalmente necrosis (Volpe, 2008; James & Cherian, 2010; Rees et al., 2011).

Efecto de la isquemia sobre el metabolismo de hidratos de carbono y energía

Los efectos sobre el metabolismo provocados por la isquemia muestran importantes similitudes con los observados en la hipoxemia.

Por otro lado, durante la isquemia, hay un cambio más drástico del pH intracelular. Prevalece la acidosis tisular más grave porque la circulación cerebral alterada da por resultado el decremento en la depuración del lactato acumulado y la menor amortiguación del CO₂ de los tejidos mediante el sistema de ésta, de bicarbonato.

Además, de acuerdo con algunos autores (Ferrari, Nesic, & Pérez-Polo, 2010; Volpe, 2008; James & Cherian, 2010) se ha reportado que la alteración del flujo sanguíneo no parece regularse con la reanudación del mismo, si no que en ocasiones no se recuperan o lo hacen de manera tardía. Los mecanismos postulados para dichos estados de bajo riego han sido la obstrucción intravascular por plaquetas, la constricción de arteriolas por aumento del potasio extracelular y la tumefacción de astrocitos perivasculares.

Fisiopatología

Muerte neuronal provocada por hipoxia

El daño cerebral seguido de un evento hipóxico-isquémico transitorio perinatal no es un acontecimiento único, sino que es un proceso evolutivo. Tras la lesión inicial, algunas neuronas pueden morir como resultado de la falta de ATP (daño neuronal primario). Muchas neuronas se recuperan, por lo menos parcialmente, (período de latencia) solo para morir varias horas

después (daño neuronal secundario o tardío). Se ha demostrado que el nivel de ATP en el cerebro comprometido después del nacimiento permanece normal durante un período latente de aproximadamente seis horas.

Sin embargo, estos niños desarrollan niveles muy bajos de ATP en el cerebro dentro de las 24 y las 48 horas posteriores al evento con graves efectos adversos (James & Cherian, 2010; Ferreiro, 2004; Ferrari et al., 2010).

Cabe resaltar, que este retraso en el inicio del daño neuronal que conduce a la fascinante posibilidad de que la muerte neuronal pueda prevenirse después de un evento hipóxico.

a) Daño neuronal primario: Inmediatamente después del evento hipóxico los niveles deprimidos de ATP y de PCr conducen a un fallo de la bomba sodio-potasio lo que conduce a un influxo de sodio en el interior de la célula acompañado de agua. Esta pérdida resultante del equilibrio iónico resulta en despolarización, hinchazón y la eventual muerte celular (James & Cherian, 2010; Ferreiro, 2004). Esto último relacionado directamente con la acumulación intracelular de calcio y la acumulación extracelular de glutamato.

b) Daño neuronal secundario: Tras la exitosa reanudación del flujo sanguíneo y/o el aporte de oxígeno y nutrientes se observa un reperfusión del cerebro. Sin embargo, el ATP cerebral se deteriora secundariamente comenzando en las primeras horas de vida y continuando por varios días. La base bioquímica de esta falla secundaria aun no esta del todo establecida, sin embargo los factores clave son:

- Elevado calcio intracelular
- La concentración citosólica elevada de calcio se produce debido a un fallo en la bomba sodio-calcio, a la apertura de canales dependientes de voltaje y a la activación de los canales medados por receptor de glutamato. El elevado nivel de calcio conduce a la activación de fosfolipasas, proteasas y nucleasas, que conducen a la alteración del citoesqueleto, la membrana celular y daño nuclear. El calcio también dispara la actividad de varias enzimas entre ellas la xantina oxidasa y la óxido nítrico sintetasa que provocan la liberación de radicales libres.
- Elevado glutamato extracelular
- La elevación del glutamato extracelular lleva a la activación de los receptores NMDA y AMPA los cuales provocan un influxo de sodio y calcio dentro de la célula, mismos que finalmente conducen a una inflamación y a la posterior destrucción de la célula (James & Cherian, 2010; Ferreiro, 2004).
- Elevación de los radicales libres

En condiciones normales, los radicales libres son rápidamente destruidos por antioxidantes endógenos. Durante la hipoxemia la producción de radicales libres se ve exacerbada por el sistema de transporte de electrones. Finalmente, el resultado fisiológico de esta serie de mecanismos puede conducir a necrosis o apoptosis celular tal y como se ilustra en la figura 1.

