

Déficit cognitivos en la asfixia perinatal

C. Mañeru, C. Junqué

COGNITIVE DEFICIT IN PERINATAL ASPHYXIA

Summary. Introduction. During the period 1950-1970 the relation between perinatal asphyxia and cognitive alterations was studied. More recently the neuropsychological approach has been introduced to detect more subtle defects. Development. With regard to intelligence, alterations in the intelligence quotient resulting from anoxia are more commonly seen in young children than in adolescents, probably because of compensation mechanisms. It is widely accepted that severe asphyxia causes motor and cognitive alterations and leads to cerebral palsy, epilepsy and intellectual retardation. The effects of mild or moderate asphyxia are still controversial. Conclusion. Thorough neuropsychological examination, particularly assessment of memory and frontal function, helps to identify subtle deficits which may explain some learning problems observed in children who have a history of moderate asphyxia but previously no clear neurological diagnosis. [REV NEUROL 2002; 34: 1171-7]

Key words. Cognition. Frontal. Memory. Neuropsychology. Perinatal asphyxia.

INTRODUCCIÓN

La asfixia perinatal (AP) es una situación patológica en la que existe un desequilibrio en el intercambio gaseoso materno-fetal, o desequilibrio pulmonar en el neonato, con descenso del oxígeno en sangre (hipoxia), asociada habitualmente con elevación del CO₂ (hipercapnia) y disminución del flujo sanguíneo (isquemia) [1,2].

Cada uno de estos aspectos desencadena una serie de cambios fisiológicos y metabólicos que se reflejarán clínicamente en una serie de signos observables en el período posparto temprano. Esta serie de signos constituye la denominada encefalopatía hipoxicoisquémica (EHI) [3]. Sarnat y Sarnat, en 1976 [4], y posteriormente Levene et al, en 1985 [5], desarrollaron un sistema para graduar la EHI basado en la evaluación neurológica durante el período neonatal. El objetivo era diferenciar los bebés con un pronóstico favorable de aquellos con un mal pronóstico de desarrollar secuelas neurológicas. La gradación original de Sarnat y Sarnat (Tabla I) es la que más se ha utilizado para valorar la afectación hipoxicoisquémica, pero aunque ha sido de gran valor diagnóstico para aquellos neonatos con encefalopatías leves o graves, el pronóstico de los neonatos con afectación moderada es bastante más incierto.

Como no existe una medida directa del daño cerebral, los estudios sobre AP se han basado en marcadores secundarios de presumible asfixia, como bajas puntuaciones en el test de Apgar, acidosis en gasometría del cordón umbilical o convulsiones. De forma sintética, los parámetros generalmente valorados se presentan en la tabla II.

Aproximadamente el 15-20% de los neonatos con EHI mueren durante el período neonatal. La AP constituye la primera

causa de mortalidad perinatal en España, tal como se refleja en la encuesta nacional sobre mortalidad perinatal realizada en los años 1980, 1983, 1986 y 1989 [6]. Son diversos los autores que, en nuestro país, se han dedicado al estudio de la AP y la EHI; destacan el estudio multicéntrico dirigido en Cataluña [7,8], así como los realizados en el Hospital Universitario de Alicante [9], Hospital Clínico de Salamanca [10], Hospital Clínico de Barcelona [11-13] y Hospital Universitario de Canarias [14] (Tabla III).

Entre los supervivientes a la asfixia, un 15-30% presentarán déficit neurológicos y neuropsicológicos permanentes [15-20]. Un metaanálisis realizado en países desarrollados, en el que la EHI se clasificó como leve, moderada o grave, reveló que el 25% de los casos moderados y el 90-100% de los graves presentaban secuelas del neurodesarrollo [5].

CONSECUENCIAS NEUROPSICOLÓGICAS DE LA ASFIXIA PERINATAL

El desarrollo cognitivo de los neonatos que han sufrido AP ha despertado el interés de los investigadores desde el siglo XIX. El pionero de la idea de que podría haber una asociación causal entre los sucesos perinatales y el desarrollo intelectual y conductual posterior fue John Little, pero sus hipótesis no recibieron demasiada atención hasta casi un siglo después [21].

A mediados de los años 50, Pasamanick et al propusieron el concepto de un *continuum* de afectación (del inglés, *continuum of reproductive casualty*) como consecuencia del daño hipoxicoisquémico. El espectro de este *continuum* abarcaría desde la muerte neonatal hasta toda una serie de alteraciones neurológicas, con dependencia del grado y localización de la lesión. Estas alteraciones incluirían las más evidentes—como parálisis cerebral, epilepsia o retraso mental—u otras menos graves—como las dificultades en el aprendizaje o los trastornos de la conducta—, que probablemente serían el resultado de una reorganización cerebral tras un daño cerebral mínimo [22,23].

Posteriormente, algunos autores se mostraron de acuerdo con esta hipótesis [24], mientras que otros no encontraron evidencia que la apoyara; pensaron que, en realidad, se trataba de un efecto de ‘todo o nada’ [25], o incluso propusieron un modelo que combinara tanto un umbral como un *continuum* de daño [26].

En la actualidad, se acepta plenamente que la asfixia grave es la causa de un mal desarrollo cognitivo y motor que, en mu-

Recibido: 03.09.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 21.09.01.

Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica. Universidad de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Prof. Carme Junqué. Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica. Universitat de Barcelona, IDIBAPS. Casanova, 143. E-08036 Barcelona. E-mail: cjunque@psi.ub.es

Agradecimientos. Al Ministerio de Educación y Cultura, por la subvención otorgada para el proyecto ‘Consecuencias a largo plazo de la asfixia perinatal’ (PM 98-0192). A la Generalitat de Catalunya, por la ayuda a grupos consolidados (99SGR00081). A la Universitat de Barcelona, por la beca de investigación y docencia concedida a Cristina Mañeru.

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla I. Clasificación de los grados de encefalopatía hipoxicoisquémica, según Sarnat y Sarnat [4].

	Grado I (asfixia leve)	Grado II (asfixia moderada)	Grado III (asfixia grave)
Nivel de conciencia	Hiperalerta	Letargia	Estupor-coma
Control neuromuscular			
Tono muscular	Normal	Hipotonía leve	Flacidez
Postura	Flexión distal leve	Flexión distal exaltada	Decerebración intermitente
Reflejos extensión	Exaltados	Exaltados	Disminuidos o ausentes
Mioclonías segmentarias	Presentes	Presentes	Ausentes
Reflejos complejos			
Succión	Débil	Débil o ausente	Ausente
Moro	Exagerado, bajo umbral	Débil, incompleto, alto umbral	Ausente
Tonicocervical	Débil	Exaltado	Ausente
Oculovestibular	Normal	Exaltado	Débil o ausente
Función autonómica	Simpática	Parasimpática	Depresión de ambos sistemas
Pupilas	Midriasis	Miosis	Variable, poco reactivas a la luz
Frecuencia cardíaca	Taquicardia	Bradicardia	Variable
Secreción salivar	Escasa	Profusa	Variable
Movilidad gastrointestinal	Normal o reducida	Aumentada, diarrea	Variable
Convulsiones	No	Frecuentes: focal o multifocal	Poco frecuentes
EEG	Normal (vigilia)	Precoz: bajo voltaje, delta y theta continuas Después: patrón periódico (vigilia) con crisis focales	Precoz: patrón periódico con fases isopotenciales Después: totalmente isopotencial
Duración	<24 h	2-14 días	Horas a semanas

chos casos, se asocia a alteraciones neurológicas importantes, como la parálisis cerebral, la epilepsia o el retraso mental [20]. Aquellos neonatos que sufren un grado leve de asfixia no presentan signos neurológicos posteriores, ni tienen un rendimiento escolar inferior al de sus semejantes. Sin embargo, el pronóstico es bastante más incierto en los casos de AP moderada, para los cuales la clasificación de Sarnat y Sarnat [4] tiene un dudoso valor pronóstico [27].

EFFECTOS DE LA ASFIXIA SOBRE EL RENDIMIENTO COGNITIVO GENERAL

En la década de los años 40, y hasta finales de los 60, se reavivó el interés por la asociación entre la anoxia perinatal y el desarrollo

Tabla II. Parámetros de valoración de la asfixia perinatal.

Intrauterino
Documentación de sufrimiento fetal por bradicardia o presencia de meconio en líquido amniótico
Perinatal
Bajas puntuaciones en el test de Apgar
Acidosis en gasometría de cordón umbilical
Posparto
Retraso en el establecimiento de la respiración espontánea, con necesidad de resucitación mediante ventilación a presión (mascarilla, tubo, etc.)
Presencia de anomalías neurológicas en las primeras 24 h de vida
Convulsiones

intelectual. Los estudios se centraron en la evaluación de la capacidad intelectual general y de las capacidades perceptivomotoras. Sin embargo, los resultados de estos estudios son contradictorios e inconclusos, debido principalmente a tres motivos: las diferencias en la definición y la valoración de la anoxia, los diferentes diseños experimentales y las discrepancias en cuanto a las variables a controlar. Esto dificulta en gran medida la comparación entre los estudios [28-45] (Tabla IV).

En 1973, Gottfried [46] realizó una revisión sistemática de todos los estudios publicados sobre las consecuencias intelectuales de la AP durante los años precedentes; a pesar de la dificultad en la comparación de los estudios por los motivos señalados, llegó a la conclusión de que la alteración cognitiva—entendida como coeficiente intelectual (CI) significativamente bajo—resultante de la anoxia se observaba con más frecuencia en niños preescolares que en edades más avanzadas de la infancia y la adolescencia; además, la anoxia perinatal podía considerarse un factor de riesgo de sufrir retraso mental.

En años posteriores, el interés por la predicción de una evolución favorable o desfavorable en los casos de AP llevó a los investigadores a estudiar la relación entre determinados marcadores neonatales y el neurodesarrollo del niño, desde los primeros meses de vida hasta la etapa preescolar. Generalmente, los factores neurológicos (grados 2 y 3 de EHI) resultaron ser los más predictores. Para la valoración del desarrollo cognitivo y motor (Tabla IV), la mayoría de estos investigadores se basaron en el uso de escalas generales de inteligencia o de desarrollo [15,47-54].

Han escaseado los estudios sobre las consecuencias de la AP con niños en edad escolar, o incluso durante la adolescencia, que incluyeran pruebas menos generales, capaces de detectar déficit más sutiles y relacionados con los aprendizajes académicos. Algunos de estos estudios se comentan a continuación.

