

Comentario sobre:

Lactate dehydrogenase predicts hypoxic ischaemic encephalopathy in newborn infants: a preliminary study

Karlsson M, Wiberg-Itzel E, Chakkarapani E, Blennow M, Winbladh B, Thoresen M.

Acta Paediatrica 2010; 99: 1139-44

Este trabajo plantea un nuevo desafío para mejorar el diagnóstico de encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI) del recién nacido que ayudaría al clínico a tomar decisiones diagnósticas, terapéuticas y de pronóstico.

Los autores plantean que la hipoxia responsable del daño celular que afecta al cerebro también afecta a las células de otros órganos y sistemas. El objetivo específico es la determinación de enzimas: láctico deshidrogenasa (LDH), alanino-aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en las primeras 12 horas de vida.

El diagnóstico de EHI se basó en el examen neurológico: alteraciones de la conciencia, tono muscular, pobre succión, necesidad de ventilación y convulsiones (registradas en el EEG de amplitud integrada). Además se registró el equilibrio ácido-base del cordón así como la presencia de sufrimiento fetal. Se estudiaron 41 pacientes con encefalopatía: leve (n=8); moderada (n=16) y severa (n=17). El grupo control fueron 205 neonatos sin signos clínicos de encefalopatía. Ambos grupos con EHI (n=41) y sin EHI (n=205) se distribuyeron al azar en dos grupos. Con uno de estos grupos constituido por 123 niños (101 sin EHI y 22 con EHI) usando la curva ROC se determinó el mejor valor del punto de corte y el pH para la detección de EHI y alteraciones del neurodesarrollo. Este punto de corte se usó en el otro grupo de 123 pacientes (104 sin EHI y 19 con EHI) para el cálculo del valor predictivo positivo del punto de corte para EHI, convulsiones y trastornos del desarrollo evaluados a los 18 meses.

La encima LDH fue la de más alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de EHI moderada o severa (90%), trastornos del desarrollo (29%) y convulsiones (83%) para un punto de corte de 1.176 U/L. Se destaca en los resultados que se encontró una diferencia significativa en el puntaje de Apgar a los 5 minutos y los valores de pH y déficit de base entre los grupos sin EHI y el que tenía cualquier grado de EHI. No hubo diferencias en Apgar o pH/exceso de base entre los que tenían

encefalopatía leve y los que tenían EHI moderada o severa con lo cual estos parámetros no resultaron de utilidad para distinguir los grados de EHI. Los autores sugieren que la dosificación de la enzima LDH sería de ayuda para el diagnóstico temprano de EHI y podría ayudar para establecer un tratamiento como la hipotermia u otro (topiramato y/o eritropoyetina).

A propósito de este estudio es importante hacer algunos comentarios de los requisitos que deben tener estos trabajos para el aporte que hacen al conocimiento.

Aunque la asfisia perinatal sigue siendo uno de los problemas más importantes de la perinatología por su frecuencia y la gravedad de las lesiones no se tienen parámetros, en las primeras horas, que posean un valor predictivo conocido. Las estrategias para tratar el síndrome hipóxico isquémico con neuroprotectores (hipotermia, topiramato, etcétera) es un desafío al diagnóstico temprano usando la clínica y paraclínica. Dos caminos podrían ayudar a conocer mejor esta relación:

1. Valorar la manifestación aguda y su relación con el neurodesarrollo de estos niños.
2. La otra alternativa sería evaluar la fase aguda y el seguimiento con resonancia magnética entre los 7 y 30 días de nacido.

Valoración de la manifestación aguda

Manifestaciones clínicas

La posibilidad de diagnosticar tempranamente la afectación del sistema nervioso central producida por el episodio hipóxico-isquémico, permite seleccionar a aquellos pacientes pasibles de intervenciones neuroprotectoras específicas. Se debe valorar al paciente con el objetivo de detectar las alteraciones que presentan valor predictivo positivo, particularmente la encefalopatía grado II, ya que la hipotermia inducida ha demostrado

ser efectiva en la neuroprotección de los pacientes que tienen este grado de EHI, no así con la grado 3 que es la más severa ⁽¹⁾.

Para cumplir con este primer objetivo debe realizarse una exhaustiva historia clínica, destinada a detectar eventos marcadores de asfixia perinatal, como puede ser el caso de alteraciones maternas que conduzcan al bajo aporte de oxígeno al circuito feto-placentario (infecciones severas, shock, paro cardiorrespiratorio, anemia severa, patologías graves que disminuyan la disponibilidad de oxígeno, farmacológicas) o fetoplacentarias (procidencia, nudo real de cordón, desprendimiento de placenta, corioamnionitis).