Neuropatología

Necrosis neuronal selectiva

Es la variedad más frecuente de lesión observada en la encefalopatía relacionada con hipoxia-isquemia neonatal, y se refiere a necrosis de neuronas en una distribución característica, aunque a menudo difundida. La topografía de la lesión neuronal depende en una parte considerable de la gravedad y

de las características temporales del daño, y de la edad gestacional del lactante. Pueden distinguirse cuatro modelos básicos:

- Difuso
- Corteza cerebral, núcleos basales y tálamo
- Núcleos basales, tálamo y tallo cerebral
- Pontosubicular

La lesión neuronal difusa sucede con trastornos muy graves, relativamente prolongados, en lactantes tanto a término como prematuros; ocurre un predominio en neuronas de la corteza cerebral y de núcleos profundos en lactantes principalmente a término con lesiones moderadas a graves, relativamente prolongadas. La afección de los núcleos profundos incluye los ganglios basales (en especial el putamen) y el tálamo. Se observa predominio en las neuronas de núcleos profundos y del tallo encefálico en lactantes principalmente a término con fenómenos adversos graves, más o menos repentinos. La lesión neuronal pontosubicular afecta a prematuros más que a lactantes a término.

Lesión cerebral parasagital

Se refiere a una lesión de la corteza cerebral y de la sustancia blanca subcortical con una distribución característica, esto es, caras parasagital, superomedial de las convexidades cerebrales. La lesión es bilateral y, aunque regularmente es simétrica, puede ser más notoria en un hemisferio que en el otro. La cara posterior de los hemisferios cerebrales, en especial las regiones parietooccipitales, quedan afectadas de manera más impresionante que la cara anterior (Volpe, 2008).

Esta se caracteriza por necrosis de la corteza y de la sustancia blanca inmediatamente subyacente; los elementos neuronales están más gravemente afectados. La lesión cerebral parasagital es característica del lactante a término con asfisia perinatal.

Se ha comprobado lesión cerebral parasagital en sobrevivientes de mayor edad con parálisis cerebral.

Leucomalacia periventricular

Se refiere a necrosis de la sustancia blanca en una distribución dorsal y lateral a los ángulos externos de los ventrículos laterales, y lesión menos grave de la periférica a estas necrosis focales. La descripción anatomopatológica más lúcida y completa de la leucomalacia periventricular es la efectuada por Banker y Larroche (1962) (cit. en Volpe, 2008), quienes describieron la topografía característica de la lesión y su evolución celular, y sugirieron una relación con zonas limítrofes vasculares.

La lesión se observa en particular en prematuros; en lactantes con supervivencia posnatal de más de algunos días; en lactantes que también tienen hemorragia intraventricular; en lactantes con datos de alteración cardiorrespiratoria, y en niños con datos de infección materna-placentaria-fetal prenatal.

Aunque la lesión predomina en prematuros, la leucomalacia periventricular no es rara en lactantes a término con lesión por hipoxia-isquemia.

Los datos anatomopatológicos de la leucomalacia periventricular son distintivos y constan de necrosis periventricular focal y de lesión más difusa de la sustancia blanca cerebral.

Las lesiones necróticas focales ocurren en la profundidad de la sustancia blanca cerebral, principalmente en la distribución de las zonas terminales de las arterias penetrantes largas. Los dos sitios más frecuentes para las necrosis focales propias de la leucomalacia periventricular son al nivel de la sustancia blanca cerebral cerca del trigono de los ventrículos laterales y alrededor del agujero de Monroe.

La neuropatología celular del componente focal de la leucomalacia periventricular se caracteriza durante las primeras 6 a 12 horas después de una lesión debida a hipoxia-isquemia aguda por necrosis por coagulación en los sitios de la lesión periventricular focal (Rennie, Hagmann, & Robertson, 2007).

