



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ANÓXICA EN ADULTOS: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS Y CLÍNICOS.

Autor: Irene Jambrina Villasante

Director/es: DR. J.L Fernández Torre

1-6-2015

Contenido

Resumen:.....	2
Introducción	4
Objetivos	17
Metodología	17
Resultados	18
Discusión	22
Conclusiones	24
Bibliografía	25

Resumen:

Keywords: Hypoxic-ischemic brain injury, coma, electroencephalogram, hypoxic-ischaemic encephalopathy, neurological outcome, non-perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy

Hypoxic-ischemic brain injury represents the outcome of a shortening in cerebral blood flow, oxygen input or both, after a cardiac arrest or acute events that undertake cardiopulmonary function. We retrospectively analyzed a prospectively collected series of 18 adult patients with a diagnosis of hypoxic-ischemic brain injury whose electroencephalograms (EEGs) have been interpreted for a period of 10 years by the same investigator. All epidemiological, clinical, EEGs, neuroimaging data and outcome were analyzed. Ages ranging between 30 and 80 years. The first rhythm was systematically assessed after cardiac arrest, being ventricular fibrillation in eleven patients (61.1%), ventricular tachycardia in one patient (5.5%) and asystole in six patients (33.3%). Neuroimaging were obtained just in 22% of the sample. Medical history was collected, and hypertension was the most frequent subyacent pathology. The average duration of cardiac arrest was 15.1 minutes with a range of 9-35 minutes. The outcome was evaluated in terms of days until the exitus (if exitus). A value for each patient was determined within the Glasgow Outcome Scale (GCS). The only factor associated with mortality, was the age of patient. There was a trend toward lower mortality in patients in whom the initial rhythm was ventricular fibrillation (VF) or ventricular tachycardia (VT) versus asystole. The initial rhythm was VF or VT in all patients who survived. The duration of cardiac-respiratory arrest was lower in survivors (14.6 vs 20.8 min).

La lesión cerebral hipóxico-isquémica resulta de una disminución de flujo sanguíneo cerebral, entrada de oxígeno o ambos, después de una parada cardiorrespiratoria (PCR) o eventos agudos que comprometen la función cardiopulmonar. Analizamos retrospectivamente una serie recogida de forma prospectiva, de 18 adultos con diagnóstico de coma alfa, theta o alfa-theta de etiología hipóxico-isquémica cuyos electroencefalogramas (EEG) han sido interpretados durante 10 años por el mismo investigador. Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos, electroencefalográficos, de neuroimagen y evolutivos. El rango de edades abarca desde 30 a 80 años. El primer ritmo fue evaluado sistemáticamente después de la PCR, siendo fibrilación ventricular en once pacientes (61,1%), taquicardia ventricular en un paciente (5,5%) y asistolia en seis pacientes (33,3%). La neuroimagen se obtuvo sólo en el 22% de la muestra. Se recogieron antecedentes clínicos, siendo hipertensión el más frecuente. La duración media de la parada fue de 15,1 minutos con un rango de 9-35 minutos. El resultado se evaluó en términos de días hasta el exitus (si exitus). También se asignó un valor para cada paciente dentro de la escala pronóstica de Glasgow. El único factor asociado con la mortalidad, fue la edad. Hubo una tendencia hacia una menor mortalidad en

pacientes en los que el ritmo inicial era fibrilación ventricular o taquicardia ventricular frente a asistolia. El ritmo inicial era fibrilación ventricular o taquicardia ventricular en todos los pacientes que sobrevivieron. La duración de la parada cardíaca fue menor en los supervivientes (14,6 vs 20,8 min).

Introducción

Las neuronas del cerebro de mamíferos son extremadamente vulnerables a la privación de oxígeno y falta de flujo sanguíneo. De hecho, el stress hipóxico/isquémico desencadena una serie de cambios fisiopatológicos en el cerebro, que constituirán las bases de la encefalopatía hipóxico-isquémica. Con frecuencia, neurointensivistas, neurólogos y neurofisiólogos deben valorar pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con un daño cerebral hipóxico-isquémico. La lesión o injuria cerebral puede ocurrir como consecuencia de una reducción en el flujo sanguíneo cerebral, del aporte de oxígeno o ambas, tras una parada cardiorrespiratoria (PCR) u otros eventos agudos que pueden causar un compromiso severo de la función cardiopulmonar. Aunque la isquemia y la hipoxia causan distintos patrones clínicos y neuropatológicos de daño cerebral, normalmente coexisten (Howard et al., 2011). La isquemia implica además de la de aporte de oxígeno, la incapacidad de eliminar los metabolitos dañinos que se forman de modo reactivo. Una hipoxia pura sería la que se produce en caso de intoxicación por cianhídrico o hemoglobina baja (Howard et al., 2011).

La PCR es la causa más común de encefalopatía hipóxico-anóxica, generalmente consecuencia de arritmias cardíacas, aunque también puede ocurrir tras una parada respiratoria o severa hipotensión debido a un shock hipovolémico. En menos del 40% se logra recuperar la función circulatoria, y dentro de este grupo menos del 30% sobreviven y son dados de alta de la UCI; dos tercios pasan a estado de coma por causa neurológica, dos tercios cardíaca y el resto corresponde a fallos multiorgánicos (Howard et al., 2011).

La taquicardia ventricular y fibrilación ventricular son las arritmias más frecuentes, ocurriendo hasta en el 50% de los casos. La existencia de un daño hipóxico aislado ocurre normalmente en la asfixia. Sin embargo, en todas estas situaciones pueden coexistir isquemia o hipoperfusión secundarias a la vasoconstricción de la arteria carótida o depresión secundaria de la función miocárdica (Howard et al., 2011).

Las neuronas son extremadamente sensibles al stress hipóxico-isquémico como consecuencia de la alta demanda de energía de la fosforilación oxidativa, y la limitada capacidad de almacenamiento de glucosa. La hipoxia e isquemia provocan una serie de alteraciones en distintos procesos neuronales, tales como la función de la membrana, el metabolismo, transducción intracelular e incluso en la morfología celular, que posteriormente pueden conducir a un daño neuronal o a la muerte celular (Chao & Xia, 2010). Inicialmente, el fenómeno más importante es una alteración del equilibrio iónico de la neurona, con un incremento significativo de la entrada intracelular de Na^+ y Ca^{+2} y de la salida hacia el espacio extracelular de K^+ . Si el proceso de transporte se detiene, la célula acumula Na^+ y pierde K^+ y el potencial de membrana disminuye progresivamente. Esta despolarización tiene dos consecuencias. Inicialmente, puede existir un incremento transitorio de la excitabilidad neuronal, puesto que, el potencial de membrana se sitúa más próximo al potencial umbral. Posteriormente, si la despolarización continua, los canales de Na^+ -voltaje dependientes permanecerán

inactivos y la neurona será inexcitable (Benarroch et al., 2008). Este fenómeno se conoce como **bloqueo despolarizante** y resulta en déficits clínicos focales o generalizados, tales como, parálisis, anestesia o pérdida de consciencia y coma. Esto sugiere que la inhibición de la salida de potasio y el mantenimiento de su homeostasis puede suponer un beneficio terapéutico. El aumento del Na^+ contribuye a la hipoxia/isquemia, edema celular y necrosis, el exceso de Ca^{+2} provoca una necrosis neuronal tardía. Además, se ha estudiado el papel del receptor opioide D (DOR) como modulador de la homeostasis iónica y posiblemente una terapéutica (Chao & Xia, 2010).

El incremento del Na^+ intracelular parece jugar un papel importante en el fenómeno de despolarización gradual que acontece pocos minutos después del evento hipóxico-anóxico clínico. Cabe resaltar que el K^+ es el catión citoplásmático más abundante y parece que el flujo de salida de K^+ está relacionado con eventos de despolarización-inducida por anoxia, los cuales son un factor crucial que lleva a la muerte neuronal (Chao et al., 2008).

Tras una PCR hay un periodo de hiperemia. El edema cerebral inicial puede provocar una herniación por lo que la presión intracerebral ha de mantenerse por debajo de 20 mmHg con medidas posturales, osmotherapia con manitol y control metabólico evitando de la fiebre, hipoglucemia, hipopotasemia y temblores. Tras el edema cerebral, se desencadena una disminución del flujo cerebral por oclusión trombótica microvascular razón por la que se mantiene la presión arterial relativamente alta con cristaloideos o vasopresores (Howard et al., 2011).

Respecto a la monitorización intracraneal de la tensión tisular de oxígeno en el tejido cerebral; se han demostrado caídas en relación con las convulsiones y crisis epilépticas registradas en el electroencefalograma (EEG) pero no hay evidencia para considerarlo un factor pronóstico (Chao et al., 2008).

Los eventos hipoxico-isquémicos son frecuentes en la práctica clínica y hay un interés creciente en determinar su pronóstico temprano debido a la limitación de los recursos sanitarios y los elevados gastos generados en el cuidado de estos pacientes. El coste económico de estos pacientes es enorme, tanto durante su ingreso como tras su supervivencia, ya que, serán pacientes con un alto grado de dependencia familiar y social. Hay, por tanto, una necesidad urgente de establecer escalas apropiadas de valoración del pronóstico que permitan detectar en las fases iniciales de su ingreso en las UCIs, a aquellos pacientes con una evolución potencialmente favorable y aquellos en los que a pesar de los esfuerzos el final será ominoso. Por ello en 2006 la Academia Americana de Neurología (AAN) publicó unos parámetros prácticos validados para predecir la evolución de pacientes, en este caso tras resucitación cardiopulmonar antes de la introducción de la hipotermia terapéutica (Wijdicks et al., 2006). En 2013 el consejo sueco de reanimación (Swedish Resuscitation Council) elaboró nuevas recomendaciones (Cronberg et al., 2013). Estos estudios usaban indicadores pronósticos de varias clases: clínicos, electroencefalográficos, potenciales evocados somatosensoriales (PES), biomarcadores séricos (enolasa específica de neuronas y S-

100B) y pruebas de neuroimagen como imagen por resonancia magnética (RM) cuantitativa (Oddo & Rossetti, 2011).