Se complementará con un examen neurológico seriado, siguiendo usualmente la escala de Sarnat y Sarnat modificada, que es sencilla y toma en cuenta el estado de vigilia, la presencia de convulsiones, el tono, los reflejos de succión, la capacidad para respirar con autonomía, la frecuencia cardíaca, la relajación pupilar ⁽²⁻⁵⁾. De especial importancia es la detección de una alteración en el tono de la cintura escapular dado su relevancia en el diagnóstico de encefalopatía grado II. Se debe extremar el diagnóstico de grado de encefalopatía dado que la leve (presenta tono normal) puede no evidenciar daño en el futuro y la severa lleva a elevada morbimortalidad con pobre respuesta a las estrategias terapéuticas conocidas ⁽⁶⁾.

Equilibrio ácido-base

La valoración clínica inicial se complementará con un estudio del equilibrio ácido-base y del intercambio gaseoso ocurrido en los momentos previos al nacimiento. Para esto la muestra debe ser tomada de la arteria umbilical dado que trae la sangre que ha recorrido todo el organismo del feto y es la más alejada del pasaje por la placenta, por lo que nos habla del manejo fetal de los analitos buscados. Será obtenida con aguja gruesa a los efectos de evitar la hemólisis y del sector con doble pinzado del cordón, para que las maniobras de reanimación inmediatas no modifiquen los componentes gasométricos de la sangre en ese sector del cordón umbilical. De ser posible, y en forma concomitante, se solicitará muestra de sangre materna (venosa o arterial) a los efectos de dosificar el déficit de base y el lactato ⁽⁷⁾.

Monitoreo de función cerebral

En los últimos años se ha estudiado la utilidad de diferentes metodologías paraclínicas para evaluar el grado de afectación neurológica de los recién nacidos en riesgo de desarrollar EHI. Dentro de éstas el monitoreo de función cerebral (MFC) o electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG) ha permitido establecer tres patrones de afectación (normal, moderada, severa), simples de detectar, para médicos no expertos en electrofi-

siología. Además permite la detección de crisis convulsivas y el impacto de la depresión del voltaje inducida por bajo gasto cardíaco o fármacos (usualmente administrados como anticonvulsivantes o sedantes) ⁽⁸⁾. Aunque tiene sus limitaciones técnicas se ha agregado como criterio de inclusión para la toma de decisiones en aquellos pacientes pasibles de hipotermia inducida como estrategia neuroprotectora. Por otro lado, la presencia de un patrón de MFC con afectación moderada o severa inicial, y su mejoría en los días siguientes, ha demostrado ser uno de los escasos factores de pronóstico favorable que puede ser tenido en cuenta a los efectos de predecir alteración del neurodesarrollo. Cada vez más las unidades de cuidado intensivo neonatal han incorporado, en todo el mundo, esta metodología, que a su vez incluye equipos de la siguiente generación que permiten analizar los dos hemisferios por separado (BrainZ). En la actualidad se están desarrollando índices de salud cerebral multiparamétricos en recién nacidos, mediante análisis del EEG inicial, con el objetivo de contar con indicadores objetivos de injuria neurológica en niños con EHI ⁽⁹⁾.

Biomarcadores dosificables en plasma

Dentro de los marcadores paraclínicos dosificables en sangre, el lactato que se eleva y persiste elevado se asocia con encefalopatía grave. Es uno de los compuestos rápida y fácilmente dosificables con los datos que se obtienen de la gasometría inicial, dado que hoy en día se cuenta con equipos tipo microlaboratorios que permiten acceder a esta dosificación, junto con otras de interés como la gasometría completa, el equilibrio ácido base, la glucosa y el potasio. Un lactato inicial elevado que desciende en las primeras horas, es una señal de restablecimiento del metabolismo aeróbico, luego del evento agresor inicial ⁽¹⁰⁾.

La enzima recientemente reportada LDH, podría dosificarse tempranamente y su alteración evidenciar la afectación durante la instauración de encefalopatía post-hipóxica.

Nuevas metodologías de monitorización del cerebro

Por resonancia magnética (RM) se ha demostrado que la relación lactato/N-acetil aspartato y lactato/creatina en la sustancia gris profunda (ganglios basales/tálamo), son los biomarcadores dosificables más sensibles para la predicción del desarrollo neurológico luego de encefalopatía neonatal ⁽¹¹⁾.

