

Introducción

La demanda de oxígeno del sistema nervioso central es continua y de su aporte segundo a segundo depende la integridad funcional y estructural del encéfalo; de allí que el impacto de la isquemia sobre el sistema nervioso central sea dramático. La capacidad del encéfalo de almacenar oxígeno o fosfatos de alta energía es minúscula y el margen de seguridad frente a la privación de oxígeno es también mínimo; por lo cual la falta de riego sanguíneo al cerebro genera un alto riesgo de daño permanente o de muerte. Aunque al cerebro del adulto corresponde solo 2% del peso tisular total, éste consume cerca de 25% del oxígeno inhalado. El efecto de la falta de oxígeno sobre la función cerebral fue descrito desde 1875 por Croce Spinelli no obstante lo cual, la anoxo-isquemia cerebral continúa representando un reto diagnóstico y terapéutico aún en los albores del siglo XXI.

El paro cardiorrespiratorio (PCR) por su parte, cobra cerca de 400.000 vidas en los Estados Unidos cada año; no existen cifras que permitan medir la carga de tal evento en Colombia, pero resulta aplicable entre nosotros la reflexión de que a pesar de los esfuerzos que se hacen en Norteamérica para entrenar personal, desarrollar mecanismos de alarma o hacer expeditos y eficaces los sistemas de transporte de víctimas de paro cardiorrespiratorio, no se han observado cambios apreciables en el resultado final

del PCR extra hospitalario. En algunas regiones las tasas de supervivencia son menores 5%. La investigación en paro circulatorio es difícil; aunque existen cerca de 10.000 publicaciones, menos de 10% son verdaderos ensayos clínicos y muchas intervenciones en apariencia útiles en el modelo animal, fracasan en su aplicación en seres humanos, debido quizá a las diferencias intrínsecas interespecies, al tiempo que en el laboratorio las múltiples variables del evento son controladas, situación opuesta a la de la vida real. El factor más importante en este juicio es el tiempo de inicio del paro, condición imposible de establecer en el evento real.

Definiciones

La encefalopatía hipóxica es uno de los más desastrosos sucesos clínicos en las salas de urgencia o de cuidado crítico. Las condiciones médicas que la producen con mayor frecuencia son:

- La asfixia (por inmersión, estrangulamiento, compresión de la traquea etc).
- La intoxicación por monóxido de carbono (CO) que conduce a paro respiratorio seguido por paro cardíaco.
- Las parálisis del aparato respiratorio (enfermedades neuromusculares: Guillain Barré y otras) u originadas en el sistema nervioso central (SNC): trauma y enfermedades vasculares

o epilepsia.

- Infarto miocárdico o hemorragia masiva con choque y colapso circulatorio.

A la isquemia cerebral producida por paro cardiorespiratorio (PCR) en adultos la mayor parte de este capítulo hace referencia .

Quizá los términos *anoxia* e *hipoxia* se refieran a la ausencia total o parcial de oxígeno en los tejidos mientras que *anoxemia* e *hipoxemia* se refieran a la misma deficiencia en la sangre circulante. La expresión *isquemia* se usa para referirse a la reducción o ausencia de flujo sanguíneo.

En 1925 Barcroft presentó su clásica categorización de la isquemia cerebral, que todavía se usa a pesar de que su utilidad clínica sea limitada: La isquemia *anóxica* define la reducción de oxígeno en la sangre y se caracteriza por saturación insuficiente o baja presión parcial de O_2 en la misma. Su forma más común se debe a cualquier tipo de interferencia a la llegada de O_2 a los capilares alveolares y es causada por cualquier forma de obstrucción de la vía aérea, a disfunción motora del tórax o a estrangulamiento o inmersión. La isquemia *anémica* está condicionada por una deficiencia o reducción de la hemoglobina en sí misma. En condiciones de anemia, aunque la saturación sanguínea de O_2 sea plena, la cantidad de oxígeno por unidad de volumen sanguíneo es baja. La isquemia *isquémica* finalmente, la condición mas frecuente en la clínica cotidiana, es la producida por la disminución crítica o la ausencia de flujo sanguíneo en el cerebro, aunque la saturación arterial de oxígeno y su presión parcial puedan ser suficientes. En esta condición, la extracción de O_2 es total en pocos segundos y la falta de renovación produce parálisis respiratoria tisular prácticamente inmediata. De allí que la expresión *anoxo-isquemia*

englobe la mayoría de las situaciones que en la clínica conducen a la parálisis de la maquinaria energética celular por privación de oxígeno.

Desde luego hay una inmensa gama de condiciones patológicas que privan al cerebro de flujo sanguíneo, tanto en el adulto como en los niños; sin embargo esta sección de la Guía se centrará en la anoxo-isquemia del adulto y su forma más común y devastadora que es la resultante del paro cardiocirculatorio (PCR).

