

Avances en la neurología neonatal, 1950-2000

M.R. Koenigsberger

ADVANCES IN NEONATAL NEUROLOGY 1950-2000

Summary. Introduction. *There have been innumerable advances in medicine and its specialties in the last half century. Neonatal intensive care did not really begin until the 1960's, when adequate mechanical ventilation for newborns became generally available. Development and conclusions. With the increased survival of very small prematures, even with a smaller individual morbidity, a larger total number of survivors is graduating these units. Will they be able to function in this increasingly more complicated world? Organizational, Diagnostic, and Therapeutic advances in Neonatology and Neonatal Neurology are reviewed. Then, advances in some of those neonatal entities that threaten the CNS are briefly reviewed. Congenital anomalies, metabolic disease, infection, intraventricular hemorrhage, hydrocephalus, periventricular leukomalacia, are touched upon. Finally, the entity of hypoxi-ischemic encephalopathy is reviewed, emphasizing that its morbidity has changed little through the years, and describing a new hypothermic approach to its management currently under way in a global cooperative study. [REV NEUROL 2000; 31: 202-11] [<http://www.revneurolog.com/3103/j03202.pdf>]*

Key words. Brain malformations. Hypoxic-ischemic encephalopathy. Intraventricular hemorrhage. Neonatal intensive care unit. Periventricular leukomalacia.

INTRODUCCIÓN

Era muy difícil para alguien que comenzara en el campo de la medicina a principios de la segunda mitad del siglo XX, tres años después de que se conociera la estructura doble helicoidal del ADN en 1953, avizorar los increíbles avances que han tenido lugar en las áreas del diagnóstico y tratamiento médicos durante los pasados cincuenta años. Debido a estos logros, los pacientes se han beneficiado con una mayor expectativa y calidad de vida.

Ahora bien, ¿durante este período, de 1950 a 2000, qué ha ocurrido con los recién nacidos, de tamaño normal o muy pequeños? No hay duda de que actualmente sobreviven muchos más neonatos [1], pero ¿cuáles su calidad de vida? ¿Puede considerarse un éxito el cuidado de los neonatólogos, junto al de otros especialistas, entre ellos los neuropediatras, en cuanto a que estos niños lleguen a ser física y mentalmente capaces de interactuar adecuadamente con el ambiente cada vez más complicado y 'computarizado' que les rodea?

Creo que la consigna de 'el juego se llama salvar el cerebro' debe estar presente tras los esfuerzos de todos los implicados en el cuidado neonatal. La pregunta es, por lo tanto, ¿qué grado de éxito hemos tenido en la tarea de preservar el cerebro con la ayuda de todos los medios tecnológicos, diagnósticos y terapéuticos, acumulados de forma exponencial durante los pasados cincuenta años, particularmente durante los pasados diez años, conocidos como la llamada 'década del cerebro'? Resulta claro que la mortalidad neonatal ha disminuido en los países con la privilegiada posibilidad económica de contar con terapias intensivas neonatales, y puede decirse asimismo que la morbilidad global también ha disminuido [2]. Esto ha traído como consecuencia, sin embargo, que un número mayor de niños con lesiones sobrevivan [3].

Recibido: 31.03.00. Aceptado: 17.04.00.

Division de Neurología Pediátrica. University of Medicine and Dentistry (UMDNJ). Newark, Estados Unidos.

Correspondencia: M. Richard Koenigsberger, MD. Retired Professor of Neurology and Pediatrics. UMDNJ. Newark, NJ. 27 Rodney Place, Demarest NJ, 07627, USA. E-mail: Rkoeni4223@aol.com

© 2000, REVISTA DE NEUROLOGÍA

El objetivo de mi presentación se concentrará, primeramente, en los cambios acaecidos en relación con el cuidado de los recién nacidos en los últimos cincuenta años, presentando al mismo tiempo una panorámica de los avances organizativos, diagnósticos y terapéuticos en cada década. Revisaré las principales causas de morbilidad neurológica neonatal y consideraré si se han realizado avances. Por último, revisaré la asfixia perinatal. Hemos aprendido mucho acerca de su patogenia en años recientes pero, tristemente, hemos progresado poco en lo que respecta a un tratamiento eficaz.

ORGANIZACIÓN

Pocos médicos se interesan en la organización necesaria para brindar servicios clínicos más allá de la estructura de su propia consulta y el entorno de su institución hospitalaria. En la medicina perinatal esto es, sin embargo, de la mayor importancia. Durante mis años de entrenamiento, de 1955 a 1967, había sólo enfermerías 'normales' y para 'prematuros' en la mayoría de los centros universitarios en los Estados Unidos. Antes de ese período, los niños de bajo peso al nacer eran asistidos normalmente, pero no siempre, en centros para prematuros, generalmente urbanos en cuanto a su localización. En Europa, existían hospitales de maternidad con salas adjuntas para el cuidado de los neonatos.

Antes de 1965 no se contaba con las unidades de cuidados intensivos (UCIN), entanto que existían pocos cuidados intensivos en general. Los niños de bajo peso al nacer se mantenían aislados en salas especiales para prematuros para evitar las infecciones, recibir oxígeno y regular la temperatura. Las UCIN, tal y como las conocemos hoy, se convirtieron en una necesidad cuando se comenzaron a utilizar los ventiladores mecánicos. Esta circunstancia creó la necesidad de una organización para brindar cuidados especiales de enfermería individuales; también se requería la presencia de individuos adecuadamente entrenados durante las 24 horas en estas salas. Los pediatras comenzaron a especializarse en neonatología a mediados de los años sesenta, en tanto que no se requirió certificación por parte de la junta de neonatología hasta 1974.

Con el desarrollo de las UCIN en importantes centros de Europa, Japón, Australia y Estados Unidos, el transporte de pa-

cientes desde hospitales sin recursos humanos o equipos suficientes para tratar a niños gravemente enfermos pasó a ser común. En los Estados Unidos se jerarquizó el nivel de la atención de enfermería: nivel I (cuidados sin especialistas), nivel II (especialistas disponibles) y nivel III (presencia de todas las subespecialidades), los cuales se integraron mediante redes hospitalarias en los años setenta y ochenta, con el objetivo de facilitar el transporte y optimizar el cuidado de los niños de muy bajo peso y de los enfermos. En la última década, al menos en los Estados Unidos, han sido más difíciles de mantener, a medida que muchos hospitales de nivel II desarrollan sus propias instalaciones y personal [4].

AVANCES DIAGNÓSTICOS

Cada vez tendemos más a olvidar que el diagnóstico debe fundamentarse en la historia y el examen, antes de proceder a la realización de procedimientos de laboratorio. Por supuesto, con los recién nacidos a menudo tenemos que depender de los exámenes complementarios. Sin embargo, cuando yo llegué al Centro Médico Presbiteriano de Columbia (CMPC) en Nueva York, como residente de pediatría en 1960, una de las primeras personas que allí conocí fue a la doctora Virginia Apgar, una anestesióloga que unos años atrás había creado el sistema de puntuación para el recién nacido que lleva su nombre [5], y el cual es tan útil en todo el mundo para evaluar el estado del recién nacido en el momento de nacer. Durante muchos años, una puntuación de 5 a los 5 minutos del nacimiento significó asfixia. Su método ha superado la prueba del tiempo.

El CMPC, en esa época, era un excelente sitio para conocer a los grandes maestros en neonatología y neuropediatría. Al frente de la especialidad de neonatología se encontraba el Dr. William Silverman, padre de los estudios clínicos controlados. El Dr. Eric Burnard, de Australia, describió a principios de los sesenta los cambios cardíacos que se observan en el neonato [6]. Su colega neozelandés, el Dr. L. Stanley James, escribió varios artículos acerca de la reanimación neonatal [7]. El Dr. James insistía en los pases de visita conjuntos con los obstetras. Personalmente lo considero como el verdadero padre de la perinatología, al menos en este país. En cuanto a la neurología, allí se encontraba el Dr. Sidney Carter, uno de los padres de la neurología pediátrica, maestro de tantas figuras destacadas de la pediatría en Norteamérica, entre ellas al Dr. A.M. Chutorian, actual Jefe de esta disciplina en el Hospital de Nueva York y miembro de la AINP.

Durante mi estancia en el CMPC oí hablar por primera vez de un examen neurológico francés, según el procedimiento de la Dra. Saint-Anne Dargassies [8], muy útil para determinar la edad gestacional. Ella había aprendido la técnica del Dr. André Thomas [9]. La Dra. Dargassies realizaba el examen elegantemente y estimaba la edad gestacional con una aproximación de más o menos dos semanas, pero nunca realizaba el diagnóstico etiológico específico. Esto lo dejaba a su brillante alumno, el Dra. Claudine Amiel-Tison [10]. Por aquel tiempo, también realizaba un examen neurológico neonatal sistemático el Dr. Heinz Prechtl, en Holanda, quien identificó tres síndromes neurológicos del neonato: el síndrome hipertónico, el hipotónico y el hemisíndrome [11].