Metabolismo cerebral durante el evento hipóxico-anóxico

A continuación describiré algunos de los mecanismos moleculares más importantes que ocurren a nivel celular durante los episodios de anoxia cerebral. El metabolismo cerebral y sistémico reacciona rápidamente ante la hipoxia desencadenando la activación de numerosas vías mediadas por el **factor inducido por hipoxia** (hypoxia-induced factor, HIF). Este factor induce la transcripción de muchos genes adaptativos que regulan el manejo de oxígeno y la producción anaerobia de ATP, como son el transportador-1 de glucosa (GLUT-1), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la eritropoyetina (EPO). También se relaciona con el gen oncosupresor de Von Hippel-Lindau, que en presencia de oxígeno se encuentra unido a HIF señalándolo para ser posteriormente marcado por ubiquitinas para su destrucción por proteasomas. El HIF se une a los llamados elementos reguladores de hipoxia. Es un **heterodímero** con una subunidad beta constitutiva y una subunidad alfa inducida por hipoxia. En condiciones normales se encuentra hidroxilado por enzimas dependientes de oxígeno con diferentes dominios (PHOs o propilhidroxilasa y aspargilhidroxilasa). Los dominios PHOs tienen un sitio de unión para codificar el gen VHL(von Hippel Lindau), una ligasa de ubiquitina. En hipoxia se hidroxila un dominio c-terminal de la subunidad HIF alfa que escapa de la destrucción por proteasomas y forma el heterodímero con HIF-beta que se trasloca al núcleo. (Benarroch et al., 2008).

El **sistema mitocondrial** se comunica con el HIF de modo que en hipoxia forma radicales libres de oxígeno (ROS) en el complejo mitocondrial III de la cadena respiratoria, se acumula hierro férrico (Fe^3) y disminuye el ferroso (cofactor para la hidroxilación de HIF) y se redistribuye el oxígeno. La vía HIF **en la glucólisis** tiene un papel importante ya que GLUT1 es crítico en la entrada de glucosa al SNC, también aumenta la lactato-deshidrogenasa-1 (ciclo de Krebs y producción de ATP por glucólisis).

Respecto a los **factores de crecimiento endotelial vascular** (VEGF), en hipoxia aumenta el VEGFR1 (receptor tirosinquinasa) y NP1 (neuropilina no tirosinquinasa-1). También aumenta VEGF-A, que vasodilata y aumenta la permeabilidad e induce proteínas antiapoptóticas. Los VEGF A, B y C tienen un efecto neuroprotector en las motoneuronas espinales, aumentando la subunidad GLUT2 del receptor AMPA dejándolo impermeable al calcio.

EPO también participa en la vía HIF, y sus efectos paracrinos en SNC se relacionan con la angiogénesis, neuroprotección (supervivencia neuronal en hipoxia, convulsiones, isquemia), neurotrofismo, inmunomodulador y plasticidad sináptica (estimula la proliferación de astrocitos y diferenciación de oligodendrocitos).

La vía HIF se ha relacionado con **patologías** como la enfermedad de Von Hippel-Lindau (HIF-alfa no se degrada, aumenta la expresión de VEGF produciendo hemangioblastomas y de EPO desencadenando hematopoyesis extramedular y policitemia), gliomas (mutación de un gen que codifica una enzima que actúa sobre el alfa cetoglutarato que participa en la inactivación de HIF), síndrome POEMS y la esclerosis lateral amiotrófica.

También se ha demostrado que la exposición a estímulos isquémicos aumenta la resistencia a la isquemia, generando respuestas mediadas por HIF⁴ (Benarroch et al., 2008).

Factores pronósticos de encefalopatía hipóxico-anóxica

Durante los últimos años, se han dirigido muchos esfuerzos entre los investigadores clínicos en determinar factores pronósticos tempranos que nos permitan en una fase precoz tras la PCR y el evento hipóxico-anóxico, tomar decisiones de tratamiento y soporte vital que permitan una utilización razonable de los recursos sanitarios desde el punto de vista ético y sostenible desde el punto de vista económico en los sujetos que sufren encefalopatía anóxica severa.

Respecto de los parámetros clínicos los mejores predictores han demostrado ser el reflejo pupilar y corneal y la respuesta motora a estímulos dolorosos (este último menos fiable si se utiliza hipotermia terapéutica) (Benarroch et al., 2008). El status epilepticus mioclónico es un cuadro epiléptico consistente en sacudidas espontáneas multifocales o generalizadas que incluyen cara, miembros y musculatura axial, que cuando ocurre en el día 1 (status epilepticus mioclónico agudo) se considera un factor de mal pronóstico (Oddo & Rossetti, 2011). Se da hasta en un 9-35% de las PCR, con una mortalidad del 90%, puesto que a pesar del tratamiento antiepiléptico no se logra un control del status epilepticus durante más de 6 horas, pues la actividad epiléptica vuelve a aparecer (Hofjeijer et al., 2014). Es importante tener presente que la exploración neurológica puede llevar a error después de hipotermia terapéutica. La hipotermia terapéutica y la sedación requerida para el enfriamiento de los pacientes pueden retrasar la recuperación de la función motora hasta 5 o 6 días post-parada (Oddo & Rossetti, 2011). Se ha relacionado también con un aumento de complicaciones (arritmias, sepsis por neumonía, hipotensión durante el recalentamiento, coagulopatías, etc.) (Howard et al., 2011). También se ha relacionado la **temperatura timpánica** aumentada con mal pronóstico; por cada grado por encima de los 37º se ha reportado una probabilidad aumentada 2.2 veces de exitus o estado vegetativo a los 6 meses (Wijdicks et al., 2006). Los reflejos pupilares y corneales y la existencia de un status epilepticus mioclónico son predictores más robusto de un pronóstico desfavorable (Oddo & Rossetti, 2011).

Como factor predictor también se han considerado las **circunstancias de la PCR**: como son duración, edad del paciente, comorbilidad, si se le hospitalizó, testigos presentes en el debut del episodio, reanimación, tiempo de llegada de los sanitarios, fiebre en

menos de 48 horas y ritmo cardiaco (taquicardia ventricular o fibrilación ventricular predominantemente) (Howard et al., 2011).

Los estudios neurofisiológicos han arrojado luz sobre el estudio de la hipoxia cerebral mediante el empleo del EEG y los PES. El EEG se emplea para valoración de la actividad cerebral de fondo (background) y la detección y tratamiento de descargas epilépticas. Se recomienda una monitorización vídeo-EEG prolongada y continua, al menos durante los primeros días tras el insulto hipóxico-isquémico. La Academia Americana de Neurología (AAN) estableció que una supresión de la actividad cerebral (<20 uV), un patrón de tipo brote-supresión (burst-suppression pattern) (Fig 1), de descargas epileptiformes generalizadas, o descargas epileptiformes generalizadas periódicas (GPDs) registrados en el tercer día post-parada fueron sólidos predictores de mal pronóstico (Wijdicks et al., 2006) (Figura 2).

Los PES han mostrado cambios en la respuesta cortical N20. La respuesta cortical N20 evalúa las proyecciones talamocorticales y la funcionalidad del córtex somatosensorial. La ausencia de respuestas corticales (N20) bilateralmente tras 24 horas post-parada es 100% predictiva de una evolución desfavorable con una tasa de falsos positivos del 0%. Es muy importante tener presente que aunque la abolición bilateral del componente N20 asocia un mal pronóstico, su preservación no indica necesariamente supervivencia.