Patogenia

No ha sido fácil establecer los efectos netos de la falta de oxígeno tisular en condiciones de isquemia cerebral, debido a que tanto la falta de oxígeno como la de glucosa, al igual que la acumulación de CO_2 y otros productos de deshecho metabólico ocurren de manera simultánea y cada uno de ellos aporta al deterioro funcional. No obstante, la ausencia de oxígeno es sin duda un factor determinante. Esa falta de oxígeno genera una rápida alteración de la barrera hematoencefálica, con edema cerebral subsecuente y colapso de la pequeña vasculatura que condiciona el fenómeno de no-reperusión.

Los mecanismos que defienden al encéfalo de la isquemia y que tienen como propósito mantener la cifra mágica de Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC) de $50 \text{ ml} \times 100 \text{ gm/min}$ son diversos; contribuyen la acidosis, la reducción de la presión parcial de oxígeno y el aumento de la de CO_2 , todos los cuales producen vasodilatación en un primer esfuerzo por mantener el FSC. A este proceso compensador contribuye el mecanismo de autoregulación cerebral, mediante el cual se requieren presiones arteriales medias inferiores a 60 mm de Hg para

producir hipoperfusión; de manera similar el FSC responde de manera compensadora a la baja en la presión parcial de O_2 y al incremento de CO_2 . Algo similar ocurre en respuesta al pH del espacio extracelular con incremento del FSC por reducción en la resistencia vascular en relación con el incremento de lactato.

En condiciones normales, la glucosa es el único sustrato utilizado por el cerebro en su metabolismo oxidativo. Durante anoxo-isquemia, el tejido cerebral cambia su metabolismo a glicólisis anaerobia y rompe uniones de compuestos de fosfato (fosfocreatina y adenositrifosfato) para obtener energía; en un minuto de isquemia hay una abrupta caída de energía derivada de esas fuentes y la ineficacia energética del metabolismo anaerobio es superada rápidamente por la demanda. Los acontecimientos subsecuentes incluyen la pérdida de los gradientes iónicos trans - membranas debido a la falla de la bomba de sodio potasio ATPasa y otras bombas iónicas dependientes de energía; las neuronas y las células gliales se despolarizan por la entrada de sodio, cloro, calcio y agua al citoplasma.

La falla energética y los cambios iónicos descritos, generan un incremento de glutamato, hiperexcitación de los receptores glutamatérgicos de N-metil-D-aspartato (NMDA) ionotróficos y metabotróficos y de los receptores del ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4 isoxazol-propiónico (AMPA), que contribuyen al incremento de la concentración de calcio intracelular reforzado por la estimulación de los canales de calcio dependientes de voltaje. El incremento intracelular de calcio y la acidosis son factores esenciales de la necrosis celular inmediata; posteriormente, la inflamación y la activación de fenómenos apoptóticos contribuirán a la magnitud del daño. Durante la isquemia y la reperfusión se generan radicales libres, entre los que se incluye

el monóxido de nitrógeno (NO). Los radicales libres son moléculas altamente reactivas que se producen en los estados iniciales y tardíos de la isquemia cerebral; se producen especies reactivas de oxígeno por el metabolismo del ácido araquidónico y la NO sintasa neuronal (nNOS) las cuales encadenan mecanismos de lesión intermedios y tardíos involucrados en la infiltración de neutrófilos en el área isquémica y en la síntesis y activación de la NO sintasa inducible (iNOS) y la cicloxigenasa-2 (COX-2). Esta secuencia de eventos conduce a la muerte celular conocida como oncosis o necrofanerosis definida como la pérdida de la morfología celular debida lisis celular y desencadenamiento procesos inflamatorios.

Sin embargo, existe un proceso de muerte apoptótica o muerte celular programada en la cual se activan mecanismos intracelulares dependientes de energía que llevan a una degradación regulada de la célula la cual es eliminada por células fagocíticas más tarde, sin desencadenar reacción inflamatoria; quizás éstas dos formas de muerte celular ocurran desde la etapa aguda y no correspondan a mecanismos secuenciales. Finalmente, cabe recordar que los mecanismos de muerte celular programada que ocurren en forma tardía son cada vez mejor conocidos pero superan el interés de este capítulo.

Ocurren cambios electrofisiológicos inmediatos, en estrecha correlación con la anoxo-isquemia, revelando la crítica dependencia funcional del encéfalo del flujo sanguíneo. Reducciones de 90% promedio en el contenido de oxígeno producen un discreto incremento promedio en el voltaje, seguido rápidamente por disminución de la actividad alpha y disminución generalizada del voltaje; luego aparece actividad de 7 a 8 ciclos por segundo en el vértex que se propaga en dirección posterior. Esta actividad

theta es reemplazada rápidamente por delta generalizada y de persistir la hipoxia conduce a la rápida instalación de silencio eléctrico. Frente a anoxo-isquemia súbita como la que ocurre en el PCR la condición isoelectrica aparece en 40 segundos, aunque se hayan descrito descargas de oscilaciones rítmicas en la formación reticular bulbar, asociadas con contracciones clónicas en los músculos respiratorios al igual que alguna actividad en neuronas hipotalámicas. No obstante esta estrecha correlación, el EEG convencional es un instrumento de muy poca utilidad en la clínica dado, que está afectado por las condiciones metabólicas y las intervenciones farmacológicas de los pacientes en post-reanimación cardio - cerebro - respiratoria (RCCR) ya que carece de utilidad pronóstica como se verá adelante.

