

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICA-ISQUÉMICA NEONATAL

OSCAR PAPAIZIAN

Departamento de Neurología, Nicklaus Children's Hospital, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina Herbert Wertheim, Universidad Internacional de la Florida, Miami, Florida

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 ($\text{pH} \leq 7$ 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

Abstract *Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy.* Hypoxic-ischemic encephalopathy is a clearly recognizable clinical syndrome of in term newborns due to fetal asphyxia at birth. The incidence is 1.5 (95% CI 1.3 to 1.7) but it ranges from 1-8 and 25 out of every 1000 born in developed and developing countries, respectively. The most frequent causes are detachment of the placenta, prolapse of the umbilical cord and uterine rupture. The diagnostic criteria include partial or total incapacity for the newborn to cry and breath at birth even when stimulated, requiring assisted ventilation in the delivery room, Apgar < 5 in 5 and 10 minutes, acidemia ($\text{pH} \leq 7$ and / or bases deficit ≥ 12 mmol/l), alterations of the conscience and the reflexes of Moro, grasping and suction, muscular stretching and muscle tone. The clinical forms are mild, moderate and severe. In the mild forms, the recovery is total in three days without, or with minimal, neurodevelopmental alterations. The moderate and severe forms cause permanent neurological deficits and neurodevelopmental alterations (48%) or death (27%). The regular or amplitude integrated EEG and the magnetic and spectroscopic magnetic resonance imaging performed between 24 and 96 hours and 7 and 21 days after birth, respectively, have a high diagnostic and prognostic value. Induced hypothermia (33.5°C for 72 hours) is recommended before 6 hours old. The result is a decrease in mortality (from 35% to 27%) and morbidity (from 48% to 27%).

Key words: neonatal encephalopathy, asphyxia neonatorum, induced hypothermia

La encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI) neonatal aguda es un síndrome neurológico que ocurre en recién nacidos (RN) con edad gestacional ≥ 35 semanas debido a asfixia fetal¹. La incidencia es 1.5 (95% CI 1.3 a 1.7), pero oscila entre el 1-8 y 25 por cada 1000 RN vivos en los países desarrollados y en desarrollo². Sus manifestaciones incluyen alteraciones del nivel de conciencia con o sin convulsiones, dificultad para iniciar y mantener la respiración, el tono muscular y los reflejos primitivos y de estiramiento muscular, Apgar ≤ 5 a los 5 y 10 minutos, acidemia en la arteria umbilical fetal o neonatal (pH

≤ 7 o déficit de bases ≥ 12 mol/l, o ambos) y presencia de anomalías sistémicas principalmente renales, hepáticas, hematológicas y cardíacas, ya sea en forma aislada o combinada¹.

La presencia de algunos de los siguientes eventos centinela nos ayudan a confirmar el diagnóstico de asfixia fetal: desprendimiento prematuro de la placenta, ruptura uterina, prolapso de cordón umbilical, embolismo de líquido amniótico y exanguinotransfusión fetal por vasa previa o hemorragia materno-fetal grave¹. Los cambios en la frecuencia cardíaca fetal tales como persistencia por 60 o más minutos de un patrón categoría II y aquellos que convierten de categoría I a III son indicadores de asfixia fetal¹.

La asfixia fetal disminuye el flujo sanguíneo cerebral y sistémico con disminución del abastecimiento de oxígeno y glucosa, inversión del metabolismo de aeróbico

a anaeróbico, disminución de la producción de energía y apoptosis con o sin daño neuronal permanente³.

