

SECUELAS NEUROLÓGICAS EN EL RECIÉN NACIDO A TÉRMINO CON ASFIXIA PERINATAL

A. Macaya Ruiz
Sección de Neurología Infantil
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron
Barcelona

El conocimiento de las secuelas derivadas de la asfixia perinatal se basa en los estudios longitudinales de los pacientes afectados. Sin embargo, una revisión de la literatura permite detectar una escasa homogeneidad en las poblaciones utilizadas para el seguimiento del neurodesarrollo. Ello se debe en parte a la falta de una definición de asfixia perinatal uniformemente aceptada. Aunque en los últimos años se utilizan definiciones de asfixia que incluyen la constatación de la tríada: signos antenatales de distress fetal, signos clínicos y bioquímicos de asfixia intraparto y el desarrollo subsiguiente de una encefalopatía neonatal, estos criterios son susceptibles de diferentes interpretaciones según los autores.

La asfixia perinatal mantiene una incidencia de 1,5-6 /1000 rn vivos en los países desarrollados. En el grupo de recién nacidos a término, se calcula que la asfixia perinatal ocasiona secuelas neurológicas graves en un 20-30% de casos. Por otro lado, es factor etiológico en un 10-25% de los niños con parálisis cerebral (el 21% en el estudio colaborativo prospectivo americano, NCPP). Sin embargo, usando las definiciones más amplias de asfixia, se conoce que la mayoría de niños con asfixia perinatal no desarrollan secuelas. Las secuelas de la asfixia en el RNAT afectan primordialmente a los sistemas sensitivos y motores. Cuando existen secuelas motoras, dando lugar a las diferentes formas de parálisis cerebral, pueden asociarse además el déficit cognitivo, las alteraciones sensoriales, trastornos de la conducta y epilepsia. En consecuencia, es excepcional que alguno de estos síntomas puedan aparecer en ausencia de déficits perceptivo-motores y sean atribuibles a una situación de asfixia perinatal.

La mayoría de recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) de grado I de Sarnat y Sarnat no presentan secuelas neurológicas a medio plazo, aunque los datos en niños de edad escolar son escasos. Los que presentan con encefalopatía grado III, mueren o se ven abocados a muy graves secuelas. Donde el pronóstico es realmente complicado es en los recién nacidos con formas moderadas de asfixia, habitualmente asociada a encefalopatía grado II. De ellos, aproximadamente un 25 % presentan secuelas neurológicas moderadas o severas. Además, en los pacientes con EHI grados II-III, la necesidad de cuidados intensivos neonatales, incluida la ventilación mecánica, y el uso de fármacos antiepiépticos en aquellos casos con crisis comiciales clínicas o eléctricas, limitan la utilidad de herramientas pronósticas como la exploración neurológica neonatal y el EEG.

Son diversos los instrumentos utilizados en el intento de establecer un pronóstico neurológico precoz en la EHI neonatal: Exploración neurológica, marcadores bioquímicos- enolasa específica neuronal, GFAP, lactato- EEG, Monitor de función cerebral (aEEG), potenciales evocados visuales y somatosensoriales, ecografía, eco-Doppler, TAC, RM o espectroscopia por RM. De entre ellos, se atribuye a las técnicas de imagen la mayor información pronóstica, dado que permiten reconocer precozmente la existencia de lesiones características de la EHI, con patrones bien diferenciados en función de la extensión y severidad de la asfixia. En los casos de asfixia *parcial*, suele ocurrir lesión por hipoxia ligera o moderada o por hipotensión que, en el RNAT, recae en la sustancia blanca subcortical y córtex cerebral en regiones limítrofe de los grandes territorios vasculares, aunque también puede afectar a la sustancia blanca periventricular o provocar accidentes cerebrovasculares focales. La lesión predominante inicial es el edema. En los de asfixia *global*, suele existir hipotensión severa o paro cardiocirculatorio y se afectan las áreas de mielinización activa del RNAT: ganglios basales (especialmente núcleos lenticulares), tálamos, córtex perirolándico, cápsula interna, e incluso radiaciones ópticas, todas ellas áreas donde la tasa metabólica es más elevada.