En lo relativo a los hallazgos histopatológicos, la combinación sinérgica de privación de oxígeno y de otros sustratos después de paro cardiorrespiratorio (PCR) resulta particularmente importante. No sólo existe una notable variación entre sujetos en términos de resistencia cerebral a la hipoxia, explicable por condiciones paralelas como la temperatura corporal, sino entre poblaciones neuronales. En el hombre, la inconciencia ocurre 10 a 15 segundos después del PCR o cuando la saturación de oxígeno arterial decae 60% y la presión parcial de O_2 es de 35 mm Hg o menos.

Cuando la presión parcial de O_2 en las células cerebrales cae hasta 4 mm Hg, aparecen cambios irreversibles debido a que a estos niveles de oxígeno ocurre desaturación de enzimas como la citocromo-oxidasa. No obstante, éste no es un fenómeno de *todo - o - nada*. El concepto de necrosis incompleta, señalado inicialmente por Scholz es una forma de necrosis neuronal selectiva, distinta del infarto regional completo,

en la cual algunas células desarrollan vacuolización o edema mientras otras permanecen indemnes histológicamente. Aquellas que resultan más vulnerables son la oligodendroglia, los astrocitos, las células endoteliales y la microglia en ese orden.

Aspectos clínicos – Pronóstico

Los avances en reanimación cardio cerebro respiratoria (RCCR) salvan vidas y seguramente aumentan el número de víctimas sin daño cerebral avanzado; pero desequilibrar la balanza hacia el lado de la supervivencia, también aumenta el número de sobrevivientes con su cerebro lesionado. Desafortunadamente aún las modernas técnicas de RCCR rara vez pueden sopesar factores determinantes de lesión cerebral como el tiempo de paro cardiorrespiratorio, antes de una reanimación exitosa desde el punto de vista cardiovascular.

Las lesiones neuronales inducidas por anoxo-isquemia son un espectro estrechamente relacionado con el tiempo de PCR. La condición más severa es la de daño difuso del cerebro y del tallo cerebral capaz de producir *muerte cerebral*, tema tratado ampliamente en otro aparte de esta Guía.

Situaciones de menor severidad, pero capaces de afectar poblaciones neuronales críticas en los hemisferios cerebrales, en el cerebelo y muy particularmente en el tálamo, con preservación de neuronas del tallo cerebral, permiten supervivencia en *estado vegetativo permanente (EVP)*. Quizás, esta situación obedezca a que los tejidos del tallo cerebral, filogenéticamente más antiguos, sean por ello más resistentes a las noxas; una intensidad aun menor de daño isquémico, produce lesiones de poblaciones neuronales muy sensibles a la isquemia:

la corteza cerebral, el hipocampo, el cerebelo y los núcleos de la base, que producen combinaciones sintomáticas sin límite: amnesia, afasia, ceguera cortical, apraxia y disfunción ejecutiva. Este último eslabón del espectro es el que resulta de mayor interés a los autores, porque representa un reto de rehabilitación e inclusión social de enorme magnitud. Desde luego, hay sobrevivientes que recuperan la conciencia sin déficit aparente y hacen manifestaciones tardías de daño cerebral, descritas por Plum y Posner en los años setenta. Finalmente, hay víctimas de PCR con RCCR temprana y eficaz que están indemnes al recuperar la conciencia después del procedimiento de reanimación.

El término EPV debido también a Plum en asociación de Jennett, se caracteriza por un estado de coma prolongado después de noxa difusa cerebral –anoxo-isquémica en el caso que nos ocupa– seguido en una a dos semanas por un estado de aparente de vigilia que incluye ojos abiertos y movimientos oculares espontáneos sin fijación alguna (por lo tanto sin seguimiento visual), en ausencia de toda respuesta cognoscitiva y ausencia de actividad motora voluntaria. Existe una definición operativa que acompaña un documento de una reconocida Academia de Neurología, que no sólo describe sus características para uso uniforme, sino los aspectos éticos frente a esta condición; pero su descripción y análisis sobrepasa los objetivos de este capítulo. Basta decir que el EPV es una condición sin esperanza. Una vez más, ésta no es una condición de todo o nada y aunque existen descripciones sobre estados de mínima conciencia intermedios entre EVP y estado de alerta, en lo práctico no hacen diferencia operativa con el EVP. Aunque existen exámenes paraclínicos que evalúan la actividad eléctrica espontánea o evocada del encéfalo, el meta-

bolismo mediante marcadores humorales o el flujo sanguíneo regional, su inespecificidad y el riesgo de no diferenciar estados de cautiverio o enclaustramiento, el EVP se diagnostica clínicamente y por lo tanto requiere de un razonable grado de experiencia en estas condiciones clínicas de compromiso de conciencia. El tallo cerebral suele estar preservado anatomopatológicamente mientras la corteza y la sustancia blanca cerebral muestran muerte celular difusa con necrosis laminar o pseudolaminar en condición de anoxo-isquemia global. Las lesiones del tálamo parecen determinantes en el desarrollo de EVP.