En 1965 tuve la oportunidad de pasar un año de NIH en Francia. También pude visitar al Profesor Tizard en el Hospital Hammersmith de Londres y descubrir que los británicos se encontraban entre los más avanzados en la neonatología. Creo que

fue Tizard quien habló de neonatos pequeños en relación con la edad, y de cómo existía una diferencia entre los problemas clínicos de lo que hoy llamamos neonatos pequeños para la edad gestacional (PEG) y aquellos con edad gestacional promedio (EGP). Tizard enfatizaba la importancia de separarlos e identificarlos rápidamente después del nacimiento. Estos pequeños fueron identificados por el patólogo Pedro Grunwald [12] como afectos de insuficiencia placentaria. En aquella época, el Dr. Roberto Usher, neonatólogo en Montreal, describió los principales criterios físicos para la diferenciación de estos niños [13]. Unos años más tarde, los doctores Dubowitz combinaron criterios neurológicos y físicos en la escala de puntuación que lleva el nombre de los mismos, la cual se utiliza ampliamente en la actualidad [14].

El Centro de Maternidad Baudeloque en París se encontraba bajo los auspicios del muy activo pediatra neonatal, Alexander Minkowski, quien se hiciera famoso por sus viajes a la China y que era conocido como el 'mandarín descalzo'. En 1964-65, la Maternidad Baudeloque se preciaba de ser una de las UCIN más importantes del mundo. Minkowski se había rodeado de algunos brillantes colegas. No sólo se encontraban allí Dargassies y Amiel-Tison, sino también el patólogo neonatal J.C. Larroche, dueño de una fabulosa colección de neuropatología neonatal y autor de la descripción de la leucomalacia periventricular (LPV) junto con la Dra. Betty Banker [15]. Con sólo cruzar la calle, se encontraba allí otro hospital, Enfants Assistés. Allí, el Profesor Thieffry fue uno de los primeros en enseñar neurología pediátrica en Francia. Con él trabajaba un capacitado asistente lleno de vigor, el Dr. Aicardi. Todos en nuestra especialidad estamos aún aprendiendo de él.

Pasé la mayor parte de mi tiempo en París, en el Centro de Maternidad Baudeloque, con la Dra. Colette Dreyfus-Brissac. Fue ella quien realizó el trabajo básico fundamental en EEG neonatal, en realidad la primera investigación neurofisiológica útil en neonatos. Ella describió el trazado alternante de sueño en el recién nacido normal y lo contrastó con el patrón de *burst suppression* y el sombrío pronóstico de este último [16]. También delineó los cambios del EEG en relación con la edad gestacional [17] y además describió los patrones de crisis eléctricas en el niño de muy corta edad. Muchos autores describieron el EEG del recién nacido posteriormente, pero meramente 'reinventaron la rueda'. En 1986, Mizrahi y Kellaway [18], mediante vídeo-EEG, demostraron que el 85% de los movimientos adventicios conocidos como crisis sutiles probablemente no eran crisis, puesto que dichos movimientos no mostraban correlación eléctrica.

Otras técnicas electrofisiológicas que se aplicaron a los recién nacidos a mediados de los años setenta fueron los potenciales evocados, visuales, somatosensoriales y auditivos del tallo cerebral (PEATC). Interpretados adecuadamente, éstos pueden ser útiles para pronosticar la evolución neonatal, pero deben realizarse de forma seriada. Los PEATC son también muy válidos para evaluar la audición en los recién nacidos [19-21].

Antes de proceder a la exposición de otros avances neurodiagnósticos, debo mencionar el hecho de que una multitud de equipos, pruebas y procedimientos no neurológicos que hoy damos por sentado, entre ellos la medición electrónica del pulso y la monitorización respiratoria, los catéteres umbilicales para medir la presión arterial y que permitieron tomar muestras con un recambio rápido, fueron de gran ayuda para mejorar el cuidado neonatal en la década de los setenta. No puede uno separar los cuidados pediátricos de los neurológicos, y estoy seguro de que

he pasado por alto muchas otras técnicas y procedimientos importantes.

La neuroimagenología, que apareció a principios de los setenta, comenzando con la tomografía axial computerizada (TAC), ha sido de gran utilidad en la evaluación *in vivo* del SNC del recién nacido. Hacia la mitad de la década la técnica estuvo disponible para el recién nacido, pero la principal dificultad radicaba en el hecho de que el equipo podía encontrarse a gran distancia de pacientes muy enfermos, en momentos muy críticos, razón por la cual sólo unos pocos estudios se completaron hacia el final de los setenta. Afortunadamente, se pudo disponer del ultrasonido (US) portátil, que permitió, hacia el final de la década, la realización de evaluaciones junto a la cama del enfermo [22]. A medida que la técnica ha ido mejorando y se ha ganado experiencia en la interpretación de la misma, el US se ha convertido en un instrumento de inestimable valor en el cuidado neonatal e intrauterino.

En los años ochenta se produjo el advenimiento de la imagenología por resonancia magnética nuclear (RMN), técnica que se perfecciona cada día más. De los procedimientos más simples de T_1 y T_2 , con imágenes de difícil interpretación que nos informaban de la anatomía y la patología a principios de los ochenta, hemos avanzado hacia nuevas técnicas como la de *diffusion-weighted image* [23] y la imagenología funcional [24] a finales de la década, las cuales nos informan de la fisiopatología y la función. Además, la angiografía por resonancia magnética (ARM) ha permitido visualizar el árbol vascular, aunque aún no con la precisión de la angiografía más invasiva. De nuevo, la cercanía de estos medios al recién nacido es muy importante, aunque el transporte, sedación y apoyo del paciente es actualmente mejor. Gradualmente, deben desarrollarse medios terapéuticos no ferrosos de manera que incluso el niño intubado pueda someterse al potente campo magnético.

Una importante variante de las técnicas de resonancia magnética ha sido la resonancia magnética espectroscópica (RME). El uso ya sea de la RME fosfórica o protónica [25] ha permitido el estudio *in vivo* del ácido láctico y el fosfato, entre otros compuestos, lo cual ha conllevado nuevos conocimientos acerca de los cambios bioquímicos cerebrales en circunstancias normales y patológicas. En el cerebro del neonato, la RME-H ha sido útil en el pronóstico de la asfisia neonatal [26]. La técnica deberá seguir mostrando su utilidad en brindar valiosa información bioquímica en una variedad de trastornos bioquímicos que afectan el cerebro del neonato.

En la pasada década, la espectroscopía cercana a la banda infrarroja (ECIR), un procedimiento que se puede realizar de forma portátil, se ha utilizado como un medio de investigación para el estudio de la hemodinamia y oxigenación cerebral *in vivo*. Ejemplos de su utilidad potencial incluyen la determinación del estado de oxigenación fetal durante el parto o, en el neonato, durante la realización de cirugía con circulación extracorpórea. El flujo sanguíneo cerebral y el volumen sanguíneo cerebral pueden medirse instantáneamente y a medida que se modifican [27]. Teóricamente, esta información puede servir de guía para la operación durante el parto o la cirugía. Puesto que la ECIR es no invasiva y portátil, existe una gran expectativa en relación con esta técnica.

AVANCES TERAPÉUTICOS

Los nuevos tratamientos y la yatrogenia probablemente van siem-

pre de la mano. A medida que se desarrollaron incubadoras con el objetivo de proteger a los recién nacidos, mantenerlos con la temperatura adecuada y administrarles oxígeno, Terry [28] descubrió, en 1942, que algo estaba ocasionando ceguera con fibroplasia retrolenticular (FRL) en los pequeños prematuros. No fue hasta el año 1952 cuando tres distintos médicos ingleses, Cross, Evans y Campbell [28], sugirieron, cada uno por separado, que un ambiente con alto contenido de oxígeno podría estar relacionado con dicha entidad. En 1952 los estudios de Silverman et al [29] concluyeron que un 27% de los neonatos sometidos a oxigenoterapia 'rutinaria' a concentraciones de un 50%, en períodos de entre 3 a 63 días, desarrollaban algún estadio de la enfermedad.

En aquella década, el arriba mencionado, William Silverman, realizó también un famoso estudio controlado que mostró que la morbimortalidad era más elevada en prematuros mantenidos a una temperatura de 29 °C en comparación con aquellos que se mantenían en un ambiente a 32 °C [30]. A la luz del pensamiento reciente acerca de la hipotermia como tratamiento para la encefalopatía hipóxico-isquémica, es importante notar que esta práctica de mantener al niño tibio la asumen en todas las UCIN que conozco. Esta indicación formal podría tener consecuencias paradójicas en los neonatos asfícticos, como comentaré más adelante.