EFFECTOS DE LA ASFIXIA PERINATAL SOBRE FUNCIONES COGNITIVAS ESPECÍFICAS

Merece un comentario detallado el denominado estudio St. Louis, realizado por Corah et al [43] en la primera mitad de los años 60. Estos investigadores estudiaron las consecuencias a largo plazo de la anoxia pre y posnatal en una muestra de 101 niños, a los 3 y 7 años de edad, y los compararon con 134 controles empareja-

Tabla III. Estudios sobre asfixia perinatal (AP) y encefalopatía hipoxicoisquémica (EHI) realizados en España.

Autor (año)	Esqué et al (1982)	Esqué et al (1984-1985)	Jiménez et al (1983-1986)	Figueras et al (1982-1989)	López et al (1982-1989)	De Dios et al (1987-1988)	Castro et al (1984-1986)	González de Dios et al (1991-1995)
Tipo de estudio	Retrospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo
Lugar	Barcelona	Barcelona	Barcelona	Barcelona	Barcelona	Salamanca	Tenerife	Alicante
Edad gestacional	Término	Término	Término	Término	Término	Término/preterm.	Término	Término
N.º recién nacidos (RN) vivos	14.673	13.360	6.993	?	?	2.923	?	3.342
N.º AP	215	1.977	235	305	297	137	65	156
N.º EHI	95	174	93	153	145	?	58	40
Incidencia AP/RN vivos	1,46%	14,8%	3,36%	?	?	4,68% RN término: 3,7% RN preterm.: 24%	?	4,66%
Incidencia EHI/RN vivos	0,64%	1,3%	1,3%	?	?	?	?	1,19%
Incidencia EHI/AP	43,7%	8,6%	39,6%	49,8%	48,8%	63,7%	89%	25,6%
Mortalidad	8	6	4	?	?	?	6	3

dos por edad, sexo, raza y nivel socioeconómico. Su estudio incluyó pruebas para evaluar la inteligencia, la capacidad perceptivomotora y la personalidad.

Según los resultados presentados [43], a los 3 años, el grupo con anoxia presentó un rendimiento cognitivo significativamente más bajo que el grupo control en las pruebas de inteligencia de Stanford-Binet y en tests de formación de conceptos y vocabulario. A los 7 años, las diferencias en la ejecución de los tests de inteligencia se disiparon, y se observó un rendimiento similar entre los grupos. Sin embargo, se percataron de diferencias significativas en las áreas de abstracción verbal, capacidad perceptivomotora y competencia social, evaluadas mediante el subtest vocabulario del WISC (*Wechsler Intelligence Scale for Children*), una tarea perceptivomotora diseñada para el estudio y una escala de personalidad que incluía cuatro dominios: impulsividad, distraimiento, dependencia y rigidez. Estos autores sugirieron la idea de que las medidas de funcionamiento cognitivo o intelectual en las etapas neonatal y preescolar no son buenas predictoras de posibles déficits posteriores [24,39].

Posteriormente, Thomson et al [25] estudiaron la evolución neurológica y cognitiva de 31 niños con antecedentes de asfixia neonatal grave (test de Apgar 0, al minuto, o inferior a 4, a los cinco minutos), con edades comprendidas entre 5-10 años, y los compararon con 29 controles emparejados por sexo, edad gestacional, peso al nacer y nivel socioeconómico. Para la evaluación cognitiva utilizaron el test Illinois de capacidad psicolingüística y el test Gestalt de Bender, que detecta dificultades de coordinación visuomotora o de percepción visual. Estos autores no encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las variables cognitivas. Además, 29 de los 31 niños con asfixia estaban libres de afectación neurológica o retraso mental.

En 1989, Dennis et al [55] realizaron un estudio con 192 niños seleccionados según el pH fetal, a la edad de 4,5 años. Utilizaron tests para la evaluación del nivel de desarrollo, capacidades lin-

güísticas y visuomotoras, discriminación auditiva y conducta. No observaron diferencias entre los grupos según los niveles de acidosis, pero los niños no acidóticos con bajas puntuaciones en el test de Apgar presentaron un peor rendimiento en la escala de desarrollo locomotor y en pruebas lingüísticas y de desarrollo social.

Otro importante estudio prospectivo es el que realizaron Robertson et al [56]; evaluaron el desarrollo cognitivo de 167 niños con diferentes grados de EHI (leve, moderada o grave), de acuerdo con la clasificación de Sarnat y Sarnat [4]. El seguimiento se realizó a los 3,5, 5,5 y 8 años de vida, e incluyó pruebas para la evaluación general de la inteligencia, así como de vocabulario, integración visuomotora, lenguaje expresivo/receptivo y tests para evaluar los aprendizajes escolares (lectura, escritura y aritmética). Sus resultados mostraron que los niños con antecedentes de EHI leve no presentaban desventajas de tipo neurológico y tenían un rendimiento académico en todas las edades similar al de sus semejantes. Su pronóstico a largo plazo es bueno y no deberían considerarse un grupo de riesgo de presentar problemas en el desarrollo. A su vez, los niños en la categoría de EHI grave presentaban múltiples desventajas, que afectaban a su desarrollo motor e inteligencia, y mostraban un rendimiento inferior al de los otros grupos. El pronóstico era bastante más incierto para los niños en la categoría de EHI moderada: a los 8 años de edad, el 6% había fallecido y el 20% presentaba algún tipo de desventaja (parálisis cerebral, ceguera, retraso mental, epilepsia, pérdida auditiva) y un bajo rendimiento en pruebas de inteligencia, lenguaje y capacidades motoras. Finalmente, entre los que no presentaban desventajas, el 42% tuvo un rendimiento significativamente más bajo que los leves o los controles en muchas de las pruebas evaluadas, lo que los convierte en un grupo de riesgo de presentar discapacidades y retraso en los aprendizajes escolares. Concretamente, obtuvieron puntuaciones inferiores en tests que implicaban la vía auditiva, capacidad atencional y memoria a corto plazo, aunque no

Tabla IV. Estudios sobre las consecuencias intelectuales de la asfixia perinatal.