Como se mencionó arriba, el mayor interés para los clínicos está en los grados menores de isquemia global que permiten supervivencia con grados moderados de daño focal o multifocal del encéfalo. Los hallazgos clínicos en estas condiciones pueden ir desde estados cercanos al EVP, cubriendo un espectro que incluye pacientes con recuperación de la conciencia y que exhiben combinaciones de demencia, parálisis pseudobulbar o cuadriparesia espástica. Es frecuente encontrar ceguera cortical, alteraciones gnósicas visuales, afasia (en particular las formas transcorticales que obedecen a isquemia de zonas limítrofes) y de manera muy típica una forma de amnesia retroanterógrada que recuerda el Korsakoff y que es atribuible a la vulnerabilidad del hipocampo (seguramente bilateral) a la isquemia.

Un reto clínico de gran calibre es la deseable posibilidad de predecir el desenlace de la anoxo-isquemia global tempranamente. No es necesario detenerse en el valor médico, social y económico que ésta estrategia conlleva y que tiene como propósito establecer el nivel de soporte vital que debe proveerse a pacientes inestables durante la fase temprana de la post-reanimación. Se requieren evaluaciones frecuentes y

detalladas porque cambios modestos o intermitentes en los signos que detallamos a continuación son de importancia pronóstica. En las primeras 6 horas pero con mayor precisión a las primeras 24, la ausencia de reflejos del tallo cerebral, en particular los oculovestibulares, la ausencia de el reflejo pupilar a la luz y los reflejos corneanos son signos uniformes de mal pronóstico de supervivencia. Son igualmente signos de mal pronóstico de supervivencia la presencia de mioclono multifocal y la ausencia de retirada normal en las extremidades. El mioclono palatal suele preceder al mioclono multifocal florido, muy fácil de identificar clínicamente; aunque responde a clonazepam de manera uniforme, su tratamiento no modifica el pronóstico.

Por el contrario, si los reflejos están presentes en este período temprano y existe alguna recuperación del nivel de conciencia, se deduce un pronóstico favorable de supervivencia en la primeras 6 horas. En el extremo opuesto y acorde con el informe del Multisociety Task Force, la recuperación de la conciencia es extremadamente rara en pacientes que permanecen tres meses o más en EVP.

No existen pruebas de laboratorio que establezcan el pronóstico temprano en anoxo-isquemia global. La Tomografía computarizada (TC) usada con gran frecuencia entre nosotros, no correlaciona con el desenlace dado que es casi siempre normal. Un estudio reciente demostró que una diferencia menor de 1.18 en unidades Hounsfield entre la sustancia blanca y la gris, medidas en pequeñas áreas de los ganglios basales, es predictiva de muerte inmediatamente después de PCR pero como puede notarse requiere de mediciones precisas no siempre disponibles y no posee capacidad de predicción más fina que la de la supervivencia. Los electroencefalogramas (EEG) no sólo tienen baja

correlación con el desenlace sino que están seriamente interferidos tanto por el entorno en unidades de cuidado crítico, como por intervenciones medicamentosas a las cuales es necesario someter a la mayoría de las víctimas de PCR. Es de mal pronóstico también la hiperglicemia temprana (mas de 300 mg/dL). La isoenzima B de la creatinfosfocinasa, es un buen marcador de la magnitud del daño tisular cerebral pero tampoco correlaciona bien con el desenlace clínico; algo similar ocurre con la escala Glasgow para coma. A pesar de los esfuerzos de Mullie y colaboradores en adaptarla para predecir desenlace solo permite correlaciones tardías de sobrevida y ninguna relación con la calidad de vida residual. (Glasgow de 10 o más en el día 2 predijo buen desenlace; 5 a 9 en el día 6 predijo no-recuperación de conciencia).

Nuestro grupo exploró marcadores neuropsicológicos tempranos para recuperación de actividad básica cotidiana instrumental (ABCi) encontrando que mayores puntajes en las subpruebas de memoria (como la Prueba Verbal del California o el inventario de eventos socioculturales relevantes) y en las de atención (TMT forma A, prueba de dígito - símbolo y retención de dígitos) al igual que una SPECT normal, podrían predecir supervivencia con ABCi que permitan retorno al trabajo.