En la década de los cincuenta, una década de mucha actividad, la introducción de las transfusiones de recambio para la eritroblastosis fetal en niños de madres Rh⁻ eliminó prácticamente el kernícterus allí donde la técnica se encontraba disponible. Se usaron los antibióticos para la sepsis y para la profilaxis de las infecciones. Curiosamente, se halló que el sulfixozazol, empleado con estos objetivos, empeoraba la ictericia y provocaba algunos casos de kernícterus, puesto que el medicamento utilizaba sitios de unión disponibles en la albúmina. Se encontró también que individuos con deficiencia de G6FD desarrollaban hemólisis con el uso de las sulfas. El cloranfenicol, un espléndido antibiótico de amplio espectro, se comenzó a utilizar de forma extendida. Desafortunadamente produjo, en neonatos, el letal síndrome 'gris' cuando los niveles eran muy elevados. Posteriormente, y con una frecuencia prácticamente anual, han surgido otros antibióticos para cubrir un espectro cada vez mayor de enfermedades. En las últimas dos décadas se han desarrollado algunos agentes antivíricos.

En la década de los sesenta surgieron las UCIN como hoy las conocemos. Estas unidades florecieron a medida que se desarrollaron las técnicas para brindar apoyo respiratorio. En este sentido, los ventiladores mecánicos beneficiaron a los neonatos muy pequeños así como a los niños a término que presentaban síntomas cardiorrespiratorios, sistémicos o del SNC. Un aspecto negativo derivado de lo anterior fue la preservación de la vida en pequeños prematuros con lesiones extremas, así como el desarrollo de efectos secundarios a largo plazo, tales como la displasia broncopulmonar y sus complicaciones. Hacia finales de la década y principios de la siguiente, comenzó a disponerse de catéteres fijos para la arteria umbilical y que se utilizaban en niños lo suficientemente enfermos como para requerir la evaluación frecuente de los gases sanguíneos. A finales de la década, las madres con factor Rh⁻ comenzaron a recibir inmunoglobulina para evitar la sensibilización al factor Rh. Hacia la mitad de la década siguiente, la enfermedad por factor Rh en el recién nacido pasó a ser una entidad rara.

En los setenta comenzaron a practicarse operaciones a corazón abierto con circulación extracorpórea. El refinamiento en las

técnicas de ventilación, tales como la CPAP con tenedor nasal pero sin la necesidad de intubación, ha constituido otro importante avance de esta década. La nutrición parenteral total (NPT), llevada a cabo por primera vez por Dudrick [31] a finales de los sesenta, pasó a ser muy importante en las unidades de terapia en los setenta y lo ha sido hasta hoy, ya que ha permitido satisfacer los requerimientos calóricos y probablemente ha ayudado a preservar el cerebro. La septicemia ha sido el problema más importante ocasionado por esta técnica, asociada al uso de catéteres endovenosos fijos. El ultrasonido, avance diagnóstico ya mencionado, permitió un seguimiento muy estrecho de las hemorragias intraventriculares (HIV) y de la hidrocefalia, lo cual posibilitó la aplicación de tratamientos extra e intrauterinos. La amniocentesis pasó a ser habitual en los embarazos de alto riesgo.

En los años ochenta las técnicas utilizadas para la cirugía cardiovascular en las cardiopatías congénitas se utilizaron también en las enfermedades pulmonares rebeldes al tratamiento. Casos graves de aspiración meconial y de persistencia de la circulación fetal se trataron mediante el oxigenador de membrana extracorpórea (OMEC). Algunos de los que eran sometidos a circulación extracorpórea desarrollaban, entre otras complicaciones, un síndrome coreico rebelde al tratamiento; algunos de los tratados con el OMEC sufrían de hemorragias intracraneales, hipoxia e infartos; sin embargo, a pesar de ello, sobrevivían más pacientes. En ocasiones era difícil precisar si las afectaciones subsiguientes a estos procedimientos se debían a los mismos o a los procesos subyacentes [32].

En los años noventa hemos asistido a la introducción de los ventiladores de flujo de alta frecuencia. No está claro si estos problemas pulmonares cedían más rápidamente, pero algunos estudios de seguimiento hicieron notar un incremento en la incidencia de LPV, atribuida por algunos a hipocapnia [33]. Un avance muy importante fue el uso de surfactantes naturales y artificiales en recién nacidos de bajo peso con el objetivo de disminuir el síndrome de distrés respiratorio (SDR) [34]. Esta terapia, así como la administración profiláctica de esteroides a mujeres en proceso de parto prematuro, ocasionó un descenso en la incidencia del SDR así como de la HIV, sin una clara relación pero que significó un logro muy gratificante [35]. La aplicación de las técnicas de ADN, mediante el uso de RCP [36], ha conducido a un diagnóstico intrauterino y neonatal más preciso. Esta tecnología permite un amplio margen de opciones terapéuticas, las cuales van desde la terminación electiva del embarazo hasta el seguimiento intrauterino cuidadoso y, en ocasiones, la terapia intrauterino, además de capacitar al clínico para actuar rápidamente y de forma apropiada en el momento del nacimiento. Las mencionadas innovaciones permitieron concluir la última década del segundo milenio con una nota muy esperanzadora.

A continuación trataré de revisar algunas categorías de la enfermedad neonatal, así como algunas entidades específicas cuyo manejo ha cambiado ostensiblemente durante los últimos cincuenta años.

LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS

El diagnóstico intrauterino de las malformaciones congénitas del SNC, así como de las enfermedades metabólicas que afectan a dicho sistema, las cuales tienen por lo general una base hereditaria, representan ejemplos impresionantes de avances diagnósticos y terapéuticos en los pasados veinte años. Actualmen-

te, el diagnóstico de una de estas entidades podría establecerse a partir del examen mediante una biopsia de las vellosidades coriónicas entre las 8 y las 12 semanas, o del líquido amniótico entre las semanas 16 y 20, o mediante ultrasonido a partir de la vigésima semana de gestación. Si todo esto no fuera suficiente para realizar el diagnóstico, la obtención de una muestra de sangre fetal constituye una opción en la actualidad, aunque la mortalidad fetal puede ser elevada, entre un 1 y un 2% [36]. Uno puede seguir el desarrollo del feto hasta su madurez mediante los estudios de ultrasonido. Las malformaciones y su progresión también se siguen mediante este método, capaz también de proporcionar amplia información desde el punto de vista obstétrico. El seguimiento puede evidenciar signos de sufrimiento fetal y permitir la elección de un parto adelantado.

La amniocentesis ha estado disponible de forma habitual desde los años setenta, inicialmente para la detección del síndrome de Down en mujeres por encima de los 35 años. Esta prueba permite, además, el diagnóstico de otras anomalías cromosómicas. Por otra parte, la amniocentesis también se utiliza para la determinación de los niveles de alfafetoproteína y para el análisis del ADN de células fetales utilizando una técnica adecuada para amplificar regiones de interés específico en el genoma. En caso de existir un elevado índice de sospecha de enfermedad hereditaria, la toma de una muestra de las vellosidades coriónicas puede realizarse entre las 8 y las 12 semanas, con la ayuda de ultrasonido. Esta biopsia de las vellosidades coriónicas proporciona una fuente de ADN y de células para cultivo y posterior análisis, tal como el análisis cariotípico, así como también estudios de las proteínas. En algunos casos, cuando las parejas desean ser más conservadoras, debido a una mala experiencia previa con un niño afectado, los estudios de reimplantación pueden realizarse en trofoblastos antes de su implantación en el útero [36].

Mencionaré dos ejemplos de mi propia experiencia para ilustrar lo valioso del diagnóstico intrauterino. El primero fue un caso en el cual se detectó una dilatación ventricular a las 20 semanas de gestación, al realizar el primer ultrasonido. Un nuevo ultrasonido hizo notar que la dilatación era real pero sin ninguna alteración perceptible del manto cerebral o aumento del diámetro ventricular. No se observó meningocoele u otras alteraciones cardíacas o renales. Se realizó una amniocentesis para investigar AFP, estudios cromosómicos, en particular de los cromosomas 13 y 18, y tipificación sexual. El sexo femenino excluyó el diagnóstico de hidrocefalia ligada al cromosoma X. Se investigó la serología materna en búsqueda de evidencias de toxoplasmosis, la cual puede causar hidrocefalia. Estos estudios fueron normales. El paciente fue seguido cada dos meses con US sin que se observara incremento subsiguiente del diámetro ventricular. A las 34 semanas, el diámetro biparietal sugirió al obstetra que el parto transvaginal podría ser complicado. Una estudio de la razón lecitina/esfingomielina realizado a partir de la amniocentesis mostró que el grado de madurez pulmonar era limítrofe. Se decidió administrar un curso esteroideo durante una semana a la paciente, y después se procedió a la realización de una operación de cesárea. El niño no presentó SDR, sin embargo se administró un surfactante. La circunferencia cefálica fue de 35 cm, por encima del 97%, sin prominencia de las fontanelas ni signo del sol poniente. El US y la TAC mostraron unos ventrículos moderadamente dilatados lo cual sugirió estenosis acueductal. Se procedió a realizar una derivación ventriculoperitoneal, que trascurrió sin incidentes. Se había dado alguna consideración también a la posibilidad de intervención intrauterino, pero la experiencia

ha demostrado que ésta no es muy exitosa. El niño se encuentra bien en la actualidad.