El resultado final de la leucomalacia periventricular depende del tamaño de la lesión inicial y del tiempo transcurrido después del daño agudo. Con lesiones periventriculares focales, como se señaló, suele quedar de manifiesto a simple vista cierto grado de disolución de tejido después de una a tres semanas. Después, las secuelas crónicas son mielina deficiente y dilatación ventricular focal, por lo regular en la zona del trigono de los ventrículos laterales.

Secuelas a mediano y largo plazo

A pesar del elevado riesgo de presentar algún tipo de discapacidad posterior a sufrir un evento de encefalopatía hipóxico isquémica pocos son los estudios que den cuenta de las secuelas a largo plazo.

Cabe mencionar que las secuelas reportadas muestran un amplio espectro con respecto a su severidad, desde las altamente incapacitantes, como la parálisis cerebral, hasta ligeras dificultades en el aprendizaje que parecen remitir en la vida adulta.

A continuación se presenta una síntesis de los principales estudios al respecto y los hallazgos reportados.

Parálisis cerebral

Es la consecuencia más común cuando se presenta daños tálamo-basales resultantes de la EHI y afecta alrededor del 70%-75% de los pacientes que sobreviven.

El sistema de clasificación la función motora gruesa permite acotar cinco niveles de acuerdo a la cantidad y severidad de las secuelas motoras. Así por ejemplo, los niños en un nivel I a los dos años pueden caminar de manera independiente pero presentan algunas limitaciones para correr o saltar; los de nivel II y III se sientan solos y necesitan apoyo de aparatos para poder caminar. Por otra parte, los niños de nivel IV y V no pueden caminar y mientras los de nivel IV se pueden sentar en una silla pero con ayuda de aparatos especiales para el control troncal los del nivel V no pueden mantener posturas anti gravedad ni con la ayuda de ellos.

El mejor predictor de la presencia y severidad de estos síntomas motores son las lesiones tálamo-basales (BGT) especialmente en el brazo posterior de la capsula interna (PLIC). Por ejemplo, una lesión ligera de dichas estructuras esta asociada solamente en un 10-15% de los casos de parálisis cerebral (Martínez-Biarge et al., 2010).

Problemas en la alimentación

Otra secuela común de casos de EHI con daño significativo en BGT son los signos de disfunción oromotriz debido a una lesión ubicada en el tracto corticobulbar, que incluyen además, babeo, dificultades para masticar y tragar, tos severa y reflejo gastroesofágico.

La severidad de la secuela puede provocar desde la necesidad de tener que comer todo molido hasta ser incapaz de comer por si solo y necesitar de una sonda de alimentación nasogástrica a largo plazo (Martínez-Biarge et al., 2010).

Epilepsia

Cerca el 40% de los pacientes que sobreviven a una EHI desarrollarán epilepsia durante la infancia y la mitad de ellos necesitarán medicación para controlar los ataques (Martínez-Biarge et al., 2010; Rennie et al., 2007).

Secuelas sensorceptuales

Los desordenes asociados a EHI son: errores refractivos, estrabismo, neuropatía óptica y en casos severos ceguera cortical.

La incidencia de pérdida de audición después de un EHI es mayor que en la población general. Sin embargo, la mayoría de las veces el déficit suele ser transitorio. (Martínez-Biarge et al., 2010; Rennie et al., 2007).

Secuelas neuropsicológicas

Algunos estudios se han dado a la tarea de realizar comparaciones en variables cognitivas como la atención, la memoria o la inteligencia.

El 50% de los sobrevivientes de EHI y daño en BGT desarrollan disartria y no son capaces de hablar. Comúnmente estos desordenes suelen estar asociados con los impedimentos motrices, sin embargo, pueden estar presentes en pacientes con EHI a pesar de no padecer parálisis cerebral (Martínez-Biarge et al., 2010; Rennie et al., 2007).