Conviene mantener siempre un alto grado de cautela al pronosticar EVP o no recuperación de conciencia en post RCCR debido a las condiciones de inestabilidad hemodinámica, falla multiorgánica y medicamentos depresores del SNC que suelen afectar a estos pacientes. Una interesante crítica a los marcadores tempranos de pronóstico en encefalopatía anoxo-isquémica publicada por Shewmon y De Giorgio señaló cómo la mayoría de los estudios al respecto son retrospectivos y en consecuencia no

están libres de sesgo; salvo uno, todos los estudios analizados por Shewmon carecen de intervalos de confianza para los valores predictivos calculados; en todos los estudios los pacientes son intrínsecamente de mal pronóstico y su muerte o disfunción no puede atribuirse exclusivamente a la anoxia cerebral como tampoco hay diferencia entre estado vegetativo o muerte por causa no neurológica y finalmente, el escaso número de pacientes en cada informe, impide una conclusión estadísticamente válida.

Por tales razones, los signos mencionados son sólo una aproximación al pronóstico clínico; el error falso positivo de pronosticar pobre desenlace es inaceptablemente alto y que sólo puede mejorar aplazando la predicción varios días. Un punto no tratado de los pacientes descritos por Rosenberg, Snyder y Shuttleworth en estudios separados, puede deducirse: es la disparidad en lo que llamamos “buen pronóstico”; de los pacientes recuperados de EVP después de meses, la totalidad estaban cuando menos cuadrapléjicos y con parálisis pseudobulbar.

Tratamiento

El pleno soporte vital en el estado de post RCCR que incluya mantenimiento de la presión arterial, un aporte suficiente de O_2 a los tejidos, el control de la hiperglicemia y la hipertermia, control de convulsiones generalizadas y demás medidas generales es mandatorio. El control rápido de las convulsiones con intervenciones convencionales (Diazepam – Fenitoína como se menciona en el capítulo correspondiente de esta Guía), reviste especial importancia.

Aunque ninguna maniobra de soporte parece favorecer netamente a pacientes con severa anoxo-isquemia, debe men-

cionarse que la relación entre rápida RCCR y mejor pronóstico funcional parece confirmada; de 200 pacientes con paro extrahospitalario en fibrilación ventricular defibrilados rápidamente, 145 sobrevivieron a la admisión y 79 (40%) estaban indemnes o con discapacidad moderada al egreso; 19 murieron después del egreso; los demás en un seguimiento de 4.8 ± 3 años tuvieron una supervivencia igual a controles pareados; 50% completaron entrevistas de calidad de vida (SF-36) con índices casi normales. Estudios aun más recientes revelan que crear sistemas de acceso a defibriladores incrementa el número de sobrevivientes y que el uso de tales dispositivos por personal entrenado puede ser seguro y eficiente. No obstante esas estrategias son utópicas para las víctimas colombianas.

La moderada hipotermia parece marginalmente útil en anoxo-isquemia; siendo la hipotermia sin duda el mejor neuroprotector disponible, su eficacia es clara si puede implementarse durante la isquemia; el mejor modelo para demostrar esta afirmación es la cirugía cardíaca moderna con paro circulatorio total en hipotermia profunda. Nuestro grupo (Muñoz, Pérez, Solano) describió en 1995, la eficacia de hipotermia profunda (18 ± 2 grados de temperatura esofágica) en 46 pacientes evaluados neurológica y neuropsicológicamente a su egreso después de paro circulatorio total de 5 a 117 (promedio 36 minutos) minutos. El 70% de estos pacientes abandonó el hospital sin disfunción neurológica o cognoscitiva o con defecto cognoscitivo mínimo no discapacitante.

En contraste, la eficacia de hipotermia post-reanimación es apenas una esperanza. En momentos en que se investiga intensamente la utilidad de la hipotermia en el infarto cerebral (un modelo de isquemia focal del cerebro con hipotermia post-isquemia), la hipotermia ha sugerido

ventajas marginales pero no despreciables en anoxo-isquemia global: riesgo relativo de 1.4 a favor del grupo tratado con hipotermia leve (32 a 34 grados de temperatura intravesical) por 24 horas post RCCR, comparado con un grupo control con que se trató al azar en un estudio multicéntrico; la mortalidad también fue mayor en el grupo tratado en normotermia.

Otras estrategias medicamentosas, en particular nimodipina (ampliamente estudiada) y otros fármacos que incluyen diuréticos, barbitúricos y otros agentes anestésicos, diuréticos y neuroprotectores de diverso origen, han mostrado resultados inconsistentes o desalentadores.

Aspectos cognoscitivos en los sobrevivientes de PCCR

Como se ha mencionado, un mejor desarrollo en las técnicas de RCCR ha producido un mayor número de sobrevivientes con secuelas de disfunción cerebral; clásicamente se acepta que debido al patrón circulatorio y a la vulnerabilidad selectiva del hipocampo a la anoxo-isquemia, la alteración selectiva de la memoria es una característica esencial de la isquemia cerebral; sin embargo este concepto ha sido reevaluado recientemente desde el punto de vista tanto patológico como clínico, dando paso a demostrar defectos cognoscitivos más difusos, con predominio de la amnesia y la disfunción ejecutiva, la presencia de apatía y anosognosia, con dependencia funcional y mala respuesta a la rehabilitación, cuando no están presentes procesos focales como afasia o alteraciones visuales dominando el cuadro clínico.