Otro ejemplo de mi propia experiencia es el de un neonato a quien vi inicialmente por presentar un estado de coma y convulsiones, al segundo día después del parto. El amonio sérico se encontraba muy elevado. Se realizó una exanguinotransfusión, lo cual no es el procedimiento de elección. Tardamos tres días en conseguir que fuera transferido a un centro especializado en enfermedades hepáticas en otra ciudad. Con una dieta hipoproteica más benzoato de sodio el niño presentaba, a los 5 años de edad, un desarrollo mental y motor muy lento.

La madre de este niño quedó embarazada de nuevo. Ella deseaba encarecidamente retener la criatura, estuviese afectada o no. Desafortunadamente, una biopsia de las vellosidades coriónicas, estudio del ADN y una amniocentesis indicaron el diagnóstico de ausencia de la enzima necesaria para la conversión del carbamil fosfato en citrulina, lo cual se confirmó posteriormente mediante el estudio intrauterino de una muestra del cordón umbilical. En esta ocasión estábamos preparados para intervenir en el momento del nacimiento, antes de que se desarrollaran las convulsiones y el estado de estupor y coma; con un nivel de amonio de 75, el niño se trasladó al mismo centro especializado donde había sido atendido su hermano. Se pudo comenzar la dieta prácticamente desde el mismo nacimiento. A los 3 años el niño presenta un desarrollo normal. Con posterioridad, la madre tuvo otro niño no afectado por la enfermedad.

LA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR

De las distintas formas de hemorragia intracraneal (HIC), la hemorragia intraventricular (HIV) ha venido a ser la forma más común en neonatos, en particular en los de muy bajo peso al nacer (MBPN), es decir, con un peso por debajo de 1.500 g. La HIV ha desplazado a la hemorragia subdural como la forma más frecuente de HIC en la última mitad de la presente década, no sólo porque la enfermedad hemorrágica del recién nacido es rara cuando se administra vitamina K profilácticamente, sino también porque, desde finales de los años sesenta, el número de neonatos con MBPN que sobreviven al menos de tres a seis horas después del nacimiento ha aumentado considerablemente desde que fue posible mantenerlos vivos mediante el uso de ventiladores mecánicos.

Aunque esta forma de hemorragia se ha asociado por mucho tiempo con la prematuridad, su incidencia exacta no era, por supuesto, evidente en los neonatos vivos, puesto que la correlación clínica con el evento en cuestión era pobre. Un estudio en el año 1957 correlacionó la presentación de hemorragias grandes con una disminución del hematocrito [37], pero su frecuencia exacta no se estableció en neonatos nacidos vivos y sobrevivientes hasta finales de los años setenta con el advenimiento de la TAC y el US. Aunque, como ya se ha mencionado, la TAC estuvo disponible desde 1973, no fue hasta 1977 cuando los estudios realizados por Papile [38] y Krishnamoorthy [39] mostraron la variabilidad en la extensión de la lesión. La clasificación acuñada inicialmente por el primero de los mencionados doctores, basada en grados del I al IV, todavía se usa en la actualidad [40]. A principios de los ochenta, sobre la base del US, se pudo estimar que en neonatos de 1.500 g, o menos, de peso al nacer, la incidencia era de entre un 40 y un 50%. La misma ha venido disminuyendo hasta un 20-25%, a finales de los años ochenta [41], y hasta una tasa global de poco menos de un 20%

en la pasada década. Sin embargo, los niños de MBPN <1.000 g aún presentan una incidencia de un 40% [42]. La importancia de este tipo de hemorragia en la neurología neonatal se mantiene debido a que la supervivencia de niños que pesan menos de 750 g ha alcanzado un 85% en algunos países, dejando así a más sobrevivientes con la secuela de esta entidad, a menudo coexistente con anoxia, lo cual es causa de LPV.

Aún no está claro si el origen de la hemorragia grado I, en la placa germinativa, es venoso, arterial o de ambos tipos, pero podría ser que la hemorragia grado IV no fuese una simple extensión de sangre que se abre paso fuera del ventrículo a partir de una hemorragia grado III, sino más bien, parece ser que el daño parenquimatoso resultante de una hemorragia grado IV es consecuencia de un sangramiento dentro de un infarto periventricular grande, ocasionado por un incremento de la presión venosa combinado con anoxia [3].

Teniendo en cuenta que el pronóstico de la HIV grado IV es sombrío, el énfasis debe ponerse en la prevención. En primer lugar, la prevención de la prematuridad, lo cual, obviamente, es una tarea nada fácil que no podemos revisar aquí. Extender el embarazo hasta las 32-33 semanas, si fuera posible, sería una forma eficaz de prevención. Puesto que ni los agentes tocolíticos, ni los intentos de evitar la prematuridad han sido muy exitosos, la prevención farmacológica, antes y justo después del nacimiento, ha ganado mucho terreno en los últimos tiempos.

El uso de dosis bajas de indometacina inmediatamente después del nacimiento ha demostrado ser eficaz en la reducción de la incidencia de HIV, grados III y IV, según el estudio de Ment et al [43]. El temor de que una disminución del flujo sanguíneo cerebral indujera hipoxia y afectase el nivel de inteligencia no ha sido concretado hasta la fecha en sus estudios de seguimiento hasta la edad de 4 años [44]. Por supuesto, en estos estudios se ha puesto de manifiesto que las deficiencias en el aprendizaje, la atención y la conducta pueden no ser evidentes hasta una etapa escolar bien avanzada.

El uso preparto de esteroides en mujeres que parecen destinadas a presentar un parto prematuro ha disminuido ciertamente la incidencia de SDR y, al parecer, la de HIV. Aún más, la terapia surfactante, en uso desde principios de los años noventa, también ha disminuido la incidencia y gravedad del SDR. Aunque estas dos últimas entidades se superponen en su ocurrencia, no parece existir una relación de causa y efecto. Mediante el uso del análisis estadístico, conocido como regresión logística por etapas, Shankaran et al [45] concluyeron que la administración de esteroides antes del nacimiento se asociaba con una disminución del riesgo de HIV grados III y IV; de manera que, una combinación de factores, no todos ellos claramente conocidos, ha disminuido la incidencia de HIV excepto en los neonatos de MBPN.

HIDROCEFALIA

Una de las complicaciones obvias de la HIV es la hidrocefalia. Como resultado del paso de sangre desde los ventrículos hacia el espacio subaracnoideo, cierto porcentaje de los pacientes que sufren hemorragia grados II, III y IV desarrollan un bloqueo del espacio subaracnoideo, normalmente en la base del encéfalo, donde la hemorragia tiende a acumularse y a producir fibrosis. De los pacientes que desarrollan ventriculomegalia, se ha notado que un 65% presentan sólo una dilatación progresiva y transitoria, la cual se estabiliza o tiende a regresar después de varias semanas. Un 30% avanzan hacia un aumento crónico de la pre-

sión intracraneal (PIC), circunstancia que requiere tratamiento quirúrgico. Sólo un 5% desarrollan una hidrocefalia aguda, como resultado de un aumento inmediato de la presión intracraneal tras un sangramiento importante [46].

El interrogante acerca de cuándo deben intervenir los niños con ventriculomegalia no tiene una clara respuesta. Existe un acuerdo bien establecido en cuanto a que la intervención muy temprana debe evitarse, debido a la posibilidad de resolución espontánea y a las complicaciones que pueden presentarse, tales como el mal funcionamiento del sistema derivativo y las infecciones, que ocurren con mayor frecuencia en este grupo de muy corta edad [47]. De manera que, aun en presencia de una elevación de la PIC, posiblemente esté justificado el uso de medidas que permitan contemporizar con el problema, como las punciones lumbares, los drenajes ventriculares externos y los tratamientos medicamentosos, o el uso de acetazolamida y furosemida. Una combinación de rasgos clínicos y neurorradiológicos, no sólo el tamaño ventricular, deben decidir acerca de si debe implantarse un sistema derivativo permanente. Más de un 50% de los niños a quienes se aplica el procedimiento después de una HIV presentan evidencias de retraso psicomotor [3]. En buena medida el sufrimiento cerebral de estos niños se debe al problema subyacente y no a la derivación, pero esto no es una razón válida para añadir una nueva lesión mediante un procedimiento innecesario.