Se han descrito tres formas de presentación clínica⁴. La forma leve se caracteriza por recuperación total en tres días y sin, o con mínimas, secuelas del neurodesarrollo sin hipotermia corporal. Las formas moderada y grave conducen a déficits neurológicos permanentes y alteraciones del neurodesarrollo (48%) o a la muerte (27%) después del tratamiento con hipotermia corporal^{1, 3, 5, 6}. El electroencefalograma (EEG) regular o de amplitud integrada y la resonancia magnética por difusión y espectroscópica tienen un gran valor diagnóstico y pronóstico cuando se realizan entre las 24 y 96 horas y los 7 y 21 días de nacido respectivamente^{1, 3, 5, 6}. Se recomienda tratamiento con hipotermia corporal a 33.5° C por 72 horas y recalentamiento lento en 24 horas antes de las 6 horas de vida en los recién nacidos con EHI moderada y grave^{1, 3, 5, 6}. El resultado es una disminución de la mortalidad (35% a 27%) y morbilidad (48% a 27%) y sobreviven sin anomalías o con mínimos trastornos del neurodesarrollo (17% a 46%)^{1, 3, 5, 6}. El empleo terapéutico y protector de la neurosecretina, las placas subpiales y células madres es muy alentador^{7, 8}.

El 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 étnicos².

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 pacientes⁹. Los hallazgos durante el parto más frecuentes son ruptura prolongada de la membrana, anomalías en el registro cardiotocográfico, meconio, eventos centinelas, distocia de los hombros, cordón umbilical alrededor del cuello y empleo infructuoso del extractor al vacío^{6, 8}. 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^{1, 3-6}. Los hallazgos cardiotocográficos más importantes durante el parto incluyen anomalías del ritmo cardíaco fetal categorías I o II y conversión de categoría I a III¹.

Fisiopatología

La cadena de eventos que conducen a la EHI comienzan con disminución de la perfusión placentaria y asfisia fetal más comúnmente durante el parto que, si no se corrigen a tiempo, provocan disminución subsecuente del gasto cardíaco 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 asfisia 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 excitotoxicidad. 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 apoptótica^{3, 5-7}.

En la primera fase existe una recuperación 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^{3, 5-7}.

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*¹. El mismo requiere la presencia de los siguientes indicadores: 1. Incapacidad parcial o total para que el RN lllore, 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 ($\text{pH} \leq 7$ 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 convulsiones¹. 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^{1,3,5,6}.

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 autónoma⁴. El criterio propuesto por Sarnat y Sarnat ha sido modificado para definir qué pacientes son o no candidatos para hipotermia corporal^{3,5,6}. En la actualidad se emplean los marcadores clínicos en combinación con el examen neurológico, la resonancia magnética cerebral y espectroscópica y el EEG^{1,3,5,6}. Desafortunadamente, los RN inestables no toleran el traslado para realizar una resonancia magnética cerebral ni el tiempo que lleva el realizarla^{5,6}. 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^{5,6}.

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 anomalías de la ubiquitina carboxi terminal esterasa L1 (UCH-L1) y la proteína glial fibrilar ácida (GFAP) ayudan a predecir el futuro de los pacientes con EHI⁹.

Diagnóstico diferencial

Entre las causas de encefalopatía neonatal aguda que hay que diferenciar de la EHI se encuentran condiciones adquiridas (infecciones congénitas, meningitis, encefalitis, hemorragias y accidentes vasculares encefálicos isquémicos o hemorrágicos), síndromes genéticos, trastornos neurometabólicos y condiciones que conducen a la EIH (trastornos cardíacos y neuromusculares), síndromes epilépticos (incluyendo los que responden a las vitaminas) y trauma no accidental^{1,5,6}.

Exámenes complementarios

Sangre

Se deben realizar en primer lugar gases arteriales del cordón umbilical para confirmar la asfixia e hipoxia fetal y neonatal con $\text{pH} \leq 7$ y déficit de bases ≥ 12 moles/l y $\text{pO}_2 (\geq 60)$. Se debe realizar hemograma completo para descartar posible infección, hemorragia y trombocitopenia, Coombs directo para descartar hemólisis, enzimas hepáticas y urea y electrolitos que confirman la hipoxia hepática y renal, disminución de la glucosa y elevación del ácido láctico que confirman la asfixia fetal^{3,5,6}.