Los cambios cognoscitivos en los sobrevivientes de PCR, a pesar de su impacto social y personal, no son

calibrados en su verdadera magnitud ni son tenidos en cuenta para el manejo inmediato con una perspectiva de largo plazo. Más de 50% de los sobrevivientes a PCR tienen secuelas cognoscitivas o comportamentales de importancia funcional y de magnitud suficiente para impedir su retorno a su vida normal previa. Grubb y cols en 1996, investigaron la prevalencia de las alteraciones crónicas en la memoria de los sobrevivientes de paro cardíaco extrahospitalario e identificaron alteraciones moderadas a severas, evaluadas con pruebas formales en casi 40% de los individuos examinados a 6 meses del evento isquémico, en contraste con sujetos con infarto del miocardio (IM) sin PCR. La memoria estaba alterada en los procesos de evocación mientras la función de reconocimiento estaba preservada. Este patrón de alteración cognoscitiva ha sido previamente observado en individuos con alteración de la memoria asociada con daño hipocámpico localizado, incluyendo pacientes con el síndrome amnésico clásico. Se cree que el campo CA1 del hipocampo es especialmente vulnerable a daño hipóxico. Esta zona es rica en receptores de N-methyl-D-aspartato, los cuales están implicados en los mecanismos de muerte celular del hipocampo durante la hipoxia. Así mismo, los estudios en primates y en ratas han mostrado que la hipoxia causa daño hipocámpico específico en el campo CA1, produciendo amnesia anterógrada. La amnesia luego de paro cardíaco en humanos, ha sido relacionada por con degeneración específica de las neuronas del hipocampo en CA1.

En un estudio posterior el mismo Grubb y col, confirmaron sus observaciones iniciales en el proceso mnésico post RCCR y demostraron la relación entre éstas y el compromiso en las actividades de la vida diaria (funcional). En los sobrevivientes de paro cardíaco

señalaron una reducción significativa en los procesos de evocación y en los procesos de reconocimiento comparados con los sujetos control. Esto también sugiere un daño cerebral global más que el selectivo al hipocampo específico para las alteraciones de procesos de memoria observadas. Sin embargo, no es universalmente aceptado que el daño en el hipocampo afecte la evocación en la memoria en forma aislada preservando los procesos de reconocimiento.

En el mismo sentido, Drysdale y colaboradores identificaron que un tercio de los pacientes que sufren PCR presentan problemas en la memoria en los meses siguientes al proceso de RCCR. El patrón de las alteraciones en la memoria (alteración en evocación con procesos de reconocimiento intactos), es también sugestivo de daño hipocampal. Estos autores realizaron el seguimiento de 10 sujetos a los tres años de haber sucedido el evento y los compararon con un grupo control pareado por sexo y edad, víctima de infarto del miocardio y sin PCR. Utilizaron pruebas específicas; los puntajes en las pruebas declinaron significativamente en ambos grupos comparados con la evaluación realizada originalmente a los 8 meses del paro, posiblemente como efecto de envejecimiento del grupo control, pero las diferencias entre los grupos permanecieron significativas. Tanto los procesos de evocación como los de reconocimiento estuvieron comprometidos en el grupo de pacientes con paro cardíaco, lo cual implica que los mecanismos de daño cerebral no son necesariamente selectivos.

En contraste, Wilson, ha evaluado otros aspectos cognoscitivos y ha descrito en un estudio de 18 pacientes, la presencia de alteraciones cognoscitivas difusas las cuales afectaron no sólo la memoria, sino las funciones visoespaciales y las de control ejecutivo. En el mismo sentido Sauve y colaboradores diseñaron un

estudio longitudinal para determinar la prevalencia, el tipo, la severidad y la evolución natural de las alteraciones cognoscitivas en sobrevivientes de PCR a lo largo del tiempo y evaluaron ampliamente las diferentes variables psicológicas y clínicas; 25 pacientes fueron evaluados con baterías neuropsicológicas extensas en las primeras tres semanas después del PCR. De estos, 17 sujetos completaron evaluaciones adicionales a las 6, 9, 12, 15, 22 y 25 semanas incluyendo orientación, atención, concentración, recuerdo inmediato, evocación a corto y a largo plazo, razonamiento y velocidad motora. Durante la hospitalización o etapa temprana, 73% de los pacientes tenían alteraciones leves a severas en una o más áreas cognoscitivas. En la memoria particularmente el recuerdo a largo plazo, fue el déficit más común. A los 6 meses, 29% (5 de 17) de los pacientes continuaban con alteraciones y todos tenían dificultades en los procesos de evocación. El tiempo de recuperación de la conciencia después del paro fue el predictor más importante del funcionamiento cognoscitivo a largo plazo en esta muestra.