INFECCIÓN

Por la fecha en que comencé mi especialidad en pediatría, hacia 1960, el panorama de las infecciones en el recién nacido había comenzado ya a cambiar. La sífilis congénita, al menos en el medio neoyorquino, era por entonces una entidad rara debido a la detección y tratamiento de las embarazadas seropositivas. Era necesario tratar a muchos bebés seropositivos sintomáticos porque en esa etapa uno no podía diferenciar si la seropositividad provenía de la madre o del niño. Raramente observábamos a un paciente con secreción nasal, ictericia, alteraciones óseas y celularidad anormal en el LCR si había sido tratado con penicilina durante largo tiempo [48]. Recuerdo haber visto sólo dos casos de sífilis neonatal activa en dos años de residencia.

Las causas de enfermedad bacteriana eran diferentes a principios de los años sesenta. En casos de meningitis neonatal, no sólo se preocupaba uno por los microorganismos Gram negativos, en particular, *E. coli*, *P. vulgaris* y *P. aureuginosa*, como en la actualidad, sino también acerca de las formas resistentes de estafilococos que podían ser causa de infecciones locales, septicemia e infecciones del SNC. Hacia finales de los sesenta, el estreptococo hemolítico del grupo B (EHB) pasó a ser la causa más frecuente de septicemia y meningitis. Cuando lo adquirían en los primeros cinco días, la sepsis constituía el cuadro clínico predominante, con un 10-20% de incidencia de meningitis. La mortalidad era elevada. Cuando la enfermedad se presentaba algo más tardíamente, a las 2-3 semanas de edad, la forma meningítica era más común. La mortalidad era menos elevada en estos casos con meningitis pero la morbilidad neurológica era de entre un 50 y un 80%. En los pasados 6 años debe hacerse notar que la incidencia de EHB en recién nacidos ha disminuido en dos tercios, puesto que las embarazadas están siendo examinadas y tratadas antes o durante el parto [49]. Los microorganismos Gram negativos son en la actualidad, nuevamente, los patógenos bacterianos más frecuentes en este país, al menos por ahora.

Los patógenos víricos han sido de mucha importancia como

invasores intrauterinos y posnatales del SNC. Durante mis residencias en los años sesenta, el síndrome rubeólico, con microcefalia, cataratas, sordera y cardiopatía congénita, era el problema vírico más frecuente. El grado de afectación dependía de cuán temprano durante la gestación se produjera la adquisición del virus por la madre y su transmisión al feto. La vacunación, allí donde está disponible, casi ha eliminado este problema [50].

A principios de los años setenta, el virus de inclusión citomegálica era considerado como la causa más común de microcefalia y sordera congénita. Esta enfermedad es raramente activa en el momento del nacimiento pero puede presentarse con ictericia, hepatomegalia y posiblemente encefalitis. Las calcificaciones periventriculares pueden estar presentes muy tempranamente después del nacimiento, al igual que la coriorretinitis. El ganciclovir es eficaz en algunos casos de esta enfermedad, con un incremento en la resistencia al mismo que se observa, en la actualidad, en relación con nuestra nueva y más temida forma de infección vírica hasta la fecha, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) [51].

El Dr. James Oleske, en Newark reconoció, en 1982, el primer caso de sida en un niño [52]. La infección por VIH y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), son posiblemente, en la actualidad, el mayor reto médico a nivel mundial. Al encontrarme en aquellos momentos en la University of Medicine and Dentistry, en Newark (EE.UU.), seguí muy de cerca el desarrollo de este problema, particularmente en cuanto a su relación con el SNC. Al respecto, mis colegas los Dres. León Epstein y León Scharer y Mark Mintz [53] realizaron algunas de las descripciones clinicopatológicas básicas en la etapa más temprana del conocimiento acerca de la repercusión de la enfermedad sobre el SNC en el niño. La incidencia global continúa en aumento tanto en adultos como en niños.

Los niños se infectan mayormente por la vía vertical, ya sea intraútero o al pasar por el conducto del parto. La transmisión de madre a niño a través de la leche materna continúa siendo una importante preocupación en los países subdesarrollados. Los nuevos tratamientos y las combinaciones de medicamentos antivíricos están en la actualidad estabilizando durante más tiempo a los niños afectados por el mal, y de alguna manera preservando el cerebro, pero los niños enfermos y sin tratamiento precoz sobreviven algún tiempo pero con una terrible carga neurológica. En la mayor parte de las regiones donde el VIH es endémico, la población no puede pagar los altos precios de los medicamentos. El mayor tratamiento profiláctico después de muchos estudios clínicos es el hecho de que la tasa de niños infectados en el momento del nacimiento disminuye considerablemente en las mujeres tratadas con zidovudina durante la gestación [54]. El uso de medicamentos poco después del nacimiento para disminuir la posibilidad de transmisión de madre a hijo se está explorando en la actualidad, pero probablemente sólo una vacuna eficaz podrá detener la extensión del VIH.

El herpes simple se consideraba una rareza en el SNC cuando yo realicé mi residencia. Posteriormente, a mediados de los años sesenta, se observó que el mismo era la causa más frecuente de encefalitis esporádica en el humano. Algunos casos de meningitis aséptica en el neonato, casos muy graves y fatales, presentaban cuerpos de inclusión y evidencias *postmortem* de infección por herpes. Se llegó a la conclusión de que la infección en ocasiones se presentaba en el período neonatal como una encefalitis severa, con convulsiones y una grave morbilidad (mortalidad del 50%), pero la mayoría de las veces no se observaba en el canal de parto de la madre el herpes tipo I, como en el adulto, sino el

tipo II. La enfermedad, aunque rara, debe tenerse en cuenta durante el período neonatal, y el diagnóstico de sospecha debe confirmarse mediante estudio del LCR (PCR) [55]. El tratamiento con aciclovir no debe esperar a la confirmación del diagnóstico. Incluso con el tratamiento, que generalmente elimina el agente vírico, la morbilidad es elevada.

Por último, me referiré a la toxoplasmosis. La tasa parece ser más elevada en Francia que en otros países. Cuando se adquiere tempranamente durante la gestación, puede ser muy destructiva para el feto (ha sido diagnosticada intraútero) y causar hidrocefalia junto con enfermedad sistémica. Una forma menos grave puede presentarse con coriorretinitis, con o sin microcefalia [48]. En la actualidad se dispone ya de un tratamiento para la enfermedad activa. Aunque el conocimiento de su presencia en la carne cruda ha disminuido su incidencia, no se prevé la prevención total.

LA ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA

Una de las entidades clínicas más controvertidas, y sobre la que más se discute desde que comencé a vincularme con el cuidado neonatal, se conoció durante muchos años con el nombre de *asfixia neonatorum*, si bien, en la actualidad, se prefiere el término de encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI). Este complejo asintomático ocurre, al nacer, en niños de 36 o más semanas de edad gestacional y sigue siendo uno de los procesos neurológicos más de vastadores en el neonato [56]. Aunque la presunta comprensión de la fisiopatología de la EHI neonatal ha avanzado en gran medida durante la pasada década, existen pocas, si es que alguna, intervenciones terapéuticas que permitan prevenir o mitigar este terrible proceso.

En 1976, Sarnat y Sarnat [57] realizaron una clasificación, basada en los estadios, que todavía hoy se utiliza con frecuencia: I) Estado hiperalerta con EEG normal. II) Somnolencia patológica, hipotonía y crisis múltiples. III) Estupor, flacidez y depresión de la función troncoencefálica. En general, se dice que el estadio I presenta poca morbilidad a largo plazo, en tanto que los que se presentan en los estadios II y III tienen un pobre pronóstico en términos de desempeño intelectual y motor. El síndrome ha sido considerado por algunos como el mayor indicador de daño hipóxico-isquémico en niños con riesgo de sufrir secuelas neurológicas [3]. Aunque la entidad de asfixia perinatal fue atribuida a muchos niños que posteriormente resultaron tener una parálisis cerebral (PC) infantil, su contribución ha sido en realidad subestimada. En el presente, no sabemos cuál es el origen del síndrome en un 40% de los niños que terminan presentando trastorno de la función motora. En un estudio cooperativo prospectivo de gran magnitud realizado por Nelson y Ellenberg [58], en sólo un 10% de los niños nacidos a término se podía vincular su deficiencia neurológica con asfixia perinatal.

Aunque la monitorización fetal durante el trabajo de parto, acompañada de una intervención obstétrica precoz, ha contribuido de forma mínima a disminuir la incidencia de EHI, una vez que se ha establecido completamente el cuadro clínico poco se ha podido alcanzar en términos de un tratamiento capaz de 'salvar el cerebro'. Los ventiladores y los tratamientos de sostén agresivos han conseguido mantener vivos a niños con graves encefalopatías pero la grave morbilidad a largo plazo en términos de parálisis cerebral, retraso mental y convulsiones no parece haberse modificado en los que sobreviven.

La razón por la cual la incidencia de la entidad permanece estática, 2-4 por cada 1.000 nacidos vivos, incluso allí donde se

dispone de los recursos obstétricos más avanzados, parece ser el hecho de que las causas se presentan de forma brusca, por ejemplo, la hipotensión materna, la placenta abrupta y las dificultades inesperadas durante el trabajo de parto, de manera que es poca la prevención que puede tenerse para evitar la asfixia en estos casos.