La ecografía transfontanelar posee un fuerza predictiva importante en el caso de la hemorragia peri-intraventricular, pero su sensibilidad disminuye en el RNAT con EHI. El uso de sondas de alta frecuencia (10 MHz) parece haber mejorado la correlación entre imagen y neuropatología en casos graves. En cualquier caso, razones de manejabilidad, disponibilidad y bajo coste hacen de la ecografía la mejor elección inicial como estudio de imagen en el recién nacido encefalopático. La valoración de la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria cerebral anterior mediante Eco-doppler parece ofrecer un elevado valor predictivo positivo, si bien estudios a largo plazo parecen no corroborar este punto. En el caso de la TAC, existen también limitaciones para delimitar las lesiones isquémicas en el cerebro inmaduro derivadas de su baja sensibilidad para la detección de los cambios madurativos del cerebro en desarrollo. Como en el caso de la ecografía, sin embargo, la TAC puede detectar lesiones talámo-basales que se correlacionan con mal pronóstico neurológico.

A pesar de su baja sensibilidad al daño cerebral en fases precoces, la RM cerebral realizada a partir de la semana de vida es la técnica de imagen con mejor correlación pronóstica. Diversos autores han recurrido a clasificaciones de grupos pronósticos en función de la topografía de las lesiones detectadas por RM en el periodo neonatal, pero sólo algunos de estos estudios proporcionan información sobre el seguimiento neurológico a medio plazo.

Las alteraciones de la señal de RM en el recién nacido asfíctico cambian de características a lo largo de los primeros días de vida: días 1-2: prolongación T2 (y alteración de la ERM y RM con difusión). A partir del día 3: acortamiento de la señal en T1 y/o señal amentada en T2 en las áreas vulnerables. Días 6 y siguientes: acortamiento de la señal en T2.

Martin y Barkovich afirman que el hallazgo en la RM de edema cortical difuso, con borramiento del ribete cortical o las lesiones de los núcleos ventro-laterales del tálamo y estriados dorsales comportan un mal pronóstico neurológico, con independencia del resto de variables clínico-biológicas, como el test de Apgar o el pH de cordón. Estas anomalías de la RM neonatal se asocian además a desarrollo ulterior de microcefalia. Barkovich et al. desarrollaron un sistema de

puntuación basado en la presencia de alteraciones en ganglios basales y zonas terminales de perfusión, que se correlaciona con el desarrollo neuromotor a los 3 y 12 meses. La secuencia de primer eco de T2 fue la que mejor se correlacionó con el pronóstico neurológico. Rutherford et al., señalaron que el hallazgo de una intensidad de señal anómala en el brazo posterior de la cápsula interna entre los días 1 y 17, se asoció a alteraciones del neurodesarrollo en el 100% de los casos, mientras que la normalidad en dicha región predijo un desarrollo normal en 28/32 casos. Estudios recientes del mismo grupo, sugieren que la lesión difusa de sustancia blanca, pero también la lesión severa de ganglios basales predicen la evolución a microcefalia y/o crecimiento cefálico deficiente al año de edad. Los mismos autores han confirmado recientemente estos hallazgos en 25 pacientes con asfixia estudiados mediante RM y EEG: el EEG discrimina en los primeros días entre los pacientes con buen o mal pronóstico, y en estos últimos la RM a la semana de vida puede dar información más específica sobre el tipo y severidad de las secuelas.