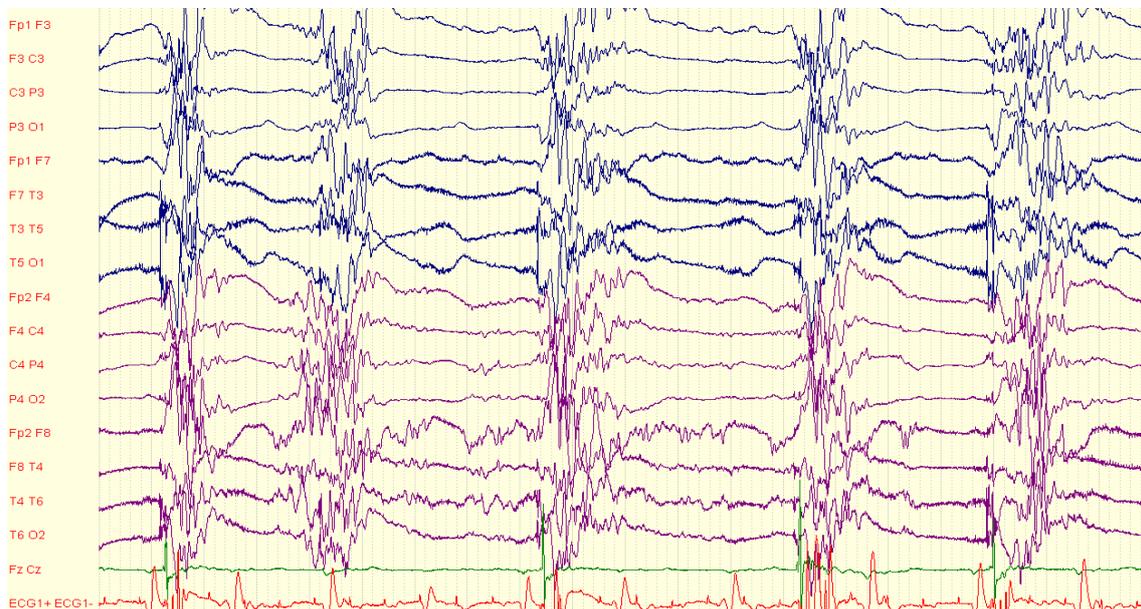


Figura 1. EEG de un paciente adulto tras una PCR prolongada. Observa el patrón de tipo brote-supresión que tras 24 horas suele asociarse con un pronóstico infausto

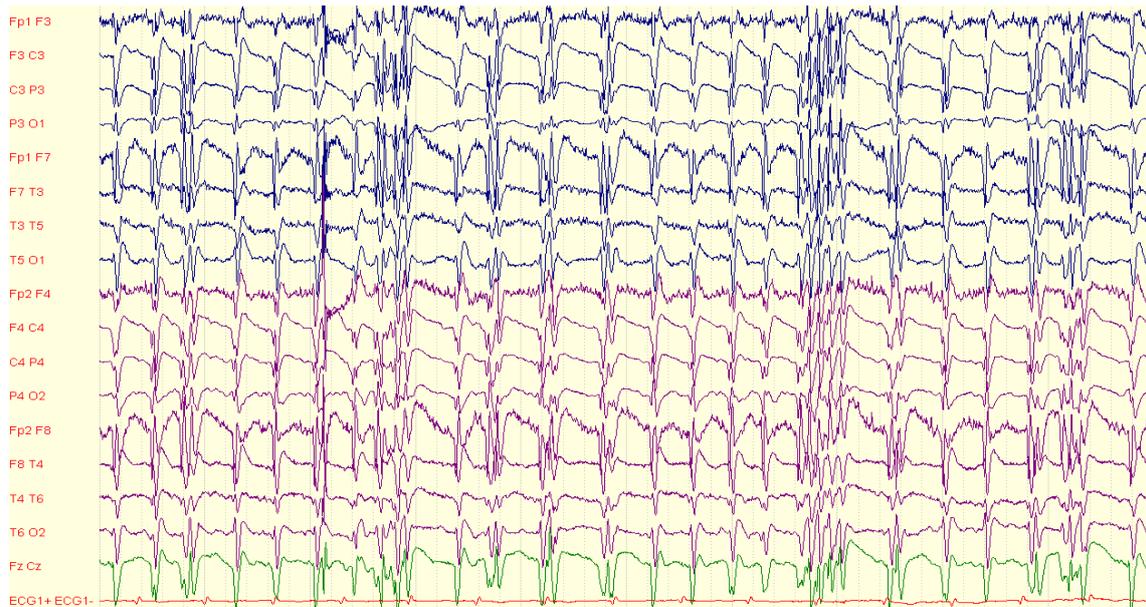


Figura 2. Observa la presencia de descargas epileptiformes generalizadas periódicas (GPDs) en un paciente adulto con encefalopatía hipóxica-anóxica severa.

Los PES se han estudiado también en combinación con la RM funcional, el análisis morfométrico de las ondas y potenciales auditivos de troncoencéfalo. A pesar de sus excelentes resultados, se recomienda no realizar sólo PES e incluirlos en un algoritmo de evaluación multimodal (Oddo & Rossetti, 2011). Hay controversia respecto al tiempo en el que se deben medir PES, pero se recomienda hacerlo pasadas 48 horas del evento isquémico si ha habido hipotermia terapéutica.

Se consideran biomarcadores de daño isquémico cerebral la enolasa neuronal específica (NSE) y S-100B. Un valor de NSE mayor de 33 microgramos por litro, en el tercer día tras la PCR, se considera factor de mal pronóstico en la evolución con una tasa de falsos positivos del 0%. No obstante, parece que la hipotermia terapéutica puede reducir el valor pronóstico de la NSE. La elevación sérica de la S-100B es un marcador de pronóstico desfavorable, así parece que un valor superior a 0.21 ng/ml en el primer día tras PCR predice la muerte en un 100% de casos. Además, existen datos que sugieren que valores superiores de S-100B de 0.05 ng/ml tuvieron una tasa de falsos positivos del 0% en sujetos sometidos a hipotermia terapéutica (Shinozaki et al., 2009). También se estudian nuevos marcadores como el aumento del anión gap, la creatinina sérica y el aclaramiento de lactato.

La neuroimagen es uno de los campos que más avances está experimentando los últimos años y como tal, está proporcionando información vital sobre qué ocurre en el sistema nervioso central (SNC) en respuesta a la hipoxia. El edema cerebral difuso en la Tomografía Computarizada (TC), se relaciona con un mal pronóstico. Con la RM se han empleado técnicas de imágenes medidas por difusión (DWI, con alta sensibilidad para el daño isquémico) y valores de ADC (coeficiente de difusión aparente) como medida

cuantitativa. El ADC se ha valorado tanto en el córtex completo como en regiones concretas: parietal y tálamo (Greer et al., 2014).

Las zonas más vulnerables son el córtex, cerebelo, hipocampo, ganglios basales y tálamo. En el córtex los cambios son inespecíficos afectando a zonas de última pradera o con un patrón parcheado. En condiciones normales la sustancia gris es ligeramente hiperintensa en relación con la blanca y tras el daño isquémico, la sustancia gris se vuelve hipointensa y adelgazada. El sistema límbico también se altera cuando el daño es severo; fornix cíngulo e hipocampo, lo que explicaría un déficit de memoria y amnesia (White ML, 2013).

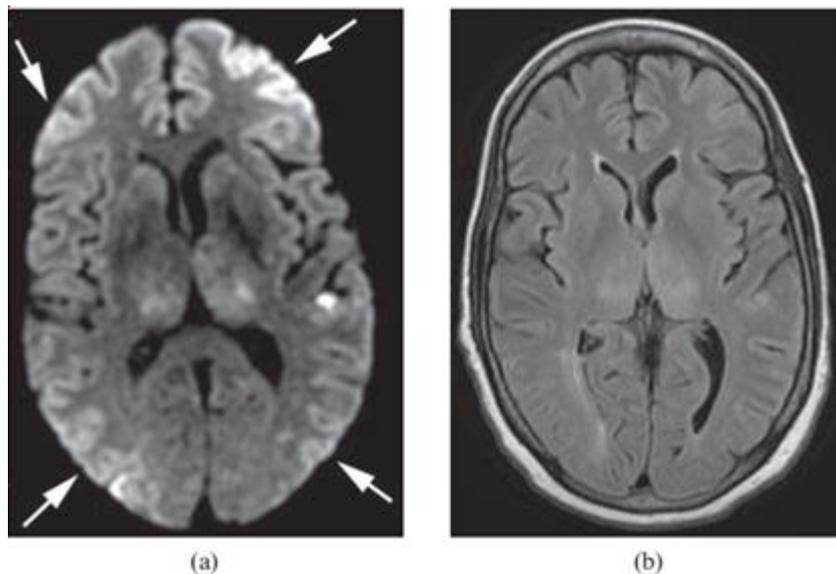


Figura 3. Se trata de una mujer de 62 años tras un shock hipovolémico con severa hipotensión durante cirugía hepática. El estudio de difusión (a) muestra múltiples infartos en zonas de “última pradera” (flechas). La imagen obtenida con FLAIR (b) no muestra alteraciones significativas en en las áreas correspondientes. Por el contrario, los cambios más avanzados de la encefalopatía hipóxico-anóxica corresponden a las lesiones de alta señal en ambos tálamos y el lóbulo temporal izquierdo. Más relevantes en la secuencia de difusión que en la FLAIR.

Mediante el empleo de neuroimagen se han diferenciado tres etapas tras el daño hipóxico: una etapa aguda los dos primeros días, una etapa subaguda de 7 a 20 días y una fase crónica más allá de los 20 días. En la fase aguda se aprecia un edema difuso, distensión del sistema venoso profundo y obstrucción del drenaje alterando la sustancia blanca e infartos focales en ganglios basales y territorio de última pradera en TC. La RM cerebral no se efectúa de rutina porque requiere sedación, ventilación y es más compleja y, además, tiene un mayor coste. El coeficiente de atenuación en la etapa aguda es muy preciso, mostrando una reducción severa. En la fase subaguda se resuelve el edema y la sustancia gris experimenta cambios en FLAIR y T2. Finalmente en la fase crónica de modo residual queda una atrofia difusa por necrosis cortical laminar visible en T1 y T2, infartos en zonas frontera y peri-cerebelosos y puede desarrollarse una encefalopatía tardía semanas o meses tras el evento isquémico (Howard et al., 2011).

