

El papel de la imagen radiológica en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la encefalopatía hipóxico- isquémica

Fernando Rodado Aranguren¹; María Elena Capilla Cabezuelo¹;
Donna Zhan Chen¹; Carlos Molina Novoa¹; Guillermo Fernández
Perea¹; Alicia Delgado Arroyo¹; Antonio Barbosa Del Olmo¹

¹Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

OBJETIVO DOCENTE

- ➔ **Comprender los fundamentos fisiopatológicos** de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) en adultos, reconociendo sus principales mecanismos de daño y su impacto en la estructura y función cerebral.
- ➔ **Analizar los hallazgos radiológicos** de la EHI en las distintas modalidades de imagen, incluyendo tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM), en las distintas fases de la enfermedad.
- ➔ Definir y **clasificar los posibles patrones de imagen** asociados a la EHI en adultos, buscando una relación entre la expresión radiológica de la enfermedad y la gravedad del cuadro clínico, con el propósito de establecer correlaciones significativas que orienten el pronóstico y la toma de decisiones en el manejo terapéutico.
- ➔ Ejemplificar la información recogida y sistematizada con **casos representativos** de nuestro centro, que ilustren los distintos hallazgos y los potenciales patrones radiológicos de esta entidad.

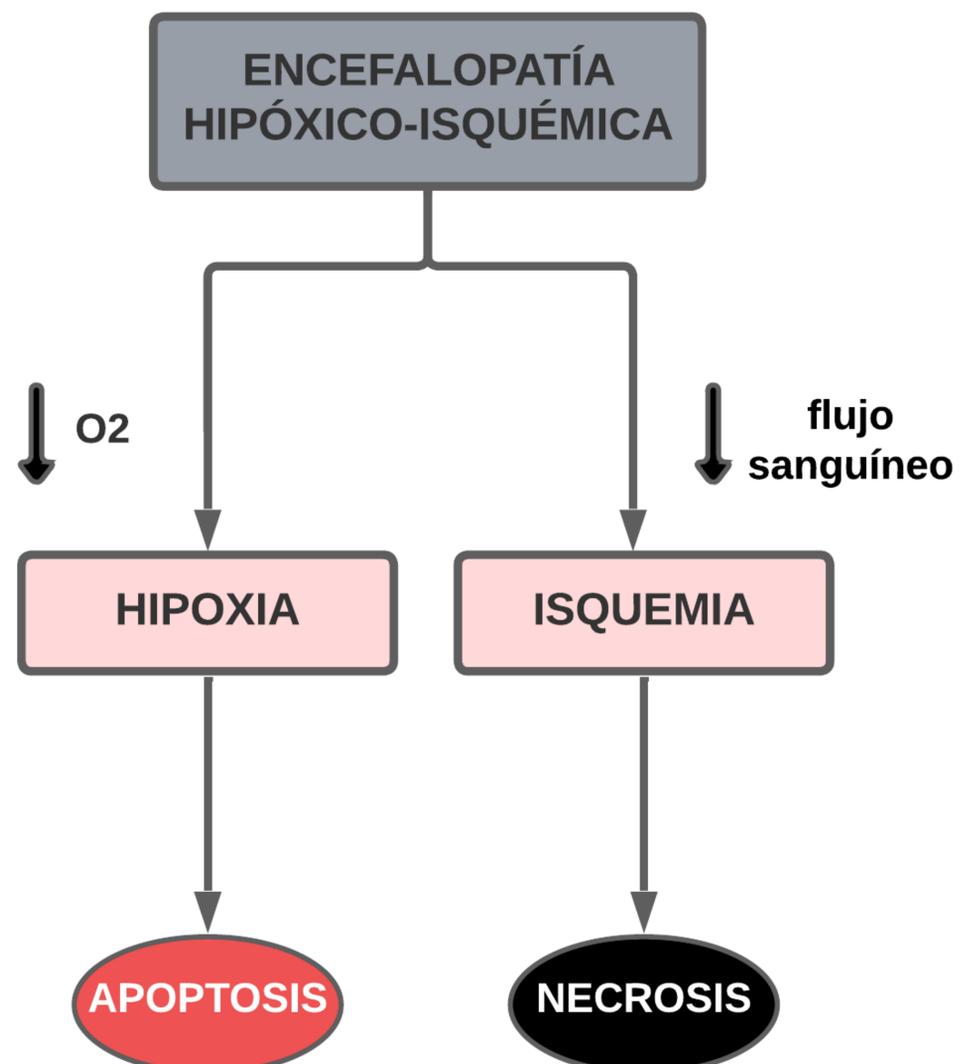
1. CONCEPTO Y FISIOPATOLOGÍA

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es un síndrome neurológico secundario al daño metabólico por la falta de oxígeno y/o riego en el tejido cerebral, que conduce a una pérdida de autorregulación vascular y puede tener como consecuencia un daño cerebral difuso.