Durante la última década del pasado siglo, nuevas técnicas, las investigaciones en las ciencias básicas y las experiencias con las intervenciones experimentales en animales han permitido aumentar una cautelosa esperanza de que pueda llegar a disponerse de un tratamiento exitoso para la EHI. Hasta ahora, las terapias farmacológicas, eficaces en modelos animales, no han tenido éxito en humanos en el contexto de ensayos muy limitados. Algunos buenos resultados obtenidos recientemente en animales sometidos a asfixia y tratados con enfriamiento encefálico han creado nuevamente una cautelosa esperanza para el recién nacido con EHI [59]. Estudios de seguridad preliminares con 'hipotermia cerebral' en niños con EHI han sido exitosos [60].

Trataré muy brevemente de resumir algunos de los nuevos conocimientos que contribuyen al mencionado optimismo. Se había pensado previamente que después de una anoxia-isquemia grave todas las neuronas afectadas morían inmediatamente o se encontraban gravemente dañadas. En la actualidad, el pensamiento es de que durante un insulto anóxico generalizado, la patología tiende a ser multifocal, con ciertas áreas selectivamente vulnerables, y que alrededor de los focos de neuronas con un daño irreversible existe una penumbra de tejido y células que pueden morir o sobrevivir. Éstas son células que pueden avanzar hasta la necrosis o ser inapropiadamente dirigidas hacia un programa de muerte celular conocido como apoptosis. Si no se puede intervenir dentro de un período determinado, la llamada 'ventana terapéutica', el proceso se torna irreversible [61]. La duración de esa ventana no se conoce con exactitud, pero es probablemente cuestión de unas pocas horas [62].

Bioquímicamente, en las células que no mueren inmediatamente, la anoxia puede conducir a un fallo energético con depleción del ATP [61-63]. La isquemia conduce a insuficiencia celular. En el momento del insulto también se observa un fallo de la bomba de Na/K, con un incremento en la liberación de glutamato, lo cual conduce a una excesiva liberación de calcio en el medio intracelular. Esto conduce a lisis de la membrana celular, con liberación de sintetasa de óxido nítrico (SON) y la formación de ON [64], uno de los radicales libres que conduce a una ulterior necrosis celular y/o apoptosis a través de mecanismos excitatorios. Este proceso, irónicamente, puede empeorar durante la reperfusión de la zona afectada; de manera que el insulto se conoce actualmente como daño hipóxico-isquémico por reperfusión (HI/R) [65].

Podríamos decir que hay enfoques específicos e inespecíficos que pudieran disminuir los efectos de la asfixia. Durante los pasados años se han ensayado un número de tratamientos inespecíficos con el objetivo de tratar de limitar el daño cerebral. Éstos incluyen el uso de esteroides, diuréticos, glucosa hipertónica y barbitúricos. De éstos, sólo la hiperglicemia podría resultar ligeramente eficaz [66]. A partir del conocimiento revisado anteriormente, los investigadores han tratado de utilizar inhibidores químicos específicos en los distintos niveles del daño celular. Johnston y Du Plessis [61] organizaron los mecanismos de acción de los neuroprotectores en cuatro grandes categorías: 1. La prevención de la liberación de neurotransmisores excitatorios (fundamentalmente glutamato) en la hendidura sináptica; 2. La prevención de la acumulación de calcio citosólico; 3. La inhibición de los me-

canismos desencadenados por la sobrecarga de calcio, 4. La prevención de la lesión microvascular.

La prevención de la acumulación excesiva de glutamato puede lograrse mediante la inhibición presináptica de su liberación utilizando adenosina y sus análogos, tales como el baclofén. La adenosina endógena, aparentemente, no es suficiente, y el producto exógeno, el baclofén, no ha sido evaluado desde el punto de vista de la neuroprotección.

Por otra parte, los antagonistas del glutamato (bloqueadores), tales como la dizocilpina (MK-801) son teóricamente eficaces y han disminuido la pérdida neuronal en animales hipoxémicos. En humanos, sin embargo, los resultados no son claros [67]. Los efectos de otros bloqueadores, tales como el dextrometorfán, que han sido utilizados en adultos como antitusígeno están aún por probar en neonatos asfícticos. De forma retrospectiva se ha observado que el magnesio posiblemente contribuya a disminuir el daño de la sustancia blanca en los prematuros [68], pero no se ha probado que sea eficaz en el niño a término con EHI. Los efectos secundarios son hipotensión y depresión respiratoria sin un beneficio claro [69].

Una vez que el calcio penetra en la célula en cantidades excesivas, puede ser muy dañino y causar no sólo lisis de la membrana celular y formación de ON, sino también dar lugar a la formación de otros radicales libres y activar proteasas. Esto conduce a un daño de la membrana celular y alteraciones de la función mitocondrial. Por último, esta cascada conduce, mediante el estrés oxidativo, a la muerte celular.

Se puede tratar de detener el influjo de calcio hacia el medio intracelular mediante el uso de bloqueadores de los conductos para el calcio. El uso de nicardipina en un pequeño ensayo con niños asfícticos produjo serios efectos secundarios desde el punto de vista cardiovascular y debió ser discontinuado [70]. De forma alternativa, el uso de agonistas del GABA podría inhibir la entrada de calcio al interior de la célula. Los productos tiagabina y vigabatrina se usan en el tratamiento de las crisis epilépticas pero no han sido ensayados en la EHI. Recientemente se han detectado lesiones retinianas con el uso de vigabatrina como tratamiento de los espasmos infantiles [71].

Una vez que ocurre la entrada excesiva de calcio, otra estrategia consiste en limitar el daño causado por el ON y otros radicales libres. El uso de vitamina E se considera más útil antes del tratamiento que con posterioridad al evento asfíctico. El alopurinol podría actuar como un depurador de radicales libres. Muchos experimentos en animales sugieren que esta sustancia puede ser eficaz en varios órganos con posterioridad a la asfíxia. Un estudio en neonatos pretérmino realizado con el objetivo de disminuir la LPV resultó insatisfactorio si es que no perjudicial [72].

Para resumir, el uso de agentes específicos con el objetivo de inhibir o detener el daño neuronal hipóxico-isquémico no ha tenido éxito hasta el presente. Teniendo en cuenta este fracaso, se realiza un intento de ensanchar la ventana terapéutica teórica unas horas más dando así más tiempo para la acción de varios agentes terapéuticos.

Es una observación realizada por muchos el hecho de que bajas temperaturas corporales pudieran beneficiar a pacientes con lesiones traumático-anóxicas [73]. En los años sesenta y setenta algunos clínicos disminuían la temperatura corporal de forma habitual en niños asfícticos y documentaron buenos resultados. También se utiliza la hipotermia generalizada en los procesos que requieren circulación extracorpórea, con el objetivo de tratar de evitar el daño cerebral [74]. Los neonatólogos han

sido renuentes a la hipotermia en neonatos debido al famoso experimento controlado de Silverman [30]. Silverman recientemente afirmó que sólo los niños con BPN habían sido dañados por la baja temperatura y exhortó a la realización de nuevas investigaciones en niños nacidos a término [75].

Una serie de experimentos en animales [59] realizados por investigadores neozelandeses ha mostrado efecto de protección cerebral en cuadros de asfíxia provocados en ovejas, cuando son sometidas a hipotermia después del pinzamiento del cordón umbilical, inmediatamente después del parto. Otros estudios en animales, en este caso en cerdos recién nacidos, parecen confirmar esta observación [76]. La hipotermia podría mitigar el grado del fallo energético secundario al reducir la velocidad de las reacciones enzimáticas dependientes de oxígeno, así como el consumo cerebral de este último. Otras investigaciones adicionales también sugieren que la hipotermia suprime la acumulación de aminoácidos excitotóxicos, inhibe la actividad de la sintetasa de óxido nítrico, disminuye los niveles de interleucina 1B, disminuye la liberación de otras citocinas citotóxicas a partir de las células gliales y microgliales, y suprime la actividad de los radicales libres [63].

Según se mencionó anteriormente, Gunn et al [60] han realizado estudios de viabilidad en neonatos asfícticos, en los cuales se redujo la temperatura de la cabeza, mediante el uso de un gorro de enfriamiento, durante tres días. No se permitió que la temperatura corporal bajara por debajo de 35,5 grados, lo cual se consiguió mediante el uso de lámparas caloríficas. No pareció ocurrir efecto adverso alguno durante el período mencionado.