Se ha observado una secuencia temporal de las lesiones iniciándose en el cerebelo y ganglios basales y pasando al córtex en 3-5 días (Greer et al., 2014). También se han relacionado anomalías en el hipocampo con mal pronóstico (Greer et al., 2012). Recientes investigaciones sugieren que la presencia de lesiones corticales o subcorticales en los estudios de difusión se asocian con mal pronóstico

Es difícil **aplicar los factores pronósticos** ya que muchos no se estudiaron en el contexto de todas estas nuevas técnicas y existe una amplia heterogeneidad entre los pacientes y la metodología empleada. Se consideran factores de mal pronóstico: la persistencia en coma más de 6 horas, ausencia de movimientos de extremidades o localización del dolor inicialmente, la pérdida prolongada de reflejos pupilares, desviación ocular conjugada, presencia de movimientos oculares anormales, presencia de status epilepticus mioclónico agudo (<24 horas) y ausencia de funciones corticales (tos o reflejo de prensión).

Para obtener una **medida de la recuperación** tras un evento hipóxico se emplearon distintas escalas: CPC (categoría de función cerebral con 4 grados de más a menos recuperación), escala modificada de Rankin, escala de recuperación de Glasgow (5 grados de peor a mejor pronóstico), y también el grado de discapacidad neurofisiológica evaluando al disfunción frontal y temporal y la habilidad para volver al trabajo. (Howard et al., 2011).

Para estandarizar parámetros clínicos se empleó durante mucho tiempo la escala **de Glasgow modificada** pero se considera insuficiente para muchas etiologías de coma. Esta escala tiene la limitación de no poder obtener datos completos y precisos comparables entre estudios, sobretodo en pacientes intubados, sedados, afásicos o con traumatismo facial. Además puede confundir en casos como pérdida de audición, pues la respuesta verbal estará limitada, también en alteraciones psiquiátricas, demencia, lesiones en la vía. La respuesta motora se verá afectada si hay lesiones de la médula o de nervios periféricos o inmovilización por fracturas etc. Por último la escala de Glasgow modificada tiene una importante variabilidad interobservador según la experiencia del examinador, técnica para la estimulación dolorosa, con más desacuerdo en los valores medios, y las condiciones del entorno donde se realiza (Michelle et al., 2004).

Una nueva escala más precisa es la **“FOUR score”** o full outline of unresponsiveness, con una escala de 17 puntos, desde 0 a 16, evalúa cuatro ítems: respuesta ocular, motora, reflejos y patrón respiratorio. A diferencia de la escala de coma de Glasgow puede emplearse en pacientes con intubación endotraqueal (Howard et al., 2011).

A largo plazo se evalúan el nivel de consciencia, las alteraciones del movimiento, la presencia de infartos en territorios de última pradera y alteraciones cognitivas. La consciencia se recupera antes de dos días en casos donde la lesión hipóxico-isquémica ha sido leve, pero cuando la lesión es más severa, la recuperación es más lenta y menos predictiva, incluso en ausencia de factores metabólicos inflamatorios, tóxicos o

infecciosos que prolongan el coma. La mejoría puede alargarse hasta 4 semanas, llegando a un estado de alerta con apertura ocular pero aún fallos en el reconocimiento propio y del entorno. Este estado vegetativo puede ser parcial o totalmente irreversible o pasar a permanente (cuando persiste 3 meses tras la lesión, aunque se han observado recuperaciones tardías). Respecto al movimiento en jóvenes donde predomina la causa hipóxica puede resultar una distonía por daño en el putamen mientras que en edades avanzadas predomina la causa isquémica afectando al globo pálido desarrollándose un síndrome rígido-acinético. Las alteraciones cognitivas se encuentran en los campos de la memoria espacial y visual y la recuperación de memoria a largo plazo, objetivándose en ocasiones un estado de amnesia similar a Korsakoff preservando la memoria a corto plazo. La amnesia como mencionamos antes deriva de la lesión bilateral del hipocampo. Cuando la hipoxia es prolongada se altera la atención, orientación y el juicio (zona frontal) (Howard et al., 2011).

También se puede dar un fenómeno de **leucoencefalopatía post-hipóxica tardía**; poco frecuente, ocurre de 1 a 4 semanas tras la recuperación, y supone una recaída con deterioro cognitivo, daño frontal (incontinencia urinaria y trastornos en la marcha) y signos extrapiramidales. En el estudio de RM potenciada en T2 se aprecian los cambios en la sustancia blanca y ganglios basales) (Howard et al., 2011).

La comparación entre los estudios que han abordado el análisis de **factores pronósticos es difícil y compleja, puesto que**, se introdujeron sesgos en varios aspectos: muchos no empleaban la misma definición de coma, la más usada es la de Plum y Posner: “estado de ausencia de respuesta completa, en el que la consciencia no se recupera aunque se emplee la máxima estimulación”. La AHA (American Heart Association) lo definía simplemente como la falta de respuestas significativas a comandos verbales. También se produjeron sesgos al no emplear los mismos procesos de evaluación de parámetros clínicos (presencia de sedación, test de reflejos, intensidad del estímulo, patrones EEG, etc).

¿Cómo se manifiesta la hipoxia en el electroencefalograma?

El EEG tiene gran valor pronóstico en el coma postanóxico, por ello se han propuesto clasificaciones como la de Synek (bueno, malo o incierto) o la de Young (benigno, intermedio, maligno o fatal) combinando datos electroencefalográficos con la escala pronóstica de Glasgow (GOS) (Greer et al., 2014).

El EEG es determinante pues la actividad sináptica es el primer proceso en fallar por isquemia. Se han reconocido como patrones de mal pronóstico la supresión generalizada, los patrones brote- supresión (menos de 20 microvoltios con actividad epiléptica) y los complejos periódicos generalizados con ritmo de fondo plano (Roest A et al., 2009). El momento de hacer el EEG influye pues se ha demostrado que los patrones son menos específicos si se recogen a más de 24 horas de la PCR (Tjepkema-Cloostermans, 2015). De hecho, tras una PCR el EEG nunca debe utilizarse como una

prueba complementaria para determinar pronóstico sin no han transcurrido más de 24 horas. Se han descrito casos en los que puede existir una supresión de la actividad cerebral en las primeras 24 horas, que a priori podría sugerir una evolución desfavorable, que posteriormente han recuperado la conciencia y una exploración neurológica normal. Por tanto, es muy importante evitar predicciones negativas falsas.

Algunos estudios relacionan el EEG con la categoría de funcionamiento cerebral (CPC), siendo favorable un valor de 1-2, severa afectación 3, coma 4 y muerte 5 (Tjepkema-Cloostermans, 2015), y demostrando ausencia de cambios entre 3 y 6 meses tras PCR con uso hipotermia terapéutica.

Cuando las neuronas tálamo-corticales se dañan, estructuras como la amígdala ejercen una función de “último marcapasos” de actividad eléctrica, por ello aparece una actividad monótona, sincronizada arreactiva. Además se ha observado que en el coma alfa-theta completo no hay actividad de sueño, que requiere que las vías tálamo-corticales estén intactas, lo que apoya esta hipótesis (Berkhoff et al., 2000).

Coma alfa, theta y alfa-theta

Cuando una actividad alfa (8-14 Hz) y/o theta (4-7 Hz), no reactiva, constituye el principal hallazgo electroencefalográfico en un paciente en coma, el patrón del EEG se denomina “coma alfa” o “coma theta”, respectivamente. (Suter, 1973; Westmoreland et al., 1975). Dichos patrones contienen frecuencias cerebrales que se observan habitualmente en pacientes despiertos y colaboradores. La etiología más frecuente en sujetos en coma es la encefalopatía hipóxico-anóxica que ocurre tras una PCR prolongada. No obstante, también puede asociarse a otras causas entre las que se incluyen hipoxia, trauma, lesiones vasculares troncoencefálicas, intoxicaciones químicas o por fármacos, encefalitis e incluso hiperglucemia con hiperosmolaridad (Young et al., 1994).

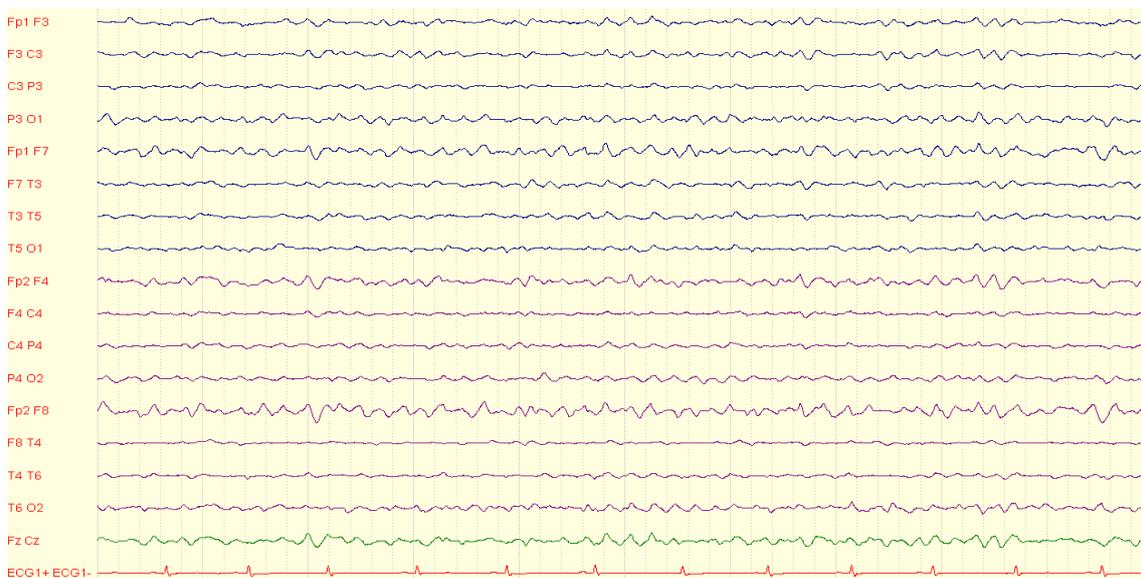
El coma alfa y theta pueden coexistir en el mismo registro en algunos pacientes (Chatrian 1990). Este fenómeno denominado “**coma alfa-theta**” sugiere que existen pocas diferencias esenciales entre ambos tipos de patrones electroencefalográficos, en relación a su etiología, patogénesis y significado pronóstico. Así, la existencia de pacientes con patrones de transición de coma alfa a theta y viceversa y la coexistencia de ambos patrones en ciertos pacientes en coma postanóxico sugieren la hipótesis de un mecanismo fisiopatológico común. Así, parece que estos patrones se generan probablemente de una manera diferente que los ritmos fisiológicos normales (observados en sujetos despiertos). Esta apreciación se basa en la existencia de algunas características particulares que lo diferencian de los ritmos fisiológicos normales: i/ distribución difusa de los ritmos, involucrando las regiones frontales; ii/ ausencia o escasa reactividad tras los estímulos sensoriales (la actividad alfa o theta no se bloquea con la apertura ocular o atención visual); iii/ monotonía del ritmo, es decir, ausencia de variaciones en forma de huso, como las observadas en sujetos normales y; iv/ frecuencias diferentes a las observadas en estos individuos previamente a sufrir el evento hipóxico-anóxico (en algunos sujetos en los que se había registrado un ritmo