Autores/año	Valoración anoxia	Diseño	Muestra (edad)	Escalas inteligencia	Variables control	Resultados
McPhail y Hall, 1941 [28]	Apnea	Prospectivo	34 suj. apnea 159 controles (edad, educ. elemental)	Kuhlmann-Anderson	–	No diferencia de CI entre los grupos
Schreiber, 1943 [29]	Síntomas clínicos	Retrospectivo	100 suj. retrasados 100 controles (–)	–	Edad, lugar de nacimiento, clase social	Diferencia signif. en % síntomas clínicos entre los grupos
Darke, 1944 [30]	Apnea	Retrospectivo	19 suj. apnea 19 controles (2-11 años)	Stanford-Binet	Controles son hermanos o parientes	Diferencia significativa de CI entre grupos: CI apnea, 88,05; CI control, 100,5
Campbell et al 1950 [31]	Síntomas clínicos	Retrospectivo	61 suj. apnea 134 controles (8-11 años)	Matrices de Raven	Edad, orden nacimiento, peso al nacer, aliment. materna, edad gestacional, sexo, tipo parto	No diferencia de CI entre los grupos
Usdin y Weil, 1952 [32]	Apnea	Retrospectivo	41 suj. apnea 43 controles (13-14 años)	Stanford-Binet	Edad, exclusión signos neurológicos, no prematuros, clase social	No diferencia de CI entre los grupos
Pasamanick y Lilienfeld, 1955 [33]	Síntomas clínicos	Retrospectivo	450 suj. retrasados 448 controles (–)	–	Edad madre, lugar nacimiento, raza, clase social	Dif. significativa en % de síntomas clínicos en sujetos raza blanca
Apgar et al, 1955 [34]	Saturación sanguínea O ₂	Prospectivo	243 sujetos (28 meses-5 años)	Stanford-Binet	No variables control Selección aleatoria	No relación entre CI y medidas de O ₂ en sangre
MacKinney, 1958 [35]	Saturación O ₂ y apnea o síntomas clínicos	Prospectivo	n desconocida (6 meses-5 años)	Catell, Stanford-Binet	Edad, peso al nacer, edad gestacional	Diferencia significativa de CI entre grupos (CI anoxia 5 puntos inferior al CI control)
Schachter y Apgar, 1959 [36]	Apnea, síntomas clínicos, nivel O ₂	Prospectivo	60 suj. asfixiados 90 controles (7-9 años)	WISC	Edad, raza, clase social	Diferencia significativa de CI entre grupos: CI asfixia, 94,9; CI control, 99,7
Fraser y Wilks, 1959 [37]	Apnea	Prospectivo	100 suj. apnea 100 controles (7-11 años)	WISC	Edad, orden nacimiento, sexo	No diferencia de CI entre los grupos
Benaron et al, 1960 [38]	Apnea	Retrospectivo	30 suj. apnea 14 parientes control 40 suj. población general (10-11 años)	Stanford-Binet	Edad, raza, sexo, clase social	No diferencia de CI entre los grupos
Graham et al, 1962 [39]	Síntomas clínicos o apnea	Prospectivo	114 suj. anóxicos 158 controles (3 años)	Stanford-Binet	Edad, raza, sexo, clase social	Diferencia significativa de CI entre grupos
Stechler, 1964 [40]	Apnea	Prospectivo	9 suj. apnea 17 controles (1 mes-3 años)	Stanford-Binet	Edad, peso al nacer, clase social	2 años: dif. signif. en el coeficiente desarrollo. Dif. no signif. a los 3 años
Ucko, 1965 [41]	Síntomas clínicos	Prospectivo	29 suj. asfixiados 29 controles (6/18 m.-3/5/8 años)	Griffiths, Stanford-Binet	Edad, orden nacimiento, edad madre, sexo	No diferencia de CI entre los grupos clase social
Honzik et al, 1965 [42]	Síntomas clínicos, problemas de oxigenación	Prospectivo	174 suj. normal/con posible sospecha/ con sospecha 23 suj. sospecha segura (8 meses)	Bayley Infant Scales	Edad, peso al nacer, lugar nacimiento, raza, sexo	El grupo con sospecha segura puntúa 1-1,5 DE por debajo del resto en el coeficiente desarrollo

Tabla IV. Estudios sobre las consecuencias intelectuales de la asfixia perinatal (*continuación*).

Autores/año	Valoración anoxia	Diseño	Muestra (edad)	Escalas inteligencia	Variables control	Resultados
Corah et al, 1965 [43]	Síntomas clínicos o apnea	Prospectivo	101 suj. anóxicos 134 controles (7 años)	WISC	Edad, raza, sexo, clase social	Diferencias significativas en abstracción verbal y capacidad perceptivomotora
Barker, 1966 [44]	Síntomas clínicos	Retrospectivo	607 suj. retrasados 180 parientes control 69.841 suj. población general (9-14 años)	Stanford-Binet	Edad, nacimientos únicos	La frecuencia de asfixiados era mucho mayor en el grupo de retrasados
Shipe et al, 1968 [45]	Apgar	Retrospectivo	24 suj. Apgar bajo 24 suj. Apgar normal (3 años)	Stanford-Binet	Edad, peso al nacer, raza, sexo	No diferencia de CI entre los grupos

Tabla V. Tests neuropsicológicos sensibles a la asfixia moderada.