Como resultado de los promisorios estudios en animales y el estudio de seguridad realizado por Gunn, se está llevando a cabo un estudio intercontinental controlado en niños asfícticos que cumplen con los criterios establecidos (una puntuación de Apgar de menos de 6 a los 10 minutos y un bajo pH en el cordón umbilical) con el objetivo de determinar en qué medida el enfriamiento brindará protección cerebral. Estos niños deberán estar hospitalizados y el tratamiento deberá iniciarse no más allá de las 5 horas de edad, en tanto que se les monitoriza y se les enfría la extremidad cefálica mediante el uso de un gorro de enfriamiento especial. La temperatura corporal más baja permitida es de 34,5. No está claro si esta ventana terapéutica será muy amplia en neonatos gravemente asfícticos pero, desde un punto de vista práctico, es difícil evaluar a los pacientes e iniciar el tratamiento en un plazo más breve. Se espera que los estudios de seguimiento muestren una mejor supervivencia y morbilidad que la que hasta ahora hemos podido alcanzar en esta área de tanto interés para todos nosotros. Si el enfriamiento de la cabeza no muestra el efecto observado en animales, se espera que la técnica permita, al menos, disponer de más tiempo para la aplicación de algunos de los tratamientos básicos anteriormente mencionados.

PREMATURIDAD, LEUCOMALACIA VENTRICULAR

En conclusión, mientras más joven y prematuro es el niño que pesa menos de 1.000 g, y en particular menos de 800 g, mayor la incidencia de parálisis cerebral, deficiencias intelectuales, trastornos del aprendizaje y problemas conductuales. Si bien la hemorragia intraventricular de cuenta de un 30% de estos casos, ¿cómo explicarse el otro 70%? [3].

La LPV, con una incidencia de un 40% en el niño de MBPN, puede dar cuenta de muchas de las deficiencias motoras. ¿También explica una parte de las secuelas de deficiencia intelectual? Volpe [76] especula que ésta podría explicarlos por los mecanismos siguientes: daño neuronal de la placa germinativa, lesión de

los astrocitos que emigran tardíamente y son importantes para la organización cortical superficial o lesión de vías aferentes y descendentes [77]. Asumiendo que la LPV da cuenta de las deficiencias motoras e intelectuales cuando la misma está presente, ¿por qué existen niños sin LPV y con antecedentes, al parecer normales, y que, sin embargo, se encuentran afectados? ¿Es lo anterior de origen nutricional, hipóxico, tóxico, o se trata de una causa o de causas que aún desconocemos?

CONCLUSIONES

En el momento de escribir esta revisión, 50 años después de los cuidados intensivos modernos, no podemos dar una respuesta to-

talmente afirmativa al problema de 'salvaguardar el cerebro'. Hoy salvamos más niños y hemos disminuido la mortalidad, pero los mismos procedimientos y habilidades que permiten lo anterior nos han dejado con lo que probablemente constituye un número inaceptable de niños incapaces de funcionar de forma satisfactoria en medio de las complejidades del siglo XXI. La prevención de la prematuridad, como ha sugerido el Dr. Volpe, quien ha aportado tanto a la neurología neonatal, es una meta ideal, pero posiblemente inalcanzable. La prevención de la HIV y de la LPV, y un tratamiento eficaz para la asfixia, deben estar dentro de nuestras prioridades en los países desarrollados, tanto en el campo de la pediatría en general, como en el de la neurología en particular. Ojalá, algún día, también sean éstas las prioridades a nivel mundial.

BIBLIOGRAFÍA

- Hack M, Wright LL, Shankaran, S. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network, November 1989 to October 1990. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 72: 457-64.
- Singer L, Tamashita T, Lilien L, Collin M, Bailey J. A longitudinal study of developmental outcome in infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics* 1997; 100: 987-93.
- Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5: 135-51.
- Walsh-Sukys MC, Fanaroff AA. Perinatal services and resources. In Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal-Perinatal Medicine*. St. Louis: Mosby; 1977. p. 13-22.
- Apgar V. The newborn (Apgar) scoring system. Reflections and advice. *Pediatr Clin North Am* 1966; 13: 645-51.
- Burnard ED, James LS. Failure of the heart after undue asphyxia at birth. *Pediatrics* 1961; 28: 545-65.
- James LS. Onset of breathing and resuscitation. *Pediatr Clin North Am* 1966; 13: 621-34.
- Saint-Anne Dargassies S. La maturation neurologique de prématuré. *Etudes Néonatales* 1955; 4: 71-116.
- Thomas A, Saint-Anne Dargassies S. *Etudes neurologiques sur le nouveau-né et le jeune nourrisson*. Paris: Masson; 1952.
- Amiel-Tison C. Cerebral damage in the full-term newborn: aetiological factors, neonatal status and long term follow-up. *Biol Neonate* 1969; 14: 234-50.
- Pechtl HFR. The neurological examination of the full-term newborn infant. In *Clinics in Developmental Medicine* 63. London: Heinemann; 1977.
- Grunwald P. Growth of the human fetus. II. Abnormal growth in twins and infants of mothers with diabetes, hypertension, or isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94: 1120-32.
- Usher R, McLean F, Scott, KE. Judgment of fetal age II. Clinical significance of gestational age and an objective method for its clinical assessment. *Pediatr Clin North Am* 1966; 13: 835-48.
- Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1979; 77: 1-10.
- Banker BQ, Larroche JC. Periventricular leukomalacia of infancy. *Arch Neurol* 1962; 7: 386-410.
- Dreyfus-Brisac C, Larroche JC. Discontinuous electroencephalograms in the premature newborn and at term. Electro-anatomo-clinical correlations. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1971; 1: 95-9.
- Dreyfus-Brisac C. Ontogenesis of sleep in human prematures after 32 weeks of conceptual age. *Dev Psychobiol* 1970; 3: 91-121.
- Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. *Neurology* 1987; 37: 1837-44.
- Yasuhara A, Kinoshita Y, Hori A, Iwase S, Kobayashi Y. Auditory brain response in neonates with asphyxia and intracranial hemorrhage. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 347-50.
- Muttitt SC, Taylor MJ, Kobayashi JS, MacMilan L, White HE. Serial visual evoked potentials and outcome in term birth asphyxia. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 86-90.
- Gibson NA, Graham M, Levene MI. Somatosensory evoked potentials in perinatal asphyxia. *Arch Dis Child* 1992; 67: 393-8.
- Pape KE, Blackwell RJ, Cusick G, Sherwood A, Houang MT, Thorburn RJ, et al. Ultrasound detection of brain damage in preterm infants. *Lancet* 1979; 1: 1261-4.
- Beaulieu C, D'Arceuil H, Hedelius M, de Crespigny A, Kastrop A, Moseley E. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: theory and potential applications to child neurology. *Semin Pediatr Neurol* 1999; 6: 87-100.
- Logan WJ. Functional magnetic resonance imaging in children. *Semin Pediatr Neurol* 1999; 6: 78-86.
- Shevell MI, Ashwal S, Novotny E. Proton magnetic resonance spectroscopy: applications in children with nervous system diseases. *Semin Pediatr Neurol* 1999; 6: 68-77.
- Shu SK, Ashwal S, Holdhouser BA, Nystrom G, Hinshaw DB. Prognostic value of H-MRS in perinatal CNS insults. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 309-18.
- Soul JS, du Plessis AJ. Near-infrared spectroscopy. *Semin Pediatr Neurol* 1999; 6: 101-10.
- Silverman WA. *Dunham's premature infants*. 3 ed. New York: Paul B Hoeber; 1961.
- Silverman WA, Blodi FC, Locke JC, Day RL, Reese AB. Incidence of retrolental fibroplasia in a New York nursery. *Arch Ophthalmol* 1952; 25: 698.
- Silverman WA, Fertig JW, Berger AP. The influence of the thermal environment upon the survival of newly born premature infants. *Pediatrics* 1958; 22: 876-86.
- Dudrick SJ, Long JM 3d. Applications and hazards of intravenous hyperalimentation. *Ann Rev Med* 1977; 28: 517-28.
- Kanto WP Jr, Bunyapen C. Extracorporeal membrane oxygenation. Controversies in selection of patients and management. *Clin Perinatol* 1998; 25: 123-35.
- Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, Cullen J, Merton DA, McKee L, et al. High-frequency jet ventilation in the early management of respiratory distress syndrome is associated with a greater risk for adverse outcomes. *Pediatrics* 1996; 98: 1035-43.
- Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med* 1993; 328: 861-8.
- Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Allred EN, Van Marter L. Antenatal corticosteroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated low birth weight newborns. *Pediatrics* 1993; 91: 1083-88.
- Sack GH. *Medical Genetics*. New York: McGraw-Hill; 1999.
- Blanc WA, Rapmund G, Silverman WA. Falling hematocrit value in the premature infant as a sign of intraventricular hemorrhage [Abstract]. *Am J Dis Child* 1957; 94: 30.
- Burstein J, Papile LA, Burstein R. Subependymal germinal matrix and intraventricular hemorrhage in premature infants: diagnosis by CT. *Am J Roentgen* 1977; 128: 91-6.
- Krishnamoorthy KS, Fernandez RA, Momose KJ, DeLong GR, Moylan FM, Todres ID, et al. Evaluation of neonatal intracranial hemorrhage by computerized tomography. *Pediatrics* 1977; 59: 165-72.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1,500 gms. *J Pediatr* 1978; 92: 529-34.
- Perlman JM, Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in extremely small premature infants. *Am J Dis Child* 1986; 140: 1122-4.
- Roland EH, Hill A. Intraventricular hemorrhage and post hemorrhagic hydrocephalus: current and potential future interventions. *Clin Perinatol* 1997; 24: 589-605.
- Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Phillip AG, Vohr B, Allan WW, et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 1994; 93: 543-50.
- Ment LR, Vohr B, Allan W, Westerfeld M, Sparrow S, Schneider KC, et al. Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage trial. *Pediatrics* 2000; 105: 485-91.