Con respecto al pronóstico, Roine y cols 1993 estudiaron prospectivamente las secuelas neuropsicológicas del paro cardíaco y los efectos de la nimodipina en ellos. A los tres meses de la noxa 41 (60%) de 68 pacientes tenían alteraciones cognoscitivas moderadas a severas. A los 12 meses, 26 (48%) de 54 sobrevivientes tenían dificultades severas a moderadas. Por lo tanto los autores concluyeron que las secuelas neuropsicológicas estuvieron presentes en aproximadamente la mitad de los sobrevivientes a un año y pueden ser permanentes.

Nuestro grupo (Solano, Muñoz y cols 1995) describieron cuatro pacientes utilizando una escala arbitraria de rendimiento neurológico después de PCR; seleccionamos cuatro sobrevivientes que lograron desarrollar en forma indepen-

diente Actividades de la Vida Diaria (ABC): dos capaces de ABC únicamente y dos que lograron retorno al trabajo. Los cuatro casos fueron estudiados clínicamente, sometidos a una batería neuropsicológica consistente en subpruebas de orientación, atención, alternancia manual, memoria, función verbal, funciones visoespaciales y funciones ejecutivas y se realizó una prueba de SPECT en los primeros 10 días de evolución. Los pacientes con retorno al trabajo mostraron: mayores puntajes en las subpruebas de memoria (Prueba verbal del California e inventario de eventos socioculturales relevantes) y en las de atención (TMT forma A, prueba de dígito símbolo y retención de dígitos); estos pacientes no desarrollaron apraxia ni trastornos motores y tuvieron pruebas de SPECT normales. El estudio sugiere que en los primeros 10 días de evolución de los sobrevivientes de paro cardiorrespiratorio, tanto la ejecución en las pruebas de atención y memoria, como la ausencia de apraxia y alteraciones del movimiento, en asocio de un SPECT normal, pueden ser predictores de un retorno a alguna forma de vida laboral.

El seguimiento de los pacientes evaluados por nuestro grupo, corresponde en la actualidad a 7 sujetos con evaluación inmediata al PCR y una evaluación de control a los dos meses aproximadamente; de ellos 5 fueron hombres y 2 fueron mujeres, con un promedio de edad de 49,5 años, y de nivel educativo de 10 años. Fueron evaluados formalmente con examen neurológico y con una batería neuropsicológica en la cual se utilizaron pruebas para cuantificar atención, procesos de memoria, lenguaje, función ejecutiva y funciones visoespaciales. Los resultados observados fueron: importante compromiso en procesos de atención, evaluados con series de control mental, TMT forma A y dígito símbolo, en los cuales los tiempos de ejecución se encontraron aumentados y los volúmenes

de respuestas correctas están por debajo de lo esperado. Así mismo, las curvas de aprendizaje de la prueba de memoria del California se caracterizaron por ser improductivas, planas, pero en especial su ejecución decae durante los procesos de evocación a corto y en especial a largo plazo. Los volúmenes totales de palabras aprendidas fueron muy bajos, igualmente presentaron elementos patológicos de perseveración pero en especial por intrusión. La memoria visual también estuvo comprometida. En la mayoría de los pacientes se observó compromiso en la función verbal caracterizada por presentar volúmenes bajos en las pruebas de categorización, en especial la fonológica. En las pruebas que evalúan función de control ejecutivo, se observó dificultad para secuenciar adecuadamente; presentaron elementos de concretismo en pruebas de abstracción y en especial hubo dificultad para inhibir estímulos irrelevantes lo cual fue evidente en la prueba de stroop de colores. Con respecto a la evaluación de control, realizada alrededor de dos meses luego del PCR, se observó mejoría importante en funciones como atención, función visoespacial y función verbal, persistiendo una ejecución similar en los procesos de memoria.

En resumen, las alteraciones en las funciones cognitivas esperadas en anoxo-isquemia y que permite supervivencia incluyen:

1. La alta prevalencia de trastornos ejecutivos y alteraciones de la conducta.
2. Defectos de aprendizaje y memoria, fundamentalmente anterógrada.
3. Dificultades visuales, visuoperceptivas, visoespaciales y gnósticas.
4. Algunas alteraciones cognitivas que evolucionan a la mejoría.
5. Secuelas relacionadas con procesos de memoria a largo plazo, que permanecen. Estas secuelas interfieren con el desarrollo y ejecución indepen-

diente en las actividades de la vida diaria; aquéllas relacionadas con las actividades complejas de tipo instrumental (manejo del dinero, transporte, ingesta de medicamentos etc.) pero en especial cambia su posibilidad de desempeño en las actividades laborales.

Muchos sobrevivientes a PCR, lucen aparentemente “normales” en su actitud y desempeño motor, incluso en su comunicación; logran realizar ó actividades básicas cotidianas sin dificultad (baño, vestido, alimentación); y solo se hacen evidentes sus dificultades cuando se exponen a actividades más complejas.

Finalmente, estos cambios en las funciones cognoscitivas y del comportamiento interfieren con el desempeño autónomo del individuo, con el equilibrio en las dinámicas familiares y con su participación en la sociedad,.