Memoria
Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey
Aprendizaje
Retención a largo plazo
Escala de memoria de Weschler
Memoria visual
Memoria lógica
Dígitos WAIS
Funciones perceptivomotoras
Claves WAIS
Purdue Pegboard
Funciones frontales
Test de Stroop
Fluencia verbal

mostraron el retraso perceptivomotor que se observó a los 5,5 años [56,57].

Robertson y Finer sugirieron, en 1993, que los estudios futuros deberían incluir pruebas específicas de evaluación de la memoria a corto y largo plazo, la adquisición de nuevos aprendizajes, la solución de problemas y la capacidad de razonamiento, ya que las pruebas utilizadas hasta el momento no son adecuadas para detectar un daño cerebral sutil.

Handley-Derry et al, en 1997 [58], corroboraron la ausencia de déficit cognitivos en una muestra de 48 escolares, de 4-8 años de edad, con antecedentes de EHI leve, que compararon con un grupo control. Su estudio incluyó la evaluación del desarrollo motor y cognitivo, así como tests de memoria a corto y largo plazo. No observaron diferencias entre los grupos en ninguna de las funciones evaluadas y concluyeron que los neonatos que sufren asfixia leve intraparto no presentan déficit motores o cognitivos en la infancia posterior.

Recientemente, Gadian et al [59] presentaron el caso de cinco adolescentes, de 11-16 años de edad, con antecedentes de daño hipoxicoisquémico perinatal. El protocolo de evaluación neuropsicológica incluyó medidas de inteligencia, memoria inmediata y a largo plazo, aprendizaje auditivo verbal, memoria visual, memoria de trabajo, memoria para sucesos cotidianos, comprensión lectora y lectoescritura. Los autores observaron una importante alteración de la memoria episódica, evaluada mediante el *Rivermead Behavioural Memory Test* [60] y el cuestionario para padres de Sunderland. Sin embargo, los pacientes mostraron una relativa preservación de la memoria semántica. Lo más interesante fue que ninguno de ellos había presentado déficit neurológicos importantes durante la infancia, por lo que la alteración de la memoria había pasado desapercibida durante todos esos años. Además, la resonancia magnética (RM) reveló una marcada atrofia hipocámpica en todos los casos. Los autores concluyeron que el grado de afectación hipoxicoisquémica en estos pacientes pudo ser suficiente para dañar de forma selectiva regiones del cerebro especialmente vulnerables, sobre todo el hipocampo, pero no lo suficiente como para causar el déficit neurológico y cognitivo que se asocia al daño hipoxicoisquémico.

Robertson y Finer hallaron que más de un 40% de niños sin alteraciones neurológicas (parálisis cerebral, retraso mental, alteraciones visuales o auditivas, o crisis epilépticas), con antecedentes de encefalopatía neonatal moderada, tenían algunas dificultades en el aprendizaje escolar. Estos niños presentaban puntuaciones bajas en tests que suponían atención y memoria visual a corto plazo.

En los estudios neuropsicológicos precedentes revisados no se exploran neuropsicológicamente las funciones frontales, quizá porque se llevan a cabo en edades precoces, en las que aún no han madurado las funciones ejecutivas. Las funciones frontales pueden ser sensibles a la asfixia, ya que requieren la integridad de los ganglios basales y de la sustancia blanca, estructuras cerebrales especialmente sensibles a la asfixia. Nosotros [61] llevamos a cabo un estudio neuropsicológico de 28 adolescentes con antecedentes de AP leve o moderada. La batería neuropsicológica elegida comprendía la exploración de la memoria y de las funciones frontales, dada la vulnerabilidad del hipocampo y de los ganglios basales a situaciones de hipoxia. Los resul-

tados mostraron que los sujetos con antecedentes de AP diferían de los controles—apareados por edad, sexo y nivel socioeconómico—en distintas pruebas neuropsicológicas. En concreto, hallamos alteraciones en pruebas de memoria verbal y visual, pruebas de velocidad perceptivomotora y tests de valoración de la atención y de las funciones ejecutivas. Estas diferencias se observaban entre los sujetos que habían presentado asfixia moderada, pero no entre los que habían presentado asfixia leve. Aproximadamente el 25% de sujetos con asfixia moderada rendían por debajo de los valores normales, en dos o más pruebas variables neuropsicológicas

En la tabla V se presentan las pruebas neuropsicológicas que fueron sensibles a la asfixia y que pensamos que pueden usarse para valorar a niños o adolescentes con antecedentes de AP que presenten problemas de rendimiento académico.

MODELOS EXPERIMENTALES DE LOS EFECTOS DE LA ASFIXIA PERINATAL SOBRE EL APRENDIZAJE

La experimentación animal, realizada principalmente con ratas, también ha estudiado las consecuencias a largo plazo de la AP sobre la cognición o la conducta. Aunque no muy numerosos, estos estudios han evidenciando alteraciones en la conducta exploratoria, la memoria y el aprendizaje espacial [62-66], déficit

asociados a la lesión sobre las estructuras hipocámpicas, especialmente la región CA1 [67].