45. Shankaran S, Bauer CR, Bain R, Wright LI, Zachary J. Prenatal and perinatal risk and protective factors for neonatal intracranial hemorrhage. National institute of child health and human development research network. Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 491-7.
46. Du Plessis AJ. Post-hemorrhagic hydrocephalus and brain injury in the preterm infant: dilemmas in diagnosis and management. Semin Pediatr Neurol 1998; 5: 161-79.
47. Walters B. Cerebrospinal fluid shunt infection. Neurosurg Clin North Am 1992; 3: 387-401.
48. Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood. London: MacKeith Press; 1998.
49. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med 2000; 342: 15-20.
50. Sullivan EM, Burgess MA, Forrest JM. The epidemiology of rubella and congenital rubella in Australia, 1992 to 1997. Commun Dis Intell 1990; 23: 209-14.
51. Calico I, Garcia E, Cortes A, Gavaldà J, Roman A, Valle I. Strains of ganciclovir-resistant cytomegalovirus. Enferm Infecc Microbiol Clin 1999; 17: 330-4.
52. Oleske JM, Minnefor AB. Acquired immune deficiency in children. Pediatr Infect Dis 1983; 2: 85-6.
53. Epstein LG, Sharer LR, Joshi VV, Fojas MM, Koenigsberger MR, Oleske JM. Progressive encephalopathy in children with acquired immune deficiency syndrome. Ann Neurol 1985; 17: 488-96.
54. Thorn C, Newll M. Epidemiology of HIV infection in the newborn. Early Hum Dev 2000; 58: 1-16.
55. Schalasta G, Arents A, Schmid M, Braun RW, Enders G. Fast and type-specific analysis of herpes simplex virus types 1 and 2 by rapid PCR and fluorescence melting-curve-analysis. Infection 2000; 28: 85-91.
56. Pasternak JF, Gorey MT. The syndrome of near-total asphyxia in the term infant. Pediatr Neurol 1998; 18: 391-8.
57. Sarnat HB, Sarnat NS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and encephalographic study. Arch Neurol 1976; 33: 696-705.
58. Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebral palsy: multivariate analysis of risk. N Engl J Med 1986; 315: 81-6.
59. Gunn AJ, Gunn TR, deHaan HH, Williams CE, Gluckman, P. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. J Clin Invest 1997; 99: 248-56.
60. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. Pediatrics 1998; 102: 885-92.
61. Du Plessis AJ, Johnston MV. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. Cellular mechanisms and potential strategies for neuroprotection. Clin Perinatol 1997; 24: 627-54.
62. Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 1997; 100: 1004-14.
63. Wagner CL, Eicher DJ, Katikameni LD, Barbosa E, Holden KR. The use of hypothermia: a role in the treatment of neonatal asphyxia. Pediatr Neurol 1999; 21: 429-33.
64. Marks A, Mallard CE, Roberts I, Williams CE, Gluckman PD, Edwards AD. Nitric oxide synthase inhibition and delayed cerebral injury of severe cerebral ischemia in fetal sheep. Pediatr Res 1999; 46: 8-13.
65. Hammerman C, Kaplan M. Ischemia and reperfusion injury. The ultimate pathophysiological paradox. Clin Perinatol 1998; 25: 757-77.
66. Vannucci RC. The central nervous system. In Fanaroff AA, Martin AF, eds. Neonatal-Perinatal Medicine. Mosby: St. Louis; 1998. p. 812-951.
67. Bullock R, Fujisawa H. The use of glutamate antagonists for the treatment of CNS injury. J Neurotrauma 1992; 9: 443-62.
68. Nelson K, Grether J. Can magnesium sulphate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants? Pediatrics 1995; 95: 263-9.
69. Levene M, Blennow M, Whitelaw A, Hano E, Fellman V, Hartley R. Acute effects of two different doses of magnesium sulphate in infants with birth asphyxia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995; 73: F174-7.
70. Levene MI, Gibson NA, Fenton AC, Papathoma E, Barnett D. The use of calcium-channel blocker, nifedipine, for severely asphyxiated infants. Dev Med Child Neurol 1990; 32: 567-74.
71. Stefan H, Bernatik J, Knorr J. Visual field defects due to antiepileptic drugs. Nervenarzt 1999; 70: 552-5.
72. Russell GA, Cooke RW. Randomized control trial of allopurinol prophylaxis in very preterm infants. Arch Dis Child Neonatal Ed 1995; 23: F27-31.
73. Wyatt JS, Thoresen M. Hypothermia treatment and the newborn. Pediatrics 1997; 100: 1028-9.
74. Miller JA, Miller PS, Westin B. Hypothermia in the treatment of asphyxia neonatorum. Biol Neonate 1964; 6: 148-63.
75. Silverman WA. Cooling the asphyxiated infant-responsibly. Pediatrics 1998; 101: 697-8.
76. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. Semin Pediatr Neurol 1998; 5: 135-51.
77. Haaland K, Loberg EM, Steen PA, Thoresen M. Posthypoxic hypothermia in newborn piglets. Pediatric Res 1997; 41: 505-12.

AVANCES EN LA NEUROLOGÍA NEONATAL, 1950-2000

Resumen. Introducción. En los últimos cincuenta años han ocurrido numerosos avances en el campo de la medicina y sus especialidades. Los cuidados intensivos neonatales no se iniciaron realmente hasta la década de los años sesenta, cuando se pudo disponer de forma general de ventilación mecánica para recién nacidos. Desarrollo y conclusiones. Con el incremento en las cifras de supervivencia de los muy prematuros, aun con una morbilidad individual más baja, estas unidades han permitido un incremento en el número total de sobrevivientes. ¿Estarán los mismos capacitados para funcionar en este mundo de creciente complejidad? Revisaremos los avances en el terreno organizativo, diagnóstico y terapéutico en neonatología y neurología. Además, pasaremos revista brevemente a algunos avances relacionados con entidades que pueden dañar el sistema nervioso central. Entre éstas, las anomalías congénitas, las enfermedades metabólicas, las infecciones, la hemorragia intraventricular, la hidrocefalia y la leucomalacia periventricular. Finalmente, revisaremos la encefalopatía hipóxico-isquémica, con énfasis en el hecho de que su morbilidad se ha modificado poco con el paso de los años y en la descripción de un nuevo enfoque basado en la hipotermia y que es motivo de un estudio actual de carácter global y cooperativo. [REV NEUROL 2000; 31: 202-11] [<http://www.revneurolog.com/3103/j03202.pdf>]

Palabras clave. Encefalopatía hipóxico-isquémica. Hemorragia intraventricular. Leucomalacia periventricular. Malformaciones cerebrales. Unidad de cuidados intensivos neonatales.

AVANÇOS NA NEUROLOGIA NEONATAL, 1950-2000

Resumo. Introdução. Nos últimos cinquenta anos têm-se registado inúmeros avanços na medicina e nas suas especialidades. Os cuidados intensivos neonatais não começaram senão nos anos 60, quando se tornou disponível a ventilação mecânica para recém-nascidos. Desenvolvimento e conclusões. Com o aumento da sobrevivência de prematuros muito pequenos, mesmo com uma reduzida morbilidade individual, maior número de sobreviventes saem destas unidades. Conseguirão funcionar neste mundo cada vez mais complicado? Foram revistos os avanços no diagnóstico e terapêutico, na neonatologia e na neurologia neonatal. Foram também rapidamente revistos os avanços em algumas das entidades neonatais que ameaçam o sistema nervoso central. São abordadas anomalias congénitas, doenças metabólicas, infeções, hemorragia intraventricular, hidrocefalia e leucomalacia periventricular. Por fim, é revista a encefalopatia isquémica, cuja morbilidade pouco mudou ao longo dos anos, a nova abordagem hipotérmica para o seu tratamento, presentemente objecto de um estudo cooperativo global. [REV NEUROL 2000; 31: 202-11] [<http://www.revneurolog.com/3103/j03202.pdf>]

Palavras chave. Encefalopatia isquémica. Hemorragia intraventricular. Leucomalacia periventricular. Malformações do cérebro. Unidade de cuidados intensivos neonatais.