alfa previamente al evento hipóxico-anóxico, la frecuencia de la actividad alfa varió tras la PCR) .

Se han encontrado muestras donde se diferencia el coma alfa-theta agudo completo e incompleto teniendo peor pronóstico el primero. Se consideró coma alfa-theta completo a los patrones alfa arreactivos, continuos (poca variación en frecuencia), que afecta las derivaciones frontales y ocurre de forma monótona (con poca variación de amplitud). El coma alfa-theta completo se relaciona con PES anómalos o ausentes, coma profundo y mal pronóstico. Sin embargo el coma alfa-theta incompleto se caracteriza por patrones no monótonos, reactivos parcialmente o con dominio posterior; siendo los PES precoces generalmente normales y observándose recuperación clínica en algunos casos (Berkhoff et al., 2000).

En el caso del coma alfa asociado a encefalopatía hipóxico-anóxica, el pronóstico suele ser desfavorable, puesto que, los sujetos mueren o evolucionan hacia un estado vegetativo persistente. Sin embargo, algunos pacientes han ocasionalmente recuperado la consciencia, particularmente en caso de coma secundario a intoxicación por fármacos o drogas. A pesar de ello, parece que el coma alfa, theta y alfa-theta son fenómenos clínico-electroencefalográficos transitorios que no difieren en etiología y pronóstico los uno de los otros, e indican una disfunción severa de la fisiología tálamo-cortical. Es importante resaltar que estos patrones electroencefalográficos son casi siempre temporales y se necesitan estudios evolutivos para establecer un pronóstico definitivo. No obstante, la presencia de reactividad tras los estímulos sensoriales es un hallazgo asociado a evoluciones más favorables.

Respecto a la localización de los patrones alfa post- resucitación, el primero registrado corresponde a la amígdala, considerado marcapasos de actividad alfa una vez han sido dañadas otras redes neuronales. La destrucción bilateral de la amígdala cerebral bloquea los patrones alfa, apoyando esta consideración (Young et al., 1994).



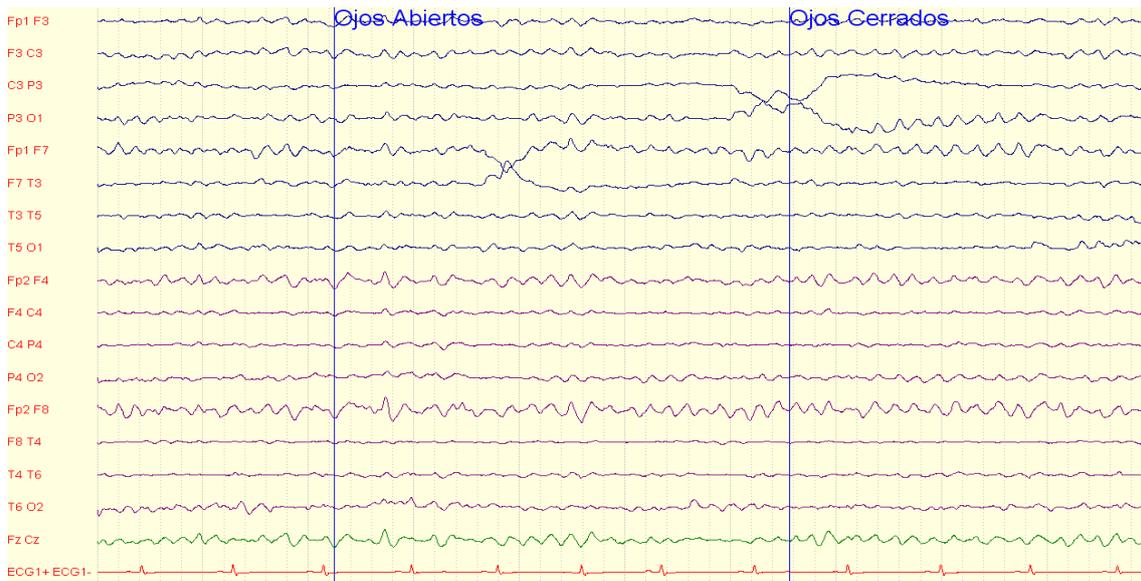
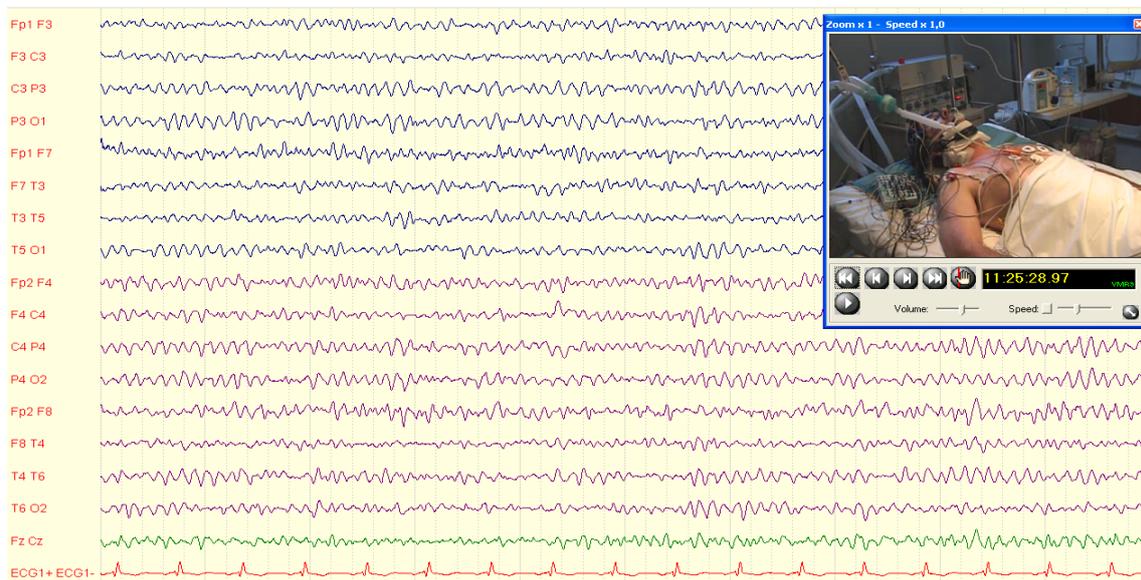


Figura 4 . Electroencefalograma realizado en la UCI compatible con un coma theta hipóxico-anóxico (Paciente 15, LF). Se observa la presencia de actividad theta (frecuencia $< 8\text{ Hz}$), de distribución difusa que no se bloquea ni modifica con la apertura y cierre ocular.