Específicamente con respecto a la memoria se han observado dificultades tanto en la modalidad visual como verbal. Se ha observado que estas secuelas pueden persistir hasta la edad adulta y que se ven relacionadas con la atrofia hipocámpica bilateral común en estos pacientes (Mañeru & Junqué, 2002).

Por otra parte, Marlow, Rose, Rands y Draper (2005) realizaron un estudio con 65 niños de la edad de siete años que habían presentado hipoxia perinatal. Separaron la muestra en dos grupos de encefalopatía

moderada y severa (según la escala de Sarnat) encontrando diferencias significativas en ambos grupos con respecto a su control en variables como: cálculo matemático, lectoescritura, lenguaje receptivo e impresivo.

También observaron relación directa entre el cuadro y presentar problemas de conducta, hiperactividad e inatención. En específico, Marlow et al. (2005) reportan que en casos más severos existen dificultades considerables sobre todo en memoria episódica y en memoria semántica (aunque en esta última de menor impacto).

Así también, Van Handel, Swaab, Vries y Jongmans (2007) realizaron un metanálisis sobre los estudios que pretendían evaluar esto, encontrando datos relevantes con respecto a secuelas en: la inteligencia, la memoria, el desarrollo, la lectura, la escritura y el cálculo matemático.

Finalmente, Ramírez & Novoa (2008) realizaron un estudio neuropsicológico en niños de 6 años con antecedentes de hipoxia perinatal encontrando déficits significativos en los siguientes rubros: motricidad manual (75%), regulación verbal del acto motor (66.6%), memoria verbal (75%), memoria no verbal (58.3%) y orientación derecha-izquierda (11%). Ellos se guían por una hipótesis de daño en el hipocampo y en los lóbulos frontales por ser estructuras altamente susceptibles a la falta de oxígeno.

Como se puede apreciar en estos distintos estudios, si bien es cierto, que la mayoría de las dificultades que se observan en estos pacientes son en el funcionamiento ejecutivo, en específico para la regulación y la inhibición; en la atención sostenida y en la memoria declarativa, es decir regiones frontales y temporales. Se han observado también compromisos en otras funciones y regiones distintas que sugieren lo difuso del daño en este tipo de cuadros y el impacto del mismo en todas las esferas de la vida del paciente.

Pronóstico y tratamiento

Diversos autores, han señalado la asociación entre la presencia de factores de riesgo y la presencia de secuelas (parálisis cerebral y retraso mental) a largo plazo, determinando los diferentes estadios que van del daño a la secuela como parte de un mismo proceso, el riesgo de presentación del daño o la secuela aumenta si los factores que se presentan son múltiples en un momento dado. Existen diversos indicadores para reconocer tanto los factores de riesgo, como la presencia del daño, su severidad y/o el diagnóstico de las secuelas, estos indicadores han sido determinados y utilizados en la práctica clínica, como ejemplo, para el caso de la encefalopatía hipóxico-ischémica: la presencia de acidemia mixta o metabólica, Apgar de 0 a 5 en los primeros cinco minutos, presencia de convulsiones, coma o hipotonía y alteraciones en diversos sistemas (gástrico, pulmonar, renal, hemático, etc.); sin embargo, al no considerarse como un proceso secuencial, se obtienen datos aislados que no siempre reflejan la complejidad del proceso, limitando la identificación de los factores causales y/o el diagnóstico oportuno (González de Dios et al., 2001).

Otro factor pronóstico que ha mostrado resultados tanto para el diagnóstico como para la el tratamiento es la valoración neurokinesiológica de Vaclav Vojta.

Desde este paradigma, se valora en primer lugar la motricidad espontánea del niño en decúbito-supino y decúbito-prono.

Posteriormente se realiza la comprobación de siete reacciones posturales que permiten cuantificar el nivel de enderezamiento y por tanto, determinar la calidad del patrón global del movimiento del niño dando cuentas de su coordinación central.

Aparte, como tercer componente fundamental del diagnóstico, se tiene en cuenta la dinámica de los reflejos primitivos.

Todos estos indicadores permiten valorar la diferencia entre la alteración de la coordinación central (altamente susceptible de mejoría mediante tratamiento), de la amenaza de una parálisis cerebral y de la parálisis cerebral manifiesta.