Lecturas recomendadas

- **Aggleton JP, Shaw C.** Amnesia and recognition memory: a re-analysis of psychometric data. *Neuropsychologia* 1996;34:51–62.
- **Armengol CG.** Acute oxygen deprivation: neuropsychological profiles and implications for rehabilitation. *Brain Inj* 2000; 14: 237-50.
- **Auer RN, Jensen ML, Whishaw IQ.** Neurobehavioral deficit due to ischaemic brain damage limited to half of the CA1 section of the hippocampus. *J Neurosci.* 1989; 9:1641–1647.
- **Barcroft J.** Anoxaemia, *Lancet* 2:485, 1920.
- **Beuret P, Feihl F, Vogt P, Perret A, Romand JA, Perret C.** Cardiac arrest: prognostic factors and outcome at one year. *Resuscitation.* 1993;25: 171–179
- **Bunch JT, White RD, Gersh B J, Meverden RA, Hodge D.** O Long-Term Outcomes of Out-of-Hospital Cardiac Arrest after Successful Early Defibrillation. *N Engl J Med* 2003;348:2626-33.
- **Courville CB.** Cerebral anoxia and its residuals: I. Historical introduction, *Med Arts Sci* 1947;1:16.
- **Drysdale EE, Grubb NR, Fox KA, O'Carroll RE.** Chronicity of memory impairment in long-term out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2000;47:27-32.
- **Grubb NR, O'Carroll R, Cobbe SM, Sirel J, Fox KAA.** Chronic memory impairment after cardiac arrest outside hospital. *Br Med J* 1996;313: 143–146.
- **Hopkins RO, Gale SD, Johnson SC, Anderson CV, Bigler ED, Blatter Takahashi W, Ohnuki Y, Takizawa S, Yoshii F, Takagi S, Kamei T, et al.** Neuroimaging on delayed postanoxic encephalopathy with lesions localized in basal ganglia. *Clin Imaging* 1998; 22: 188-91.
- **Kinney HC, Panigrahy A, Dikkes P Goode RN.** Neuropathological Findings in the Brain of Karen Ann Quinlan — The Role of the Thalamus in the Persistent Vegetative State. *Engl J Med* 1994; 330: 1469-1475.
- **Muñoz M, Pérez G, Solano E, Caicedo V, Orjuela H, Santos H, Sandoval N.** Paro Circulatorio Total Bajo Hipotermia Profunda: Protección cerebral. Congreso Colombiano de Neurología, 1995
- **Mild Therapeutic Hypothermia To Improve The Neurologic Outcome After Cardiac Arrest. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group.** *N Engl J Med* 2002; 346: 549-56.
- **Public-Access Defibrillation and Survival after Out-of-Hospital Cardiac Arrest The Public Access Defibrillation Trial Investigators*** *N Engl J Med* 2004;351:637-46.
- **Reed JM, Squire LR.** Impaired recognition memory in patients with lesions limited to the hippocampal formation. *Behav Neurosci.* 1997;111: 667–675.
- **Sauve MJ, Walker JA, Massa SM, Winkle RA, Scheinman MM.** Patterns of cognitive recovery in sudden cardiac arrest survivors: the pilot study. *Heart Lung* 1996; 25: 172-81.
- **Schaafsma A, de Jong BM, Bams JL, Haaxma-Reiche H, Pruijm J, Zijlstra JG.** Cerebral perfusion and metabolism in resuscitated patients with severe post-hypoxic encephalopathy. *J Neurol Sci.* 2003; 210: 23-30.
- **Stiell IG, Wells GA, Field B, Spaite DW, Nesbitt LP, De Maio VJ** for the Ontario Prehospital Advanced Life Support Study Group. Advanced Cardiac Life Support in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 2004;351:647-56.
- **Solano E. Muñoz M y cols.** Marcadores para supervivencia con ABCi en Paro Cardiaco. Congreso Colombiano de Medicina Interna 1996.
- **Torbey MT, Selim M, Knorr J, Bigelow C, Recht MD.** Quantitative Analysis of the Loss of Distinction Between Gray and White Matter in Comatose Patients After Cardiac Arrest. *Stroke* 2000;31:2163-2167.
- **Victor M, Agamanolis J.** Amnesia due to lesions confined to the hippocampus: a clinical-pathological study. *J Cogn Neurosci.* 1990;2: 246–257.
- **Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connelly A, Van Paesschen W, Mishkin M.** Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 1997; 277: 376–380.
- **Wilson BA.** Cognitive functioning of adult survivors of cerebral hypoxia. *Brain Inj* 1996;10:863–874..
- **Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG.** Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci.* 1986;6: 2950–2967.
- **Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Behringer W, Schorkhuber W, Mullner M, Frass M, Siostrzonek P, Ratheiser K, Kaff A, Laggner AN.** for the Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group* Mild Resuscitative Hypothermia to Improve Neurological Outcome After Cardiac Arrest A Clinical Feasibility Trial. *Stroke.* 2000; 31: 86-94.