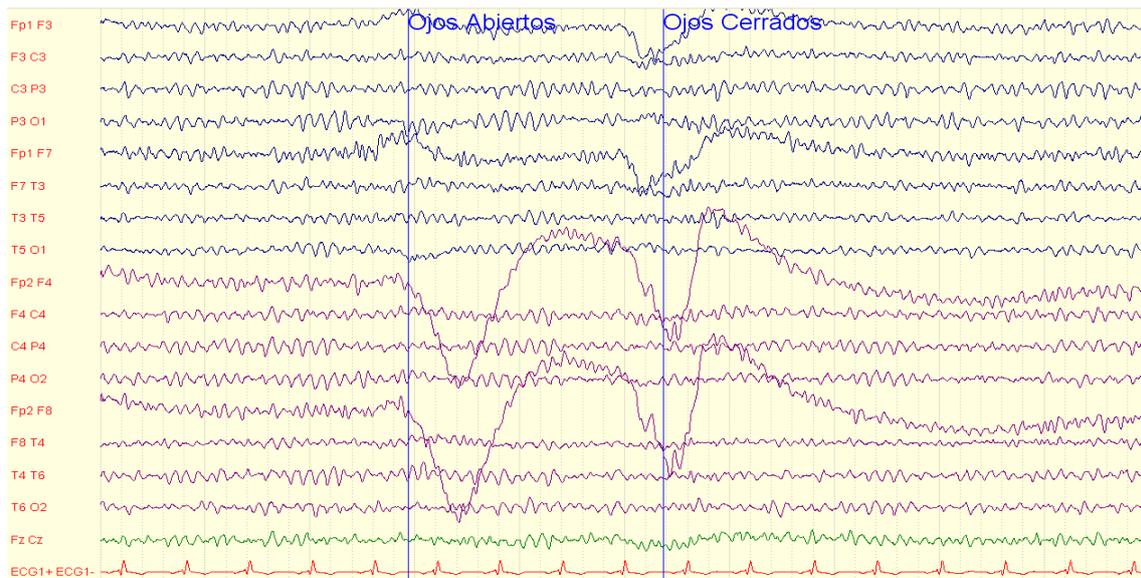


Figura 5. Varón 51 años con PCR. Patrón alfa completo, predominio anterior y posterior, monótono, no reactivo. En la RM cerebral se objetivó atrofia panencefálica. El paciente sobrevivió pero evolucionó a un estado vegetativo persistente

Objetivos

Revisar los datos epidemiológicos, etiología, manifestaciones clínicas, hallazgos electroencefalográficos, y pronóstico de una serie de 18 pacientes con diagnóstico de coma alfa, theta o alfa-theta.

Metodología

Esta investigación es un análisis retrospectivo de una serie de pacientes recogidos prospectivamente. Se han incluido todos los pacientes con diagnóstico de coma theta, alfa o alfa-theta secundario a encefalopatía hipoxico-anóxica realizados en el Departamento de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde el 2002 al 2013. El estudio electroencefalográfico se lleva a cabo mediante técnicas estándar, incluyendo 21 electrodos de cuero cabelludo dispuestos de acuerdo con el sistema internacional 10-20 de colocación de electrodos. Todos los registros fueron revisados por un neurofisiólogo clínico acreditado (J.L.F.-T.), teniendo en cuenta el tipo y la frecuencia de los ritmos cerebrales y las características de la actividad cerebral de fondo (background). Todos los pacientes adultos que cumplieron los **criterios** de coma alfa, theta o alfa-theta hipóxico-anóxico fueron incluidos en nuestro estudio. Se consideró coma alfa, theta o alfa-theta completo a los patrones alfa (8-14 Hz) y/o theta (4-7 Hz) arreactivos, continuos (poca variación en frecuencia), con predominio frontal y monótonos (con poca variación de amplitud y morfología). El coma alfa-theta incompleto se caracteriza por patrones no monótonos, reactivos parcialmente o con dominio posterior.

Se analizaron los pacientes según datos epidemiológicos (sexo y edad), antecedentes previos en relación a enfermedades que pueden incrementar el riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, alcoholismo, enfermedad coronaria y hepatopatía) causa y duración de la PCR, hallazgos de neuroimagen, y evolución clínica y pronóstico. Como causa de la PCR se consideraron tres ritmos (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular y asistolia). También se recogió si se obtuvieron durante el ingreso pruebas de neuroimagen.

La duración de la parada se recoge en la historia gracias al equipo del vehículo de urgencias quedando constancia en el informe de ingreso. La evolución clínica y pronóstico se clasificó según la escala pronóstica de Glasgow "*The Glasgow Outcome Scale*" (GCS) en cinco categorías: 5) buena recuperación, se reincorpora a sus actividades normales, pudiendo quedar déficit menores; 4) discapacidad moderada, siendo independiente para actividades de la vida diaria aunque incapacitado consecuencia de déficit como hemiparesia, disfasia, déficit de memoria cambios en personalidad; 3) discapacidad severa, dependiendo de otros para la vida cotidiana; 2) estado vegetativo persistente y; 1) muerte. (Greer et al., 2014).

Los datos se analizaron con software estadístico disponible de forma libre; SPSS 22.0. Se empleó la T de Student para variables cuantitativas, relacionando duración de la parada y edad. Recurrimos a Chi cuadrado para variables cualitativas dicotómicas,

relacionando sexo con éxito y también empleamos tablas de contingencia para relacionar causa de PCR con éxito. Las medias y desviaciones estándar también fueron calculadas con este software y confirmadas con Microsoft Excell 2010. Valores de p menores de 0.5 se consideraron estadísticamente significativos, y valores ligeramente mayores, como 0.1 se consideraron como posiblemente relacionados con la significación, puesto que la muestra es muy pequeña.

Resultados

Se identificaron 18 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Catorce (77,7%) de los pacientes fueron varones y 4 (22,2%) fueron mujeres. Los tipos de coma analizados fueron: alfa (3 pacientes;17%), theta (11 pacientes; 61%), alfa-theta (2 pacientes; 11%) y alfa-delta (2 pacientes; 11%) (figura 8). Sus datos epidemiológicos se muestran en la **tabla 1**. La edad media fue de 62.12 (rango 30-80 años). El único factor relacionado con la mortalidad fue la edad (52,7 vivos vs 66,8 exitus ; $p=0,05$). Se evaluó sistemáticamente el primer ritmo tras la PCR, hallándose fibrilación ventricular en once pacientes (61.1%), taquicardia ventricular en uno (6%) y asistolia en seis (33.3%) (Fig. 5 y 6). Hubo una tendencia a menor mortalidad sin llegar a ser significativa ($p=0,1$) en los pacientes en los que el ritmo inicial fue fibrilación ventricular y/o taquicardia ventricular frente a asistolia. El ritmo inicial fue fibrilación ventricular y/o taquicardia ventricular en todos los pacientes que sobrevivieron.

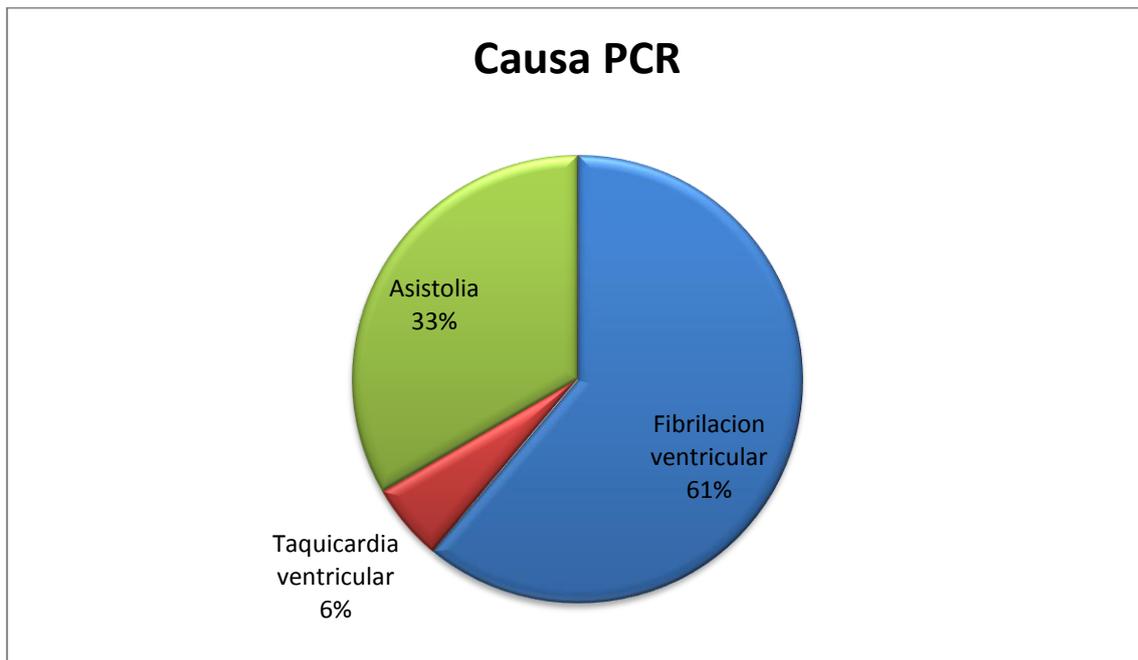


Figura 5. Distribución de los ritmos cardíacos objetivados en el momento de la PCR.

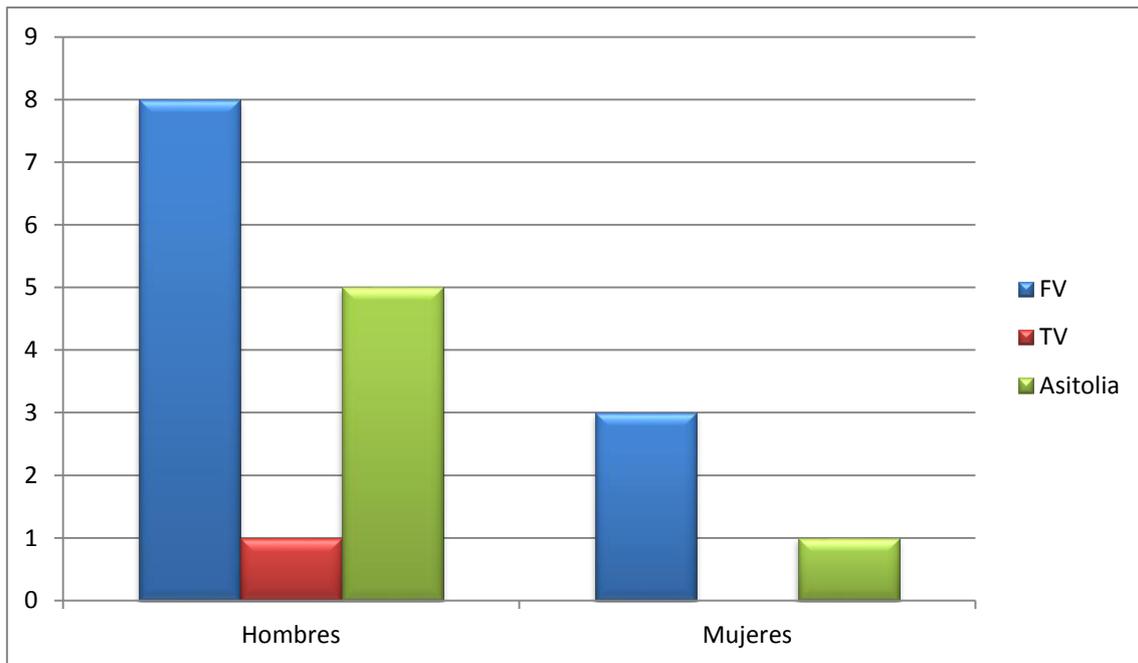


Figura 6. Distribución de los ritmos cardíacos por sexos.