La RM precoz (primera semana de vida) presenta varias limitaciones: como la señal del tejido cerebral no mielinizado es similar a la del tejido dañado, es importante reparar en la señal del brazo posterior de la cápsula interna, que debe aparecer brillante en T1 en el RN normal y está hipointenso en el RNAT asfíctico. Además del mencionado estudio de Rutherford et al., es interesante señalar que, alrededor de la edad gestacional de término, la asimetría en la mielinización de dicho brazo posterior de la cápsula interna es altamente predictiva de hemiplejía en neonatos que han sufrido infarto hemorrágico periventricular. Otro dato a tener en cuenta es que las circunvoluciones pre y postcentrales presentan una señal brillante en T1 y oscura en T2 en el RN normal, pero esta alteración de la señal está aumentada en la profundidad del surco en los niños con asfixia perinatal.

Por último, aunque no se trata de lesiones comunes, la RM también puede detectar lesiones en cerebelo, tronco o médula espinal en casos de EHI severa. Ocasionalmente, las lesiones parenquimatosas cerebrales se acompañan de trombosis venosas.

La espectroscopia por RM (ERM) ha sido utilizada para estudiar el metabolismo energético cerebral durante y después de la EHI neonatal. La ERM con ^{31}P revela una caída en el cociente fosfocreatina/fósforo inorgánico, como reflejo de la reducción en la concentración de fosfatos de alta energía en el cerebro. Se ha hallado correlación entre alteraciones en el neurodesarrollo y fosfocreatina y ATP en la ERM practicada en el periodo neonatal. Usando ERM con ^1H se ha demostrado que la elevación del cociente lactato/N-acetil aspartato conlleva un riesgo elevado de secuelas neurológicas a la edad de 12 meses. Esta técnica puede detectar anomalías en las horas siguientes a la hipoxia-isquemia. La RM potenciada con difusión (*diffusion-weighted*) detecta lesiones aún en fases más precoces, habiéndose descrito cambios a los 15 minutos del insulto, pero es posible que esta herramienta deje de apreciar parte de la lesión relacionada con la fase de reperfusión, especialmente la asociada a muerte celular retardada, de aparición más tardía.

En nuestro centro, en los años 1996-2000, han ingresado 34 recién nacidos a término en UCIN con el diagnóstico de asfixia perinatal, según criterios estrictos que incluyen la existencia de encefalopatía neonatal. El tiempo de seguimiento

medio ha sido de 28 m (rango 12-62) y las secuelas motoras fueron evaluadas en función del grado de discapacidad (escala GMFCS). Las principales conclusiones del estudio han sido la confirmación de una alta sensibilidad pronóstica respecto de la aparición de secuelas moderadas-graves (niveles III-V de la escala GMFCS) de la ecografía y el EEG neonatales. La presencia de una exploración neurológica alterada en el momento del alta hospitalaria, tuvo también una elevada sensibilidad y relativamente alta especificidad pronóstica. La RM cerebral neonatal aportó una mucho mayor especificidad que las anteriores, con excelente valor predictivo positivo. Las lesiones con peor pronóstico fueron las de ganglios basales bilaterales o difusas de la sustancia blanca cerebral. En cambio, las lesiones de territorios frontera de los grandes vasos cerebrales se asociaron a secuelas leves o normalidad en el seguimiento neurológico.

Es de esperar que los avances en las técnicas de neuroimagen y su aplicación cada vez más precoz, idealmente a la cabecera del enfermo, permitan guiar la toma de decisiones éticas y terapéuticas en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica.