La espectroscopía cercana al infrarrojo (NIRS) es otra técnica que permite monitorizar la cantidad de sangre que circula a nivel encefálico y la concentración de

Tabla 1. Seguimiento de niños con episodio asfíctico

Bibliografía	Seguimiento y número de casos	Marcador pronóstico	Neurodesarrollo (evaluación)
Drage JS, Berendes H. <i>Pediatr Clin North Am</i> 1966; 13:637-43	1 año n=14.115	Apgar	Examen neurológico alterado Apgar 5° min: 0-3= 4.3% 7-10= 1.4% RR=3.07
Levene MI, Grindules H. <i>Lancet</i> 1986; 11:67-68	1-5 años Prom. 2,5 años n=122	Apgar a los 10 minutos y EHI moderada	Puntaje de Bayley Apgar <5 a los 10 min. Sens. 45% y Esp. 95% * EHI (mod)=25% lesionados
Odd DE, Lewis G, Whitelaw A. <i>Lancet</i> 2009; 373: 1615-22	8 años n=5.887 Control=5.014 Sin EHI=815 Con EHI=58	Necesidad de reanimación	IQ < 80 Reanimación sin EHI; n=815 OR=1,65 (IC95% 1,13-2,43) Reanimación con EHI n=58 OR=6,22(IC95% 6,22-24,63)
Lindström K, Hallberg B, et al. <i>Acta Obstetricia et Gynecologica</i> 2008;87:503	15-19 años n=43	Apgar < de 7 al 5° minuto y encefalopatía moderada (EHI)	Seguimiento (clínico y batería de pruebas) Parálisis cerebral (13/43)=30% Alt. cognitivas (22/43)=51% Normales (8/42)=19%
Robertson CMT y col. <i>J Pediatr</i> 1989;114:753-60	8 años EHI=145 Controles=155	Encefalopatía: leve, moderada y severa. (Los niños con hipotonía leve entraron en el grupo de EHI moderada)	Seguimiento (clínico y batería de pruebas). Se describe IQ en las diferentes EHI Control (sin EHI); IQ = 112 EHI leve; IQ =106 EHI moderada (todas); IQ =95* EHI moderada (sin lesión neurológica);IQ =102* EHI moderada (con lesión neurológica);IQ=68* EHI severa; IQ=48* * Dif.Sig.con los controles y la leve.
Roth SC, Bandin J, et al. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i>	4 años (3,8 a 5,3) n=41	Daño del metabolismo oxidativo cerebral (evaluado por un descenso de la relación Fosfocreatina/ Fosfato inorgánico) expresado en puntaje "z"	Seguimiento clínico y prueba de MacCathy (IQ) Puntaje Z IQ media (desvío) n < de -1.99 89 (20) 28 -2.00 a -4.00 71 (27) 7 > de -4.00 58 (12) 6
Sudhin Thayyil, Taylor A et al. <i>Pediatrics</i> 2010; 125:e382-e395.	Metaanálisis Más de 1 año (hasta 4) N=860	-Imágenes por RM -Biomarcadores por RM (sustancia gris profunda)	Muerte o incapacidad severa o moderada RM convencional (imagen) entre 1 y 30 días: Sensibilidad 91%; Especificidad 51% Espectroscopía por RM (biomarcadores) entre 1 y 30 días Lactato/N-acetil aspartato (Lac/NAA) Sensibilidad 82% ; Especificidad 95%

deoxihemoglobina y de hemoglobina oxigenada, en el lecho arterial y venoso del cerebro. Esta metodología es capaz de mostrar la extracción de oxígeno del cerebro, y su combinación con técnicas como el aEEG permite valorar la respuesta al tratamiento y ha resultado otro de los marcadores que podrían tener valor pronóstico^(12,13).

Seguimiento de los recién nacidos para evaluar el neurodesarrollo

En cuanto al seguimiento de los recién nacidos con riesgo de alteración del desarrollo neurológico, no existe consenso en cuanto a cuáles son los elementos que deben ser tenidos en cuenta para contar con información uniforme que permita comparar los resultados entre diferentes formas de diagnosticar o tratar a los pacientes en los distintos lugares del mundo. Incluso no se ha fijado una edad mínima para que aporte una información más completa de su desarrollo. Habitualmente se siguen hasta los dos años donde si bien se pueden encontrar alteraciones especialmente motoras, falta el desarrollo del lenguaje y la organización de otras áreas. Esta edad tendría que ser aquella que le permita evaluar el aprendizaje hasta finalizada por lo menos la enseñanza primaria que sería alrededor de los 12 años, coincidiendo con la finalización del tercer período de desarrollo según Piaget, donde utilizará el pensamiento y los símbolos en forma lógica para resolver problemas. Pocos estudios alcanzan esta edad. La tabla 1 resume los estudios de seguimiento más importantes que se describen en la literatura que usaron diferentes marcadores pronósticos. El marcador que tiene buen valor predictivo es la encefalopatía grado 2. Cuando está presente, más de un 25% de los niños tienen algún tipo de problemas. La tabla 1 muestra un breve resumen de los principales estudios. Se debe notar que es muy bajo el número de niños seguido hasta la adolescencia.