Se analizaron los antecedentes médicos, siendo los más frecuentes la hipertensión en 9 pacientes (50%), enfermedad coronaria en 7 pacientes (38.8 %), diabetes en 4 pacientes (22.2%), abuso de alcohol en 3 pacientes (16.6%) y hepatopatía en un paciente (5.5%). La combinación hipertensión y enfermedad coronaria ocurrió en 5 pacientes (27.7%). En 4 pacientes no se encontraron ninguno de los antecedentes médicos mencionados previamente (ver Tabla 1). Tres de estos pacientes sufrieron fibrilación ventricular y 1 asistolia. Sorprendentemente, la neuroimagen sólo se realizó en cuatro pacientes (22% de la muestra); uno de ellos con datos de isquemia crónica y el resto no mostraban anomalías significativas, aunque sólo se realizó TC cerebral y no se llevó a cabo estudio de RM cerebral.

Antecedentes médicos

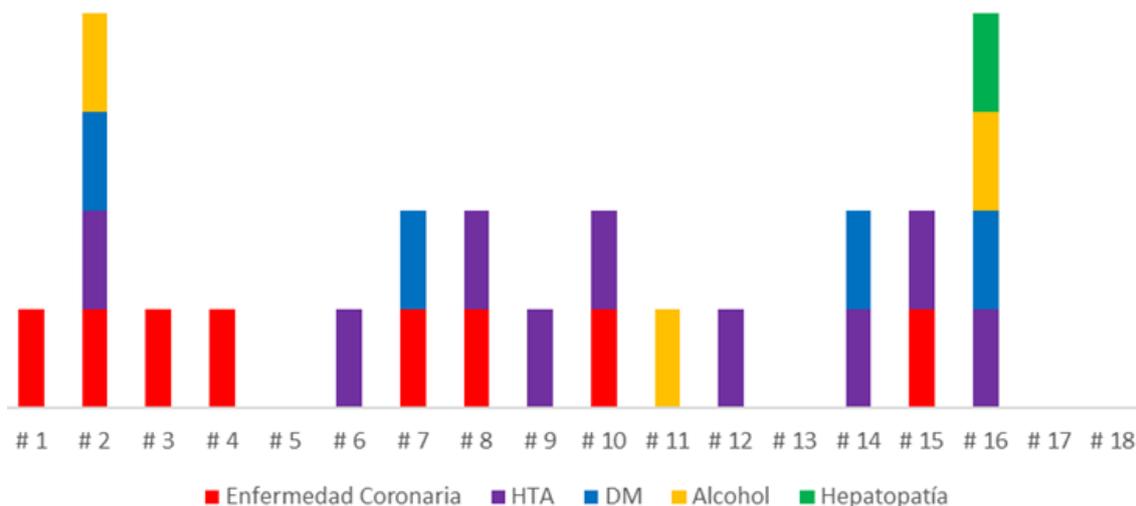


Figura 7. Distribución de enfermedad coronaria, hipertensión, diabetes mellitus, alcoholismo y hepatopatía entre los pacientes incluidos en el estudio.

La duración media de la PCR fue de 15,1 minutos ($\pm 9,29$ DS), con un rango de 9 a 35 minutos. La duración media en pacientes en taquicardia ventricular fue de 25 minutos, en fibrilación ventricular fue de 18 minutos y en asistolia de 14 minutos (sin llegar a ser estadísticamente significativa esta diferencia). La duración de la PCR fue menor en los supervivientes (14,6 min vs 20,8) sin alcanzar significación estadística ($p=0,3$). La existencia de crisis epilépticas ocurrió sólo en dos pacientes (11%).

Tres pacientes fueron dados de alta (16.6%) y 15 fallecieron (83.3%). Entre los fallecidos la supervivencia media fue de 8.2 días (± 3.78 DS) oscilando desde 2 días a 15 días. Entre los pacientes supervivientes, se determinó al alta un valor para cada paciente dentro de la escala pronóstica de GCS.

De los pacientes supervivientes, dos (16.7%) fueron evaluados con discapacidad severa, no pudiendo desenvolverse en actividades sociales, personales y laborales. Un paciente (5.6%, paciente 13) se recuperó con una moderada discapacidad, independiente en casi todas las actividades de la vida diaria.

Paciente	Sexo/ Edad	Causa PCR	Antecedentes médicos	Tipo coma	Duración parada	Días de ingreso	Escala discapacidad
1 TM	V/51	FV	Enfermedad coronaria	Alfa	9	46	Moderada
2 GC	V/75	FV	HTA/DM/ Alcohol/Enfermedad coronaria	Theta- delta	NR	6	Éxito
3 GG	V/57	FV	Enfermedad coronaria	Theta	20	3	Éxito
4 RS	V/74	FV	Enfermedad coronaria	Theta	NR	7	Éxito
5 CA	H/70	FV	-	Theta	20	15	Éxito
6 LG	V/56	TV	HTA	Theta	25	46	Severa
7 EM	V/74	FV	DM/ Enfermedad coronaria	Alfa- theta	NR	11	Éxito
8 SA	V/72	Asitolia	HTA/ Enfermedad coronaria	Theta	8	10	Éxito
9 MAG	H/68	Asitolia	HTA	Theta- delta	NR	14	Éxito
10 EU	V/80	Asitolia	HTA/ Enfermedad coronaria	Alfa- theta	10	7	Éxito
11 JCS	V/55	Asitolia	Alcohol	Alfa	10	7	Éxito
12 MC	V/72	Asitolia	HTA	Theta	30	7	Éxito
13 MP	H/30	FV	-	Alfa	10	30	Severa
14 VP	H/67	FV	HTA/DM	Theta	NR	5	Éxito
15 LF	V/78	FV	HTA/ Enfermedad coronaria	Theta	20	2	éxito
16 JCA	V/50	FV	HTA/DM/ Alcohol/Hepatopatía	Theta	30	8	éxito
17 PP	V/71	FV	-	Theta	35	13	éxito
18 MCP	V/47	Asitolia	-	Theta	25	8	éxito

Tabla 1 Datos epidemiológicos, causa de la PCR, antecedentes médicos, tipo de coma, duración de la parada, días de ingreso, y escala de discapacidad de los supervivientes. DM= Diabetes mellitus; FV= Fibrilación ventricular; H= hembra; HTA= hipertensión arterial; NR= No recogido; TV= Taquicardia ventricular; V= varón.

Discusión

El hallazgo más sobresaliente de nuestro estudio es que los patrones de coma alfa, theta o alfa-theta hipóxico-anóxico asocian un pronóstico desfavorable y una elevada tasa de mortalidad (83%). Nuestra tasa de mortalidad fue similar a la publicada por otros investigadores (Young et al., 1994; Berkhoff et al., 2000; Kaplan, 2006) y coincide con las conclusiones de otros estudios que subrayan el infausto pronóstico de este tipo de patrones en anoxia cerebral (Kaplan et al., 1999; Berkhoff et al., 2000).

El tipo electroencefalográfico más frecuente de coma fue el coma theta (61%) seguido por el patrón alfa (17%) y alguna de las combinaciones posible incluyendo alfa-theta o theta-delta (Fig. 8). Estas cifras coinciden con estudios previos que, por ejemplo, estiman una incidencia del 10-15% para el coma alfa (Kaplan, 2006). El único factor relacionado con la mortalidad fue la edad. Este hallazgo podría sugerir que en los pacientes más jóvenes con coma alfa, theta o alfa-theta hipóxico-anóxico no debería recurrirse a la limitación del esfuerzo terapéutico, sino existen otras razones médicas o éticas concurrentes. No obstante, aunque 3 pacientes sobrevivieron su pronóstico funcional fue bastante pobre. Cabe resaltar que ninguno nuestros pacientes recuperó una exploración neurológica normal. Esto coincide con los resultados obtenidos por otros autores (Young et al., 1994; Berkhoff et al., 2000). En el estudio de Kaplan et al. (1999), sólo 1 paciente con coma alfa de origen hipóxico-anóxico sobrevivió y, además, presentó severa dependencia. Estos autores revisaron la literatura y observaron que el coma alfa tras PCR se asociaba a un pronóstico sombrío en la mayoría de las investigaciones pasadas (Kaplan et al., 1999). Dos de los tres pacientes que sobrevivieron en nuestro estudio, presentaban un coma alfa. En nuestra serie, el 77% de los pacientes fueron varones probablemente en relación a una mayor incidencia de factores de riesgo cardiovascular entre el sexo masculino. En las mujeres los factores de riesgo fueron hipertensión y diabetes mientras que los hombres presentan enfermedad coronaria combinada con hipertensión, diabetes o, alcoholismo combinado en un caso con hepatopatía. En líneas generales las mujeres tienen menos antecedentes médicos.