Dell'Anna et al observaron hiperactividad transitoria y alteración de la memoria espacial persistente hasta la edad adulta, en ratas sometidas a anoxia neonatal. Los déficit se acompañaban de una reducción de la densidad celular del 35% en la región CA1 del hipocampo [67,68].

En 1995, Boksa et al [69] demostraron que la AP producía un déficit sutil en el aprendizaje espacial, que sólo se apreciaba cuando las ratas eran adultas: a la edad de 1,5 meses, las ratas sometidas a 15 min de AP no mostraban déficit alguno en la adquisición de una tarea de aprendizaje espacial. Sin embargo, a los 4 meses, ratas que se habían sometido a 10, 15 o 20 min de AP mostraban un déficit en la adquisición inicial de una tarea de aprendizaje espacial, cuando se las comparaba con ratas controles. Los autores propusieron la implicación del daño en el hipocampo como la causa subyacente al déficit observado en las ratas, basándose en la evidencia de que las neuronas de las regiones CA1 y CA3 del hipocampo son más vulnerables a las situaciones de hipoxia [69-71]. Sin embargo, existe cierta polémica respecto a esta última idea, ya que algunos autores han demostrado que la hipoxia posnatal o los episodios de crisis epilépticas inducidas por hipoxia producen un cambio morfológico y funcional mínimo en el hipocampo, aunque disminuyen el umbral de crisis en el individuo adulto [72].

BIBLIOGRAFÍA

- Rivkin MJ, Volpe J. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. *Seminars in Neurology* 1993; 13: 30-7.
- González de Dios J, Moya M. Asfixia perinatal, encefalopatía hipóxico-isquémica y secuelas neurológicas en recién nacidos a término. II. Descripción e interrelaciones. *Rev Neurol* 1996; 24: 969-76.
- Volpe JJ. Perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatr Clin North Am* 1976; 23: 383-97.
- Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Archives of Neurology* 1976; 33: 696-705.
- Levene MJ, Kornberg J, Williams TH. The incidence and severity of postasphyxial encephalopathy in full-term infants. *Early Hum Dev* 1985; 11: 21-8.
- Fabré E, González de Agüero R, De Agustín JL. Morbilidad y mortalidad perinatal. Análisis de la situación actual en España. Libro de Ponencias del XIV Congreso Nacional de Medicina Perinatal. Santander; 1993.
- Esqué MT, Closa R, Demestre X, Figueras J, Medina MA, Posa J, et al. Estudio multicéntrico sobre encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *Rev Esp Pediatr* 1989; 45: 267-71.
- Esqué MT, Baraibar R, Figueras J, Mauri E, Moretones MG, Padula C. Estudio multicéntrico sobre asfixia neonatal. *An Esp Pediatr* 1985; 23: 542-50.
- González de Dios J. Marcadores pronósticos de secuelas neurológicas en la asfixia perinatal: estado actual del tema. *Rev Neurol* 1995; 23: 351-62.
- De Dios B, Pedraz C, Martín J. Afectación neurológica en la asfixia perinatal. *Bol Pediatr* 1988; 29: 145-51.
- Jiménez R, Figueras J, Cañadell D, Botet F, Cruz M. Factores pronósticos en la encefalopatía hipóxico-isquémica del recién nacido a término. *An Esp Pediatr* 1989; 31: 189-95.
- Figueras J, Roca A, López A, De la Rosa C, Jiménez R. Secuelas neurológicas de la encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Esp Pediatr* 1992; 36: 115-20.
- López A, Roca A, De la Rosa C, Figueras J, Jiménez R. Análisis de los factores perinatales relacionados con la encefalopatía hipóxico-isquémica en el recién nacido a término. *An Esp Pediatr* 1991; 42: 379-83.
- Castro JR, Domènech E, Lorenzo CR, Méndez A, Fuster P. Pronóstico de la asfixia perinatal en el recién nacido a término. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 323-9.
- Finer NN, Robertson CM, Richards RT, Pinnell LE, Peters KL. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. *J Pediatr* 1981; 98: 112-7.
- Hill A. Current concepts of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term newborn. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 317-25.
- Thornberg E, Thiringer K, Odeback A, Milsom I. Birth asphyxia-incidence, clinical course and outcome in a Swedish population. *Acta Paediatrica* 1995; 84: 927-32.
- Adamson SJ, Alessandri LM, Badawi N, Burton PR, Pemberton PJ, Stanley F. Predictors of neonatal encephalopathy in full-term infants. *British Medical Journal* 1995; 311: 598-602.
- Vannucci RC, Perlman J. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1997; 100: 1004-14.
- Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1995.
- Little WJ. On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Trans Obstet Soc Lond* 1861; 3: 293-346.
- Knobloch H, Pasamanick B. Syndrome of minimal cerebral damage in infancy. *JAMA* 1959; 170: 1384-7.
- Lilienfeld AM, Pasamanick B, Rogers M. Relationship between pregnancy experience and the development of certain neuropsychiatric disorders in childhood. *Am J Pub Health* 1955; 45: 637-43.
- Corah NL, Anthony EJ, Painter P, Stern JA, Thurston DL. Effects of perinatal anoxia after seven years. *Psychol Monographs* 1965; 79: 1-34.
- Thomson AJ, Searle M, Russell G. Quality of survival after severe birth asphyxia. *Arch Dis Child* 1977; 52: 620-6.
- Low JA, Galbraith RS, Muir DW, Killen HL, Pater EA, Karchmar EJ. Motor and cognitive deficits after intrapartum asphyxia in the mature fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 356-61.
- Robertson CM, Finer NN. Long-term follow-up of term neonates with perinatal asphyxia. *Clin Perinatol* 1993; 20: 483-500.
- McPhail FL, Hall EL. Anoxia of the newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 1941; 42: 686-701.
- Schreiber F. Cerebral anoxia at birth as a cause of mental deficiency. *J Excep Child* 1943; 9: 227-30.
- Darke RA. Late effects of severe asphyxia neonatorum: a preliminary report. *J Pediatr* 1944; 24: 148-59.
- Campbell WA, Cheeseman EA, Kilpatrick AW. The effects of neonatal asphyxia on physical and mental development. *Arch Dis Child* 1950; 25: 351-9.
- Usdin GL, Weil ML. The effect of apnea neonatorum on intellectual development. *Pediatrics* 1952; 9: 387-94.
- Pasamanick B, Lilienfeld AM. Association of maternal and fetal factors with development of mental deficiency. I. Abnormalities in the prenatal and perinatal periods. *J Am Med Assoc* 1955; 159: 155-60.
- Apgar V, Girdany R, McIntosh R, Taylor HCJ. Neonatal anoxia. A study of the relation of oxygenation at birth to intellectual development. *Pediatrics* 1955; 15: 653-62.
- MacKinney LG. Asphyxia neonatorum in relation to mental retardation: current studies in man. In Windle WF, ed. *Neurological and psycho-*