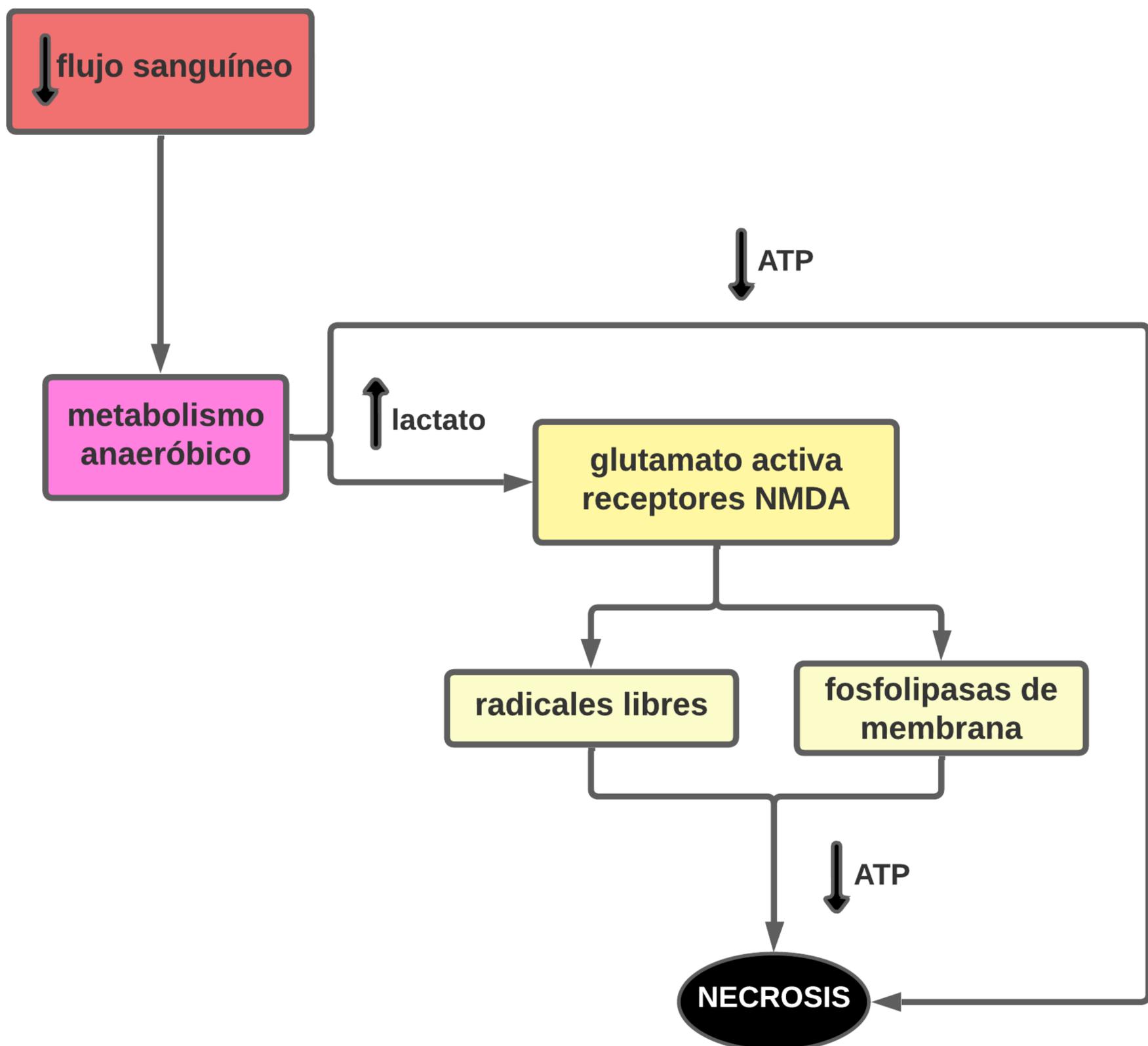
Las causas más frecuentes en adultos son:

- Parada cardiorrespiratoria
- Accidentes cerebrovasculares
- Traumatismos craneoencefálicos graves

Los mecanismos fisiopatológicos son complejos, y se resumen en el esquema mostrado. La hipoxia cerebral por reducción en el aporte de oxígeno, y la isquemia por reducción del flujo sanguíneo, habitualmente ocurren de forma sincrónica, aunque es importante conocer que no conllevan el mismo potencial de daño: mientras que la primera produce un daño celular menos agresivo que permite la apoptosis como respuesta celular, la segunda conduce a una lesión cerebral más grave por necrosis.



La isquemia cerebral condiciona una serie de eventos a nivel molecular resumidos en el esquema. La **“vulnerabilidad selectiva”** de ciertos tejidos para sufrir daño de manera más precoz y/o acusada ante la isquemia da lugar a una serie de **patrones de lesión** cuyo reconocimiento puede resultar de gran utilidad para orientar tanto el diagnóstico como el pronóstico.



2. FUNDAMENTOS DE LA IMAGEN DIAGNÓSTICA

Se reconocen varios **factores determinantes del patrón de afectación** encefálica de la EHI, entre los que destacan:

- Vulnerabilidad intrínseca de algunos tejidos
- Grado de madurez del parénquima
- Gravedad del hipóxico-isquémico
- Duración del evento

La sustancia gris, tanto profunda como superficial, es intrínsecamente más susceptible a la excitotoxicidad del glutamato; por lo tanto, el insulto hipóxico-isquémico afecta de manera predominante a ganglios de la base, tálamos, corteza cerebral (especialmente la corteza sensorial-motora y visual), el cerebelo y el hipocampo.

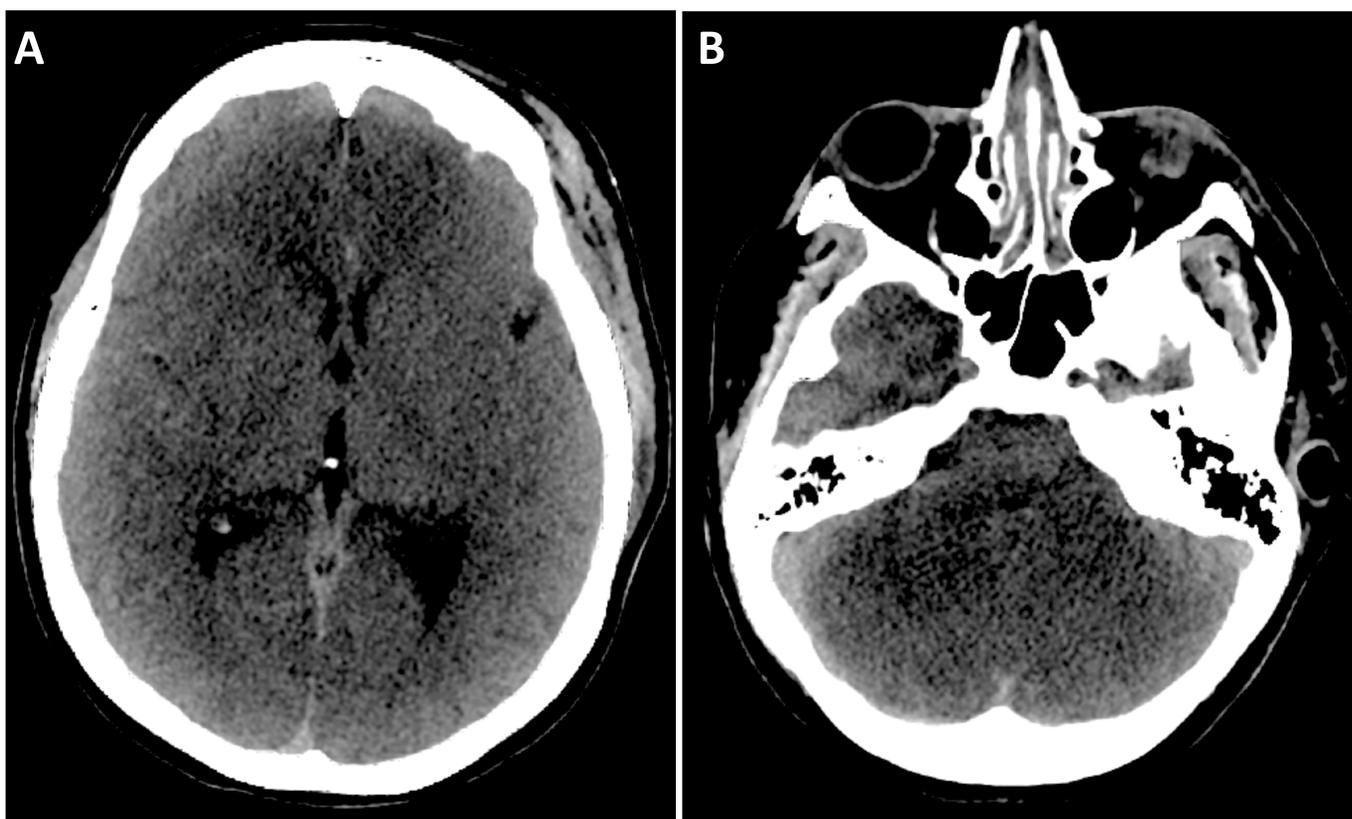
Está descrito que **los cuadros leves y moderados de EHI se manifiestan habitualmente con infartos en los territorios frontera**, probablemente debido a la especial sensibilidad de estas regiones a los trastornos hemodinámicos y a la hipoperfusión. **En los cuadros más graves, sin embargo, se afectan de manera más difusa las estructuras de sustancia gris**, que presentan unas alteraciones determinadas en las pruebas de imagen en función del tiempo de evolución.