Los valores elevados de S100B, Tau, UCH-L1, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- α e IFN- γ tomados en la primera semana de vida se asociaron con aumento de la gravedad de la lesión cerebral por resonancia magnética al año de edad pero solamente el aumento de Tau basal y el factor neurotrópico cerebral se asociaron con alteraciones neurológicas más graves al año de edad⁹.

Resonancia magnética cerebral

La resonancia magnética cerebral (RMC) regular, con difusión sobrecargada y espectroscópica son los métodos imagenológicos preferidos para el diagnóstico y pronóstico de los RN con EHI^{1,3-6,10,11} a pesar de que el 26% de los RN con EHI tratados con hipotermia corporal con RMC normal tienen trastornos del neurodesarrollo¹¹.

Las lesiones cerebrales se agrupan en cuatro categorías con su puntuación: RMC normal = 0, RMC anormal = 1A: lesiones cerebrales mínimas aisladas sin afectación del tálamo y los ganglios de la base, ramas posterior y anterior de la cápsula interna e infarto limítrofe de las arterias cerebrales; 1B: lesiones cerebrales más extensas sin afectación del tálamo, ganglios de la base, ramas anterior y posterior de la capsula interna e infarto limítrofe de las arterias cerebrales; 2A: lesiones cerebrales solamente del tálamo y los ganglios de la base, ramas anterior y posterior de la 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^{10,11}. 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 interna¹¹. 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 RMC¹⁰.

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 anomalías 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 vida¹¹. De cualquier forma, hasta el 26% de los recién nacidos con EHI tratados con hipotermia y con RMC normal presentan trastornos en el neurodesarrollo¹¹.

Ultrasonido cerebral

El ultrasonido cerebral se considera de menor valor diagnóstico y pronóstico¹. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado lo contrario^{12, 13}. 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^{12, 13}.

Electroencefalografía

El EEG de amplitud integrada entre 18 y 24 horas de nacido con amplitud dIBI $\geq 15 \mu\text{V}$ 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 $< 15 \mu\text{V}$ y duración > 10 s 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 sombrío¹⁵. 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 grave¹⁶.

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 anomalías de los potenciales evocados visuales pronosticaron alteraciones de percepción auditivas y rendimiento¹⁷. Las anomalías de los potenciales evocados somato-sensoriales pronosticaron trastornos del desarrollo psicomotor¹⁸.

Placenta

El análisis anatomopatológico de la placenta tiene también valor pronóstico^{3, 5-7}. La disminución de la maduración de las vellosidades terminales se asocia a lesiones de la sustancia blanca y de los ganglios de la base¹⁹. La inserción velamentosa o marginal del cordón umbilical y abrupción histológica se asocia con el riesgo de EHI grave. La inserción del cordón umbilical marginal ocurre en el 39% de los RN con EHI y el 7% de los controles^{3, 5-7}.

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 cardíaca esté disminuida requiriendo compresión torácica, en cuyo caso se debe usar oxígeno al 100% hasta que se recupere la frecuencia cardíaca y no haya necesidad de compresión torácica;
3. Medir y corregir gases arteriales (pH, PO_2 , PCO_2 , exceso de bases);
4. Medir la frecuencia cardíaca (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^{3, 5-7}.

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^{3, 5-7}.

Criterio de inclusión

Los RN con EHI moderada o grave deben cumplir los siguientes requisitos para recibir tratamiento con hipotermia: 1. Edad gestacional \geq 35 semanas; 2. Edad posnatal \leq 6 horas de vida y 3; Identificación de un evento centinela^{3, 5-7}.

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^{3, 5-7}.

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 normal⁶.