Por otro lado, con respecto al tratamiento temprano la perspectiva de Katona ha mostrado resultados significativos. De esta manera el tratamiento temprano podría prevenir las secuelas, estableciendo bases fisiológicas para funciones normales o lograr un nivel funcional adecuado para la rehabilitación posterior (Katona, 1982).

La base en el funcionamiento de este tipo de modelos se encuentra en las estructuras involucradas en la génesis de los movimientos y su coordinación, tal es el caso de la actividad de las vías vestibulo-espinal y reticulo-espinal, el cerebelo, el arquicerebelo, el globo pálido en los ganglios basales y el diencefalo.

El entrenamiento cotidiano de los modelos sensoriomotores reorganiza conglomerados musculares con funcionamiento alterado, mejora la función anormal del músculo y activa la ritmicidad y la dinámica de determinado músculo (Katona, 1982). Esto es posible debido a los procesos de

reaferenciación; donde un centro nervioso afectado, que lleve a una postura o movimiento provocado anómalo, puede buscar una vía nueva o función correctora que le permita estabilizarse. Por otro lado, el tiempo del entrenamiento sensoriomotor debe estar en relación a la edad del infante, a la sintomatología del daño cerebral y a las condiciones de la familia. Esto implica la elaboración de programas de rehabilitación más específicos y que consideren no sólo los aspectos neurológicos sino también el contexto psicosocial del niño.

Discusión

A pesar de la gran cantidad de estos estudios sobre secuelas de la hipoxia perinatal poco se hablado de la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano de las secuelas. Por lo regular los padres de los pacientes suelen acudir con el neuropsicólogo hasta que el paciente ha desarrollado una sintomatología secundaria al evento evidente en la vida infantil posterior, sobre todo en la etapa escolar.

Creemos que la mayoría de los programas de intervención temprana no están basados en teorías y modelos del desarrollo desde la neuropsicología y están desprovistos de una noción ontogenética de las funciones y procesos superiores lo cual provoca que se observen resultados positivos a corto plazo en las primeras etapas del desarrollo sobre todo en la esfera motriz. Sin embargo, posteriormente en la etapa escolar los pacientes suelen volver a mostrar déficits en proceso cognitivos.

Los cambios bioquímicos inmediatos resultan en despolarización, edema y la eventual muerte celular (necrosis). Sin embargo, dos o tres semanas después de este daño primario deviene una segunda etapa en la que los estudios han demostrado, se observa una muerte celular programada (apoptosis) que puede provocar daños similares e incluso mayores a los ocasionados por el evento hipóxico inicial.

A diferencia de la lesión necrótica, esta segunda etapa apoptótica puede verse disminuida cuando se tiene un diagnóstico oportuno del cuadro hipóxico-ischémico y se pone en marcha un programa de neurohabilitación temprana.

Las principales lesiones neurológicas resultantes de este insulto cerebral son, la necrosis neuronal selectiva, la lesión cerebral parasagital y la leucomalacia periventricular. Provocando secuelas como la parálisis cerebral, epilepsia, problemas en el habla y el lenguaje, auditivos y en funciones como la atención, la memoria y las funciones ejecutivas.

A pesar de la gran cantidad de estudios sobre secuelas de la hipoxia perinatal aún son pocos los programas a nivel institucional enfocados en el diagnóstico y tratamiento temprano de las mismas. Estudios como los de James y Cherian (2011) y Ferrari et al. (2010) que han demostrado la existencia de daño neuronal secundario que va de días a semanas después del evento hipóxico resaltan la importancia de una evaluación e intervención temprana para prevenir las secuelas de este insulto cerebral. Más aún demuestran una ventana de oportunidad entre la segunda semana y el tercer mes de vida para que la neurohabilitación disminuya el impacto de la apoptosis y con ello se genere un mejor pronóstico para el neurodesarrollo de los neonatos.