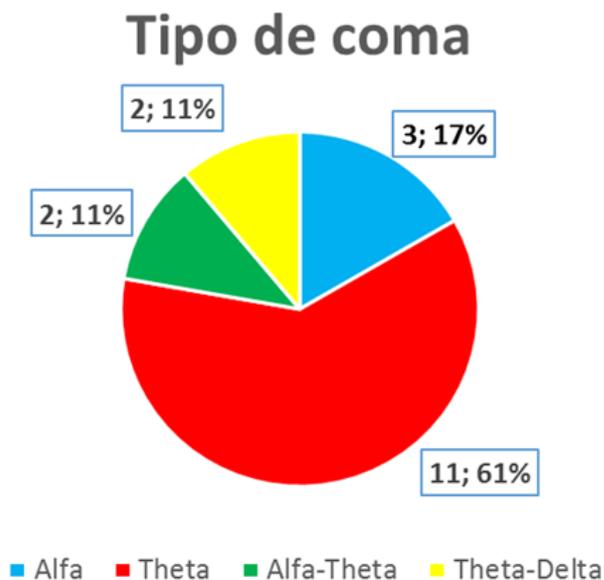


Figura 8. Distribución de tipos de coma analizados

El prototipo de paciente con encefalopatía hipóxico-anóxica de nuestro estudio, es un hombre entre 60-70 años hipertenso y con enfermedad coronaria, que presenta una PCR que dura entre 9 y 35 minutos, y un ritmo de fibrilación ventricular. Tras reanimación presenta un coma con patrón alfa-theta, queda ingresado de 2 a 15 días, posteriormente falleciendo.

Los supervivientes permanecieron ingresados entre 30 y 46 días, mientras que los pacientes que fallecieron tuvieron una estancia media de 8 días de ingreso hasta el éxitus. La larga estancia de los pacientes supervivientes denota que este tipo de pacientes requieren de un importante gasto de recursos sanitarios. Además, hay que tener en cuenta que 2 de estos 3 pacientes presentaron una discapacidad severa, no pudiendo desenvolverse en actividades sociales, personales y laborales. Sólo 1 de los 3 pacientes supervivientes se recuperó con una moderada discapacidad, independiente en casi todas las actividades de la vida diaria. Por tanto, desde un punto de vista funcional estos pacientes fueron dependientes familiar y socialmente.

Diferentes estudios emplean variedad de puntos de corte respecto a la escala GOS y distintas clasificaciones de los patrones por lo que es difícil estandarizar y comparar resultados. El análisis de los patrones es visual y esto puede representar una limitación a la hora de equiparar estudios, siendo necesario calcular variables como el coeficiente kappa para analizar las diferencias entre observadores.

El único factor relacionado con la mortalidad fue la edad. No obstante, se observó una tendencia a una menor mortalidad sin llegar a ser significativa entre los pacientes en los que el ritmo inicial fue fibrilación ventricular y/o taquicardia ventricular frente a asistolia. La taquicardia ventricular solo se presentó en un paciente. En ambos sexos el ritmo predominante fue fibrilación ventricular.

Limitaciones

Nuestro estudio es retrospectivo, por lo que algunas variables no pudieron ser clasificadas y recogidas adecuadamente en todos los pacientes.

El relativamente reducido número de pacientes y la ausencia de algunas pruebas (como por ejemplo, RM cerebral o enolasa específica de neuronas) limitó significativamente la posibilidad de extraer conclusiones. La existencia de los patrones de coma alfa, theta y alfa-theta es poco frecuente y, a pesar de el tiempo incluido en nuestro estudio (12 años), el número de pacientes es relativamente bajo en nuestra muestra por lo que los análisis no fueron estadísticamente significativos salvo para relacionar edad y mortalidad. Además, una limitación es que nuestros pacientes no fueron sometidos a hipotermia terapéutica y, por tanto, estos resultados deben considerarse de la era pre-hipotermia.

Conclusiones

El EEG continua siendo una herramienta útil en la evaluación de pacientes estuporosos o comatosos con encefalopatía hipóxico-anóxica. La presencia de ritmos alfa, theta o alfa-theta durante la monitorización vídeo-EEG parece un indicador de evolución poco favorable y pronóstico pobre a largo plazo. La utilización de vídeo-EEG durante las primeras 24-48 horas tras la PCR es un área que se ha empezado a explorar y será una línea de avance en estudios para establecer pronóstico y tomar decisiones terapéuticas en el futuro. Parece claro que el establecer un pronóstico definitivo, además requiere de la asociación de la exploración neurológica y clínica del paciente combinándola con distintas pruebas complementarias entre las que deben incluirse el EEG, PES, enolasa específica de neuronas y RM cerebral.

Existe enorme heterogeneidad entre las distintas investigaciones y, así diferentes estudios emplean variedad de puntos de corte respecto a la escala GOS y distintas clasificaciones de los patrones por lo que es difícil comparar resultados. Por tanto, es necesario llevar a cabo estudios multicéntricos estandarizados que incluyan una evaluación y análisis de homogéneo de los test complementarios señalados previamente, con el objeto de alcanzar conclusiones que puedan aplicarse de forma más universal.

Bibliografía.

Benarroch EE. Hypoxia-induced mediators and neurologic disease. *Neurology*. 2009;73: 560–565.

Berkhoff M, Donati F, Bassetti C. Postanoxic alpha (theta) coma: a reappraisal of its prognostic significance. *Clin Neurophysiol* 2000;111:297-304

Berkhoff Magdalena, Donati F, Bassetti C. Postanoxic alpha (theta) coma: a reappraisal of its prognostic significance · *Clinical Neurophysiology* 03/2000; 111(2):297-304

Brenner RP. The interpretation of the EEG in stupor and coma. *Neurologist*. 2005 Sep;11(5):271-84.

Chao D, Xia Y. Ionic storm in hypoxic/ischemic stress: can opioid receptors subside it? *Prog Neurobiol*. 2010 Apr;90(4):439-70

Chatrian, G.-E. Coma, other states of altered responsiveness and brain death. in: D.D. Daly, T.A. Pedley (Eds.) *Current Practice of Clinical Electroencephalography*. Raven, New York; 1990:442.

Cronberg T, Brizzi M, Liedholm LJ et al (2013) Neurological prognostication after cardiac arrest-recommendations from the Swedish Resuscitation Council. *Resuscitation* 84:867–872

Gidday JM. Cerebral preconditioning and ischaemic tolerance. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:437– 448

Greer DM, Rosenthal ES, Wu O. Neuroprognostication of hypoxic-ischaemic coma in the therapeutic hypothermia era. *Nat Rev Neurol*. 2014 Apr;10: 190-203

Greer, D. M. et al. Hippocampal magnetic resonance imaging abnormalities in cardiac arrest are associated with poor outcome. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 22, 899–905 (2012).

Howard RS, Holmes PA, Koutroumanidis M. Hypoxic-ischemic brain injury. *Pract Neurol* 2011;11:4-18

Kaplan PW. Electrophysiological prognostication and brain injury from cardiac arrest. *Semin Neurol* 2006;26:403-412.

Kaplan PW, Genoud D, Ho TW, Jallon P. Etiology, neurologic correlations and prognosis in alpha coma. *Clin Neurophysiol* 1999;110:205-213.

Marleen C Tjepkema-Cloostermans, Jeannette Hofmeijer, Ronald J Trof, Michiel J Blans, Albertus Beishuizen, Michel J A M van Putten. Electroencephalogram predicts outcome in patients with postanoxic coma during mild therapeutic hypothermia. *Crit Care Med* 2015 Jan;43(1):159-67

Michelle R. Gill, David G. Reiley, Steven M. Green. Interrater Reliability of Glasgow Coma Scale Scores in the Emergency Department. *Ann. Emerg. Med.* 2004; 43:215-223.

Oddo M, Rossetti AO. Predicting neurological outcome after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:254-259

Roest A, van Bets B, Jorens PG, Baar I, Weyler J, Mercelis R. The prognostic value of the EEG in postanoxic coma. *Neurocrit Care.* 2009;10:318–325

Suter C. Theta coma. *Neurology* 1973;23:445

Westmoreland BF, Klass DW, Sharbrough FW, et al. "Alpha coma": EEG clinical, pathologic, and etiologic correlations. *Arch Neurol* 1975;32:713–718

White ML, Zhang Y, Helvey JT, Omojola MF (2013) Anatomical patterns and correlated MRI findings of non-perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Br J Radiol*, 2013, 86: 20120464

Wijdicks, E. F., Hijdra, A., Young, G. B., Bassetti, C. L. & Wiebe, S. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 67, 203–210 (2006).

Young, G.B., Blume, W.T., Campbell, V.M., et al. Alpha, theta and alpha-theta coma: a clinical outcome study utilizing serial recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;91:93-99

Agradecimientos.

Quiero dar las gracias a mi director Prof. José L. Fernández Torre por el tiempo dedicado, su supervisión, consejo y ayuda en la interpretación de electroencefalogramas.