Evaluación neurológica

La evaluación neurológica debe ser realizada inicialmente por los neonatólogos para determinar el grado de la EHI y decidir el inicio de la hipotermia. Con posterioridad, el paciente deberá ser evaluado por un neuropediatra tenga o no convulsiones. El EEG de amplitud integrada o convencional se recomienda antes y durante la hipotermia. Las crisis convulsivas sintomáticas ocurren en el 34 % de los RN con EHI moderada y grave pero solamente 27% son clínicamente diagnosticadas y más del 70% no están asociadas con anomalías electroencefalográficas y

no son tratadas con anticonvulsivos^{3, 5-7}. Solamente 27% de las crisis son controladas con anticonvulsivos. Las crisis son más frecuentes en el primer día de nacido y cuando se detectan antes de las 6 horas de edad son más frecuentemente de origen prenatal más bien que debido a la EHI. Las convulsiones aumentan las demandas del metabolismo cerebral, desencadenan liberación de neurotransmisores excitatorios, causan inestabilidad cardiorrespiratoria y exacerbaban las lesiones neuronales. La presencia de convulsiones se asocia con lesiones cerebrales más graves en la RMC (OR 5.00, 95% IC 1.47 a 1705, $p = 0.01$) y con mayor incidencia y gravedad de anomalías del neurodesarrollo a los 18 meses de edad^{3, 5-7}. La hipotermia reduce la frecuencia de las convulsiones en los RN con EHI leves y moderadas, pero no en las graves. Durante el recalentamiento puede haber un aumento en la frecuencia de las convulsiones^{3, 5-7}.

El *status epilepticus* y las convulsiones frecuentes deben ser tratadas. Sin embargo, no existe acuerdo en cuanto a tratar o no a los RN con convulsiones menos frecuentes o asintomáticas. En un estudio en el cual se trataron los pacientes con convulsiones asintomáticas (solo manifiestas en el EEG) y convulsiones clínicas se encontró una disminución del número de crisis y alteraciones menos graves en la RMC de ambos grupos. Sin embargo, no hubo diferencia en los trastornos del neurodesarrollo entre ambos grupos a la edad de 18 meses^{3, 5-7}. El anticonvulsivo más usado es el fenobarbital, a pesar de que controla las crisis solamente en el 50% de los RN con EHI^{3, 5-7}. Los anticonvulsivos de segunda línea incluyen la fenitoína, la benzodiazepinas y la lidocaína. Dada la toxicidad potencial y la eficacia limitada de estos medicamentos no se recomienda su uso sistemático. Recientemente se han empleado anticonvulsivos más nuevos tales como el levetiracetam y el topiramato^{3, 5-7}. El levetiracetam es muy seguro ya que no depende del sistema CYP450 para su metabolismo, se puede administrar por vía intravenosa, la biodisponibilidad oral es 100%, no tiene interacciones conocidas con otros medicamentos y no se une a las proteínas de la sangre¹⁹. Otros anticonvulsivos tales como la bumetanida no se deben usar por su escasa eficacia y su toxicidad (pérdida adicional de la audición). No hay evidencias para apoyar el uso profiláctico de anticonvulsivos en los RN con EHI. Los anticonvulsivos generalmente son solo requeridos en la primera semana de vida porque las convulsiones son 'sintomáticas agudas' y desaparecen con el tiempo. Ocasionalmente, la terapia a más largo plazo es requerida en RN gravemente afectados^{3, 5-7}.

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, terapeutas 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^{3, 5, 6, 20}.

Formas leves

El 25% de estos casos tienen alteraciones psicomotoras leves y el 75% son normales^{3, 5, 6, 20}.