Referencias

- Azzopardi, D. (2010). Clinical management of the baby with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Early Human Development*, 86, 345-350. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.008
- Delfino, A., Weinberger, M., Delucchi, G., Campo, S., Bargeño, M., Filgueira, L., Giro, N., Grajales, M., Juncal, A., Kessler, P., Lanwagen, M., Mancuello, K., Marichal, V., Vargas, L., Yanes, M., Bengoa, S., Berta, S., & Scavone, C. (2010). Seguimiento de recién nacidos con asfixia perinatal. *Archivos de Pediatría de Uruguay*, 81(2), 73-77.
- Espy, K., Senn, T., Charak, D., Tyler, J., & Wiebe, S. (2007). Perinatal pH and neuropsychological outcomes at age 3 years children born preterm: An exploratory study. *Developmental Neuropsychology*, 32(2), 669-682.
- Fernández-Bouzas, A., Ortega-Avila, R., Harmony, T., & Santiago E. (2004). Complicaciones de la asfixia perinatal en el recién nacido. *Salud Mental*, 27(1), 28-37.
- Ferrari, D., Nesic, O., & Pérez-Polo, R. (2010). Oxygen Resuscitation does not ameliorate neonatal hypoxia/ischemia-induced cerebral edema. *Journal of Neuroscience Research*, 88, 2056-2065.
- Ferreiro, D. (2004) Neonatal Brain Injury. *The New England journal of medicine*, 351, 1985-1995.

- Gonzalez de Dios, J., Moya, M., & Vioque, J. (2001). Factores de riesgo predictivos de secuelas neurológicas en recién nacidos a término con asfixia perinatal. *Revista de Neurología*, 32(3), 210-216.
- James, A., & Cherian, S. (2010). Pathophysiology of perinatal hypoxia-ischaemia. *Paediatrics and Child Health*, 20(8), 351-355.
- Katona, F. (1982). *Manual de prevención diagnóstico y rehabilitación precoz de los daños cerebrales*. Madrid: Ediciones IAMER.
- Kurinczuk, J., White-Koning, M., & Badawi, N. (2010). Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Human Development*, 86, 329-338. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010
- Mañeru, C., & Junqué, C. (2002). Deficit cognitivos en la asfixia perinatal. *Revista de Neurología*, 34(12), 1171-1177.
- Marlow, N., Rose, C., Rands, C., & Draper, E. (2005). Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. *Archives Dis Child Fetal Neonatal*, 90, F380-F387. doi: 10.1136/adc.2004.067520
- Martínez-Biarge, M., Díez-Sebastián, J., Rutherford, M., & Cowan, F. (2010). Outcomes after central grey matter injury in term perinatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Early Human Development*, 86, 675-682. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.08.013
- Penela-Velez, M., Gil-López, S., Martín-Puerto, M., Romero-Escós, M., Herrera-Martín, M., & Urbón-Artero, A. (2006). Estudio descriptivo de la asfixia perinatal y sus secuelas. *Revista de Neurología*, 43(1), 3-6.
- Ramírez, Y., & Novoa, M. (2008). Estudio neuropsicológico en niños de 6 años con antecedentes de hipoxia perinatal. *Archivos de Neurociencia*, 13(3), 162-169.
- Rees, S., Harding, R., & Walker, D. (2011). The biological basis of injury and neuroprotection in the fetal and neonatal brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29, 551-563. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2011.04.004
- Rennie, J., Hagmann, C., & Robertson, N. (2007). Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 12, 398-407. doi: 10.1016/j.siny.2007.07.006
- Romero, G., Méndez, I., Tello, A., & Torner, C. (2004). Daño neurológico secundario a hipoxia isquemia perinatal. *Archivos de neurociencias*, 9(3), 187-192.
- Van Handel, M., Swaab, H., Vries, L., & Jongmans M. (2007). Long-term cognitive and behavioral consequences of hypoxia of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *European Journal of Pediatrics*, 166, 645-654. doi:10.1007/s00431-007-0437-8
- Volpe, J. (2008). Hypoxia-ischemic encephalopathy: Clinical aspects. En J. Volpe (Ed.), *Neurology of the newborn* (pp. 331-394). Philadelphia: W.B. Saunders Company.