Referencias bibliográficas

1. Hill A. Current concepts of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term newborn. *Pediatr Neurol* 1991;7:317-325.
2. Latchaw RE, Truwit CE. Imaging of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Semin Pediatr Neurol*. 1995;2(1):72-89.
3. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electrophysiological study. *Arch Neurol* 1976;33:696-705.
4. Cowan F. Outcome after intrapartum asphyxia in term infants. *Semin Neonatol*. 2000;5(2):127-40.
5. Eken P, Janssen GH, Groenendaal F., et al. Intracranial lesions in the full term infant with hypoxic-ischaemic encephalopathy: ultrasound and autopsy correlation. *Neuropediatrics* 1994;25:301-7.
6. Cabañas F, Pellicer A, Pérez-Higueras A, García-Alix A, Roche C, Quero J. Ultrasonographic findings in thalamus and basal ganglia in term asphyxiated infants. *Pediatr Neurol* 1991;7:211-5.
7. Gray PH, Tudehope DI, Masel JP., et al. Perinatal hypoxic-ischaemic brain injury: Prediction of outcome. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:965-73.
8. Martin E, Barkovich AJ. Magnetic resonance imaging in perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;72(1):F62-70.
9. Kuenzle C, Baenziger O, Martin E, Thun-Hohenstein L, Steinlin M, Good M, Fanconi S, Boltshauser E, Largo RH. Prognostic value of early MR imaging in term infants with severe perinatal asphyxia. *Neuropediatrics* 1994;25(4):191-200.
10. Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, Sola A, Partridge JC, Allen F, Ferriero DM. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(1):143-9.
11. Rutherford MA, Pennock J, Counsell SJ, et al. Abnormal MR signal in the internal capsule predicts poor neurodevelopmental outcome in infants with severe perinatal asphyxia. *Pediatrics* 1998;102:323-8.

12. Mercuri E, Ricci D, Cowan FM, et al. Head growth in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation with neonatal magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2000;106:235-43.
13. Biagioni E, Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, Azzopardi D, Frisone MF, Cioni G, Dubowitz L. Combined use of electroencephalogram and magnetic resonance imaging in full-term neonates with acute encephalopathy. *Pediatrics* 2001;107:461-8.
14. De Vries L, Groenendaal F, van Haarstert IC, Eken P, Rademaker PJ, Meiners PC. Asymmetrical myelination of the posterior limb of the internal capsule in infants with periventricular hemorrhagic infarction: an early predictor of hemiplegia. *Neuropediatrics* 1999;30:314-9.
15. Martin E, Buchli R, Ritter S, et al. Diagnostic and prognostic value of cerebral ³¹P magnetic resonance spectroscopy in neonates with perinatal asphyxia. *Pediatr Res* 1996;40:749-58.
16. Barkovich AJ, Ferriero DM. Line-scan diffusion imaging of term neonates with perinatal brain ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20(9):1577-9.
17. Robertson RL, Ben-Sira L, Barnes PD, Mulkern RV, Robson CD, Maier SE, Rivkin MJ, du Plessis A. MR line-scan diffusion-weighted imaging of term neonates with perinatal brain ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 99;20(9):1658-70.
18. Patel J, Edwards AD. Prediction of outcome after perinatal asphyxia. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:128-32.
19. Shevell MI, Majnemer A, Miller SP. Neonatal neurologic prognostication: the asphyxiated term newborn. *Pediatr Neurol.* 1999;21(5):776-84.
20. Baumgart S, Graziani LJ. Predicting the future for term infants experiencing an acute neonatal encephalopathy: Electroencephalogram, magnetic resonance imaging or crystal ball? *Pediatrics* 2001;107:588-90.
21. Baenziger O, Martin E, Steinlin M, Good M, Largo R, Burger R, Fanconi S, Duc G, Buchli R, Rumpel H, et al. Early pattern recognition in severe perinatal asphyxia: a prospective MRI study. *Neuroradiology.* 1993;35(6):437-42.
22. Barkovich AJ, Westmark K, Partridge C, Sola A, Ferriero DM. Perinatal asphyxia: MR findings in the first 10 days. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16(3):427-38.
23. Aida N, Nishimura G, Hachiya Y, Matsui K, Takeuchi M, Itani Y. MR imaging of perinatal brain damage: comparison of clinical outcome with initial and follow-up MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19:1909-21.
24. Sie LT, van der Knaap MS, Oosting J, de Vries LS, Lafeber HN, Valk J. MR patterns of hypoxic-ischemic brain damage after prenatal, perinatal or postnatal asphyxia. *Neuropediatrics.* 2000;31(3):128-36.