Formas moderadas

El 10%-20%, 10-25% y 30-50% tienen secuelas neurológicas leves, moderadas y graves, respectivamente. Entre el 23 y el 27% de los niños muere antes del alta de la unidad de cuidados intensivos neonatal y de 37 a 38% durante el seguimiento entre 18 y 22 meses. Los resultados del neurodesarrollo a los 18 meses son los siguientes: 1) índice de desarrollo mental: a) 85 o más (40%), 70 a 84 (21%) y < 70 (39%); 2) Índice de desarrollo psicomotor: 85 o más (55%), 70-84 (10%), menos de 70, (35-41%); 3) Parálisis cerebral incapacitante (30%); 4) convulsiones (16%); 5) ceguera (14-17%); 6) deficiencia auditiva grave (6%)^{3,5-7}. En una cohorte de niños en edad escolar con antecedentes de EHI moderadamente grave, 15-20% tuvieron dificultades significativas de aprendizaje, incluso en ausencia de signos evidentes de lesión cerebral^{3, 5, 6, 20}.

Formas graves

Hasta el 80% de los RN con EHI grave que sobreviven desarrollan secuelas neurológicas graves, 10-20% moderadas y 10% leves. La mortalidad oscila entre el 25 y el 50% y sobreviven entre el 50 y el 75% en los RN con EHI grave. La mayoría de las muertes se producen en los primeros días de nacido debido a una falla orgánica múltiple o la reorientación de la atención a medidas menos invasivas como resultado del sombrío pronóstico de muerte cerebral. Algunos RN con discapacidades neurológicas graves mueren en la infancia por neumonía por aspiración o infecciones sistémicas^{3, 5, 6, 20}.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

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.
3. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 397-403.
4. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 696-705.
5. 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.
6. 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.
7. Millar LJ, Shi L, Hoerder-Suabedissen A, Molnár Z. Neonatal hypoxia ischaemia: mechanisms, models, and therapeutic challenges. *Front Cell Neurosci* 2017; 11: 78.
8. Nabetani M, Shintaku H, Hamazaki T. Future perspectives of cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res* 2018; 83: 356-63.
9. Massaro AN, Wu YW, Bammler TK et al. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2018; 194: 67-75.
10. Trivedi SB, Vesoulis ZA, Rao R et al. A validated clinical MRI injury scoring system in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Radiol* 2017; 47: 1491-9.
11. Degraeuwe P. The prognostic value of a novel magnetic resonance imaging/magnetic resonance spectroscopy score after hypoxic ischemic encephalopathy: methodological concerns. *J Pediatr* 2018; 196: 328.
12. Guan B, Dai C, Zhang Y, et al. Early diagnosis and outcome prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with color Doppler ultrasound. *Diagn Interv Imaging* 2017; 98: 469-75.
13. Tann CJ, Nakakeeto M, Hagmann C, et al. Early cranial ultrasound findings among infants with neonatal encephalopathy in Uganda: an observational study. *Pediatr Res* 2016; 80: 190-6.
14. Skranes JH, Løhaugen G, Schumacher EM, et al. Amplitude-integrated electroencephalography improves the identification of infants with encephalopathy for therapeutic hypothermia and predicts neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. *J Pediatr* 2017; 187: 34-42.
15. Mahfooz N, Weinstock A, Afzal B et al. Optimal duration of continuous video-electroencephalography in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy and therapeutic hypothermia. *J Child Neurol* 2017; 32: 522-7.
16. Cainelli E, Trevisanuto D, Cavallin F, Manara R, Suppiej A. Evoked potentials predict psychomotor development in neonates with normal MRI after hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 2018; 129:1300-6.
17. Nasiell J, Papadogiannakis N, Löf E, Elofsson F, Hallberg B. Hypoxic ischemic encephalopathy in newborns linked to placental and umbilical cord abnormalities. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 721-6.
18. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Part 7. Neonatal Resuscitation: 2015 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* 2015; 132 (Suppl 1): S204-41.
19. Venkatesan C, Young S, Schapiro M, Thomas C. Levetiracetam for the treatment of seizures in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Child Neurol* 2017; 32: 210-4.
20. Conway JM, Walsh BH, Boylan GB, Murray DM. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome - A systematic review. *Early Hum Dev* 2018; 120: 80-7.