- logical deficits of asphyxia neonatorum. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1958.
36. Schachter FF, Apgar V. Perinatal asphyxia and psychologic signs of brain damage in childhood. *Pediatrics* 1959; 24: 1016-23.
 37. Fraser MS, Wilks J. The residual effects of neonatal asphyxia. *J Obstet Gynecol Br Emp* 1959; 66: 748-52.
 38. Benaron HB, Tucker BE, Andrews JT, Boshes B, Cohen J, Fromm E, et al. Effects of anoxia during labor and immediately after birth on the subsequent development of the child. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 80: 1129-42.
 39. Graham FK, Ernhart CB, Thurston D, Craft M. Development three years after perinatal anoxia and other potentially damaging newborn experience. *Psychol Monogr* 1962; 76: 522.
 40. Stechler GA. A longitudinal follow-up of neonatal apnea. *Child Development* 1964; 35: 333-48.
 41. Ucko LE. A comparative study of asphyxiated and nonasphyxiated boys from birth to five years. *Dev Med Child Neurol* 1965; 7: 643-57.
 42. Honzik MP, Hutchings JJ, Burnip SR. Birth record assessment and test performance at eight months. *Am J Dis Child* 1965; 109: 416-26.
 43. Corah NL, Anthony EJ, Painter P, Stern JA, Thurston DL. Effects of perinatal anoxia after seven years. *Psychol Monographs* 1965; 79: 1-34.
 44. Barker DJP. Low intelligence and obstetric complications. *Br J Prev Soc Med* 1966; 20: 15-21.
 45. Shipe D, Vanderberg S, Williams RD. Neonatal Apgar ratings as related to intelligence and behavior in preschool children. *Child Development* 1968; 39: 861-6.
 46. Gottfried AW. Intellectual consequences of perinatal anoxia. *Psychol Bull* 1973; 80: 231-42.
 47. Finer NN, Robertson CM, Peters K, Coward JH. Factors affecting outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants. *Am J Dis Child* 1983; 137: 21-5.
 48. Low JA, Galbraith RS, Muir DW, Killen HL, Pater EA, Karchmar EJ. Factors associated with motor and cognitive deficits in children after intrapartum fetal hypoxia. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 533-9.
 49. Lipper EG, Voorhies TM, Ross G, Vanucci RC, Auld PA. Early predictors of one-year outcome for infants asphyxiated at birth. *Dev Med Child Neurol* 1986; 28: 303-9.
 50. Low JA, Galbraith RS, Muir DW, Killen HL, Pater EA, Karchmar EJ. Mortality and morbidity after intrapartum asphyxia in the preterm fetus. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 57-61.
 51. Shankaran S, Woldt E, Koepke T, Bedard MP, Nandyal R. Acute neonatal morbidity and long-term central nervous system sequelae of perinatal asphyxia in term infants. *Early Hum Dev* 1991; 25: 135-48.
 52. Gray PH, Tudehope DI, Masel JP, Burns YR, Mohay HA, O'Callaghan MJ, et al. Perinatal hypoxic-ischaemic brain injury: prediction of outcome. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 965-73.
 53. Yudkin PL, Johnson A, Clover LM, Murphy KW. Clustering of perinatal markers of birth asphyxia and outcome at age five years. *Brit J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 774-81.
 54. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, Van der Elst CW, Molteno CD, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr* 1997; 86: 757-61.
 55. Dennis J, Johnson A, Mutch L, Yudkin PL, Johnson P. Acid-base status at birth and neurodevelopmental outcome at four and one-half years. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 213-20.
 56. Robertson CM, Finer NN, Grace MGA. School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *J Pediatr* 1989; 114: 753-60.
 57. Robertson CM, Finer NN. Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3.5 years. *Dev Med Child Neurol* 1985; 27: 473-84.
 58. Handley-Derry M, Low JA, Burke SO, Waurick M, Killen H, Derrick EJ. Intrapartum fetal asphyxia and the occurrence of minor deficits in 4 to 8-year-old children. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 508-14.
 59. Gadian DG, Aicardi J, Watkins KE, Porter DA, Mishkin M, Vargha-Khadem F. Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischemic injury. *Brain* 2000; 123: 499-507.
 60. Wilson BA. Cognitive functioning of adult survivors of cerebral hypoxia. *Brain Inj* 1996; 10: 863-74.
 61. Mañeru C, Junqué C, Botet F, Tallada M, Guardia J. Neuropsychological long-term sequelae of perinatal asphyxia. *Brain Injury* 2001; 15: 1029-39.
 62. Hershkowitz M, Grimm VE, Speiser Z. The effects of postnatal anoxia on behaviour and on the muscarinic and beta-adrenergic receptors in the hippocampus of the developing rat. *Brain Res* 1983; 283: 147-55.
 63. Speiser Z, Korczyn AD, Teplitzky I, Gitter S. Hyperactivity in rats following postnatal anoxia. *Behav Brain Res* 1983; 7: 379-82.
 64. Nyakas C, Markel E, Schuurman T, Luiten PG. Impaired learning and abnormal open-field behaviours of rats after early postnatal anoxia and the beneficial effect of the calcium antagonist nimodipine. *Eur J Neuroscience* 1991; 3: 168-74.
 65. Buwalda B, Nyakas C, Vosselman HJ, Luiten PG. Effects of early postnatal anoxia on adult learning and emotion in rats. *Behav Brain Res* 1995; 67: 85-90.
 66. Longo LD, Hermans RH. Behavioral and neurochemical sequelae in young rats of antenatal hypoxia. *Early Hum Dev* 1992; 29: 83-90.
 67. Dell'Anna E, Calzolari S, Molinari M, Iuvone L, Calimici R. Neonatal anoxia induces transitory hyperactivity, permanent spatial memory deficits, and CA1 cell density reduction in developing rats. *Behav Brain Res* 1991; 45: 125-34.
 68. Iuvone L, Geloso MC, Dell'Anna E. Changes in open field behavior, spatial memory, and hippocampal parvalbumin immunoreactivity following enrichment in rats exposed to neonatal anoxia. *Exp Neurol* 1996; 139: 25-33.
 69. Boksa P, Krishnamurthy A, Brooks W. Effects of a period of asphyxia during birth on spatial learning in the rat. *Pediatr Res* 1995; 37: 489-96.
 70. Bjelke B, Andersson K, Ogren SO, Bolme P. Asphytic lesion: proliferation of tyrosine hydroxylase-immunoreactive nerve cell bodies in the rat substantia nigra and functional changes in dopamine transmission. *Brain Res* 1991; 543: 1-9.
 71. Williams CE, Gunn AJ, Synek B, Gluckman PD. Delayed seizures occurring with hypoxic-ischemic encephalopathy in the fetal sheep. *Pediatr Res* 1990; 27: 561-5.
 72. Owens J Jr, Robbins CA, Wenzel HJ, Schwartzkroin PA. Acute and chronic effects of hypoxia on the developing hippocampus. *Ann Neurol* 1997; 41: 187-99.