Seguimiento imagenológico del recién nacido con episodio asfíctico

Actualmente hay un uso extendido de la RM convencional para identificar morfológicamente las estructuras cerebrales normales y anormales del recién nacido. La RM potenciada en difusión, la espectroscopía por RM y la RM funcional (imágenes dependen del nivel de oxígeno sanguíneo) son técnicas complementarias que pueden indicar los mecanismos fisiopatológicos presentes al establecerse una lesión y la plasticidad posterior a la misma⁽¹⁴⁾. El estudio por medio de espectroscopía por RM de tálamos y ganglios basales de la relación lactato/N-acetil aspartato y lactato/creatina resultaron de mayor exactitud para pronosticar EHI durante el período neonatal (1 a 30 días). La RM convencional reali-

zada antes de los 8 días tiene pobre poder discriminador. La RM convencional tardía (8 a 30 días) tiene sensibilidad de 99% pero baja especificidad (53%). El coeficiente de difusión aparente y el signo de baja señal de intensidad en la cápsula interna de miembros inferiores no han demostrado utilidad pronóstica⁽¹¹⁾.

El soporte técnico de la RM colabora con la optimización de la espectroscopía por RM que es esencial para la determinación de los índices mencionados. La mayoría de los hospitales con RM tienen acceso a este tipo de soporte. De todos modos se sugiere en los trabajos la estandarización, entre los diferentes centros de resonancia, de los métodos usados en la espectroscopía por RM, lo cual puede facilitar el uso generalizado de esta tecnología de utilidad en el pronóstico de la EIH⁽¹¹⁾.

Todos los niños que desarrollaron un episodio asfíctico y una encefalopatía grado 2 o 3 deben ser seguidos, hayan o no recibido terapéutica neuroprotectora. Aunque el seguimiento a largo plazo será el que tenga la mejor información, la alternativa del estudio por imágenes es una solución excelente y permitirá la evaluación más dinámica de las medidas de neuroprotección que se proponen.

Referencias bibliográficas

1. **Shah PS.** Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 238-46.
2. **Sarnat HB, Sarnat MS.** Neonatal encephalopathy following foetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 695-706.
3. **Fenichel GM.** Hypoxic-ischaemic encephalopathy in the newborn. *Arch Neurol* 1983; 40: 261-6.
4. **Leviton A, Nelson KB.** Problems with definitions and classifications of newborn encephalopathy. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 85-90.
5. **Levene ML, Kornberg J, Williams THC.** The incidence and severity of post-asphyxial encephalopathy in full-term infants. *Early Hum Dev* 1985; 11: 21-6.
6. **Murray D, Bala P, O'Connor C, Ryan C, Connolly S, Boylan G.** The predictive value of early neurological examination in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy and neurodevelopmental outcome at 24 months. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: e55-e59.
7. **James LS.** Acidosis of the newborn and its relation to birth asphyxia. *Acta Paediatr Suppl* 1960; 49(Suppl 122): 17-28.
8. **Al Naqeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D.** Assessment of Neonatal Encephalopathy by Amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics* 1999; 103: 1263.
9. **Hathi M, Sherman DL, Inder T, Rothman NS, Natarajan M, Niesen C, et al.** Quantitative EEG in babies at risk for hypoxic ischemic encephalopathy after perinatal asphyxia. *J Perinatol* 2010; 30: 122-6.
10. **Murray DM, Boylan GB, Fitzgerald AP, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S.** Persistent lactic acidosis in neonatal

- tal hypoxic-ischaemic encephalopathy correlates with EEG grade and electrographic seizure burden. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008; 93(3): F183-6.
11. **Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, Bainbridge A, Cady EB, Kling Chong WK, et al.** Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. Pediatrics 2010; 125: e382-e395.
 12. **Kurth CD, Levy WJ, McCann J.** Near-infrared spectroscopy cerebral oxygen saturation. Thresholds for hypoxia-ischemia in piglets. J Cereb Blood Flow Metab 2002; 22: 335-41.
 13. **Ancora G, Maranella E, Locatelli C, Pierantoni L, Falde-lla G.** Changes in cerebral hemodynamics and amplitude integrated EEG in an asphyxiated newborn during and after cool cap treatment. Brain Dev 2009; 31:442-4.
 14. **Menache CC, Hüppi PS.** La importancia de la resonancia magnética en la atención del recién nacido en riesgo de lesión cerebral. En: Perlman J. Neurología: preguntas y controversias en neonatología. 1 ed. Buenos Aires: Journal, 2011: 51-9.

*Dr. Miguel Martell
Dra. Fernanda Blasina*