DÉFICIT COGNITIVOS EN LA ASFIXIA PERINATAL

Resumen. Introducción. En las décadas de los años 50-70 se llevaron a cabo diversos estudios sobre la asociación entre asfixia perinatal y las alteraciones cognitivas. Más recientemente se ha introducido la óptica neuropsicológica para identificar déficit más sutiles. Desarrollo. Respecto a la inteligencia, las alteraciones de cociente intelectual resultantes de la anoxia se observan más frecuentemente en niños de corta edad respecto a los adolescentes, probablemente debido a mecanismos compensatorios. Se acepta ampliamente que la asfixia grave causa alteraciones motoras y cognitivas y que produce parálisis cerebral, epilepsia y retraso intelectual. Respecto a la asfixia leve o moderada existen aun controversias. Conclusión. La exploración neuropsicológica exhaustiva, que incluye en especial la valoración de la memoria y las funciones frontales, ayuda a identificar déficit sutiles que podrían explicar algunas disfunciones escolares observadas en niños con antecedentes de asfixia moderada, que no presentaron anteriormente un claro diagnóstico neurológico. [REV NEUROL 2002; 34: 1171-7]

Palabras clave. Asfixia perinatal. Cognición. Frontal. Memoria. Neuropsicología.

DÉFICES COGNITIVOS NA ASFIXIA PERINATAL

Resumo. Introdução. Nas décadas de 50 a 70 foram realizados diversos estudos sobre a associação entre asfixia perinatal e alterações cognitivas. Mais recentemente foi introduzida a óptica neuropsicológica para identificar défices mais sutis. Desenvolvimento. Relativamente à inteligência, as alterações do quociente intelectual resultantes da anoxia observam-se com maior frequência nas crianças mais pequenas em relação aos adolescentes, provavelmente devido a mecanismos compensatórios. É amplamente aceite que a asfixia grave causa alterações motoras e cognitivas, e que produz paralisia cerebral, epilepsia e atraso intelectual. Relativamente à asfixia ligeira ou moderada, existem ainda controvérsias. Conclusão. O exame neuropsicológico exaustivo, incluindo especialmente, a avaliação da memória e as funções frontais, ajuda a identificar défices sutis que poderiam explicar algumas disfuncções escolares observadas em crianças com antecedentes de asfixia moderada que não apresentaram anteriormente um diagnóstico neurológico claro. [REV NEUROL 2002; 34: 1171-7]

Palavras chave. Asfixia perinatal. Cognição. Frontal. Memória. Neuropsicologia.