A) HALLAZGOS EN TC

Aunque el valor de la tomografía computarizada es limitado en la EHI, es habitual que sea la primera prueba de imagen que se realice a pacientes con clínica neurológica aguda en contextos de probable daño cerebral isquémico.

En los casos leves, como aquellos producidos por una hipotensión moderada o por una parada cardiorrespiratoria de corta duración, la TC puede revelar áreas de infarto limitadas a los territorios frontera superficiales y profundos, que en muchas ocasiones son asimétricos lo que plantea un difícil diagnóstico diferencial con los infartos de origen embolígeno.

Los hallazgos de encefalopatía severa en TC incluyen **edema cerebral difuso variable**, con obliteración de surcos de la convexidad y disminución de la diferenciación cortical entre materia gris y blanca, así como atenuación reducida en los ganglios basales bilaterales. Aunque la TC no es considerada de gran valor para el pronóstico, la extensión de estos hallazgos puede ser un indicador de la gravedad del daño.



(A,B) Imágenes de TC cerebral basal realizado a paciente tras parada cardiorrespiratoria (PCR), con marcados signos de edema cerebral difuso con colapso de surcos y pérdida generalizada de la diferenciación gris-blanca (corteza cerebral, ganglios de la base y cerebelo).

B) HALLAZGOS EN RM

Es la modalidad de elección para el estudio de esta patología. Su valor se debe a la excelente expresión de la isquemia aguda en la secuencia de difusión y a su capacidad para diferenciar la sustancia gris de la blanca. Los hallazgos de RM varían según la duración y gravedad del evento isquémico, así como el tiempo transcurrido hasta la realización de la prueba

1. Fase aguda—> la **secuencia de difusión** es la primera en mostrar alteraciones, generalmente detectables desde las primeras horas después del evento hipóxico-isquémico, por la presencia de edema citotóxico.
2. Fase subaguda—> tienen más valor las **secuencias convencionales T2**, que muestran un engrosamiento y aumento de señal de las estructuras de la sustancia gris lesionadas. Los hallazgos de difusión generalmente se normalizan al final de la primera semana, mientras que las anomalías en T2 persisten hasta el final de la segunda semana.
3. Fase crónica—> las **secuencias T1** son más útiles para evaluar la necrosis cortical, que se presenta como áreas de alta intensidad de señal en la corteza (acúmulo de proteínas y/o macrófagos cargados de lípidos). En las **secuencias post-contraste** la captación se evidencia transcurridas al menos 1-2 semanas y suele resolverse antes de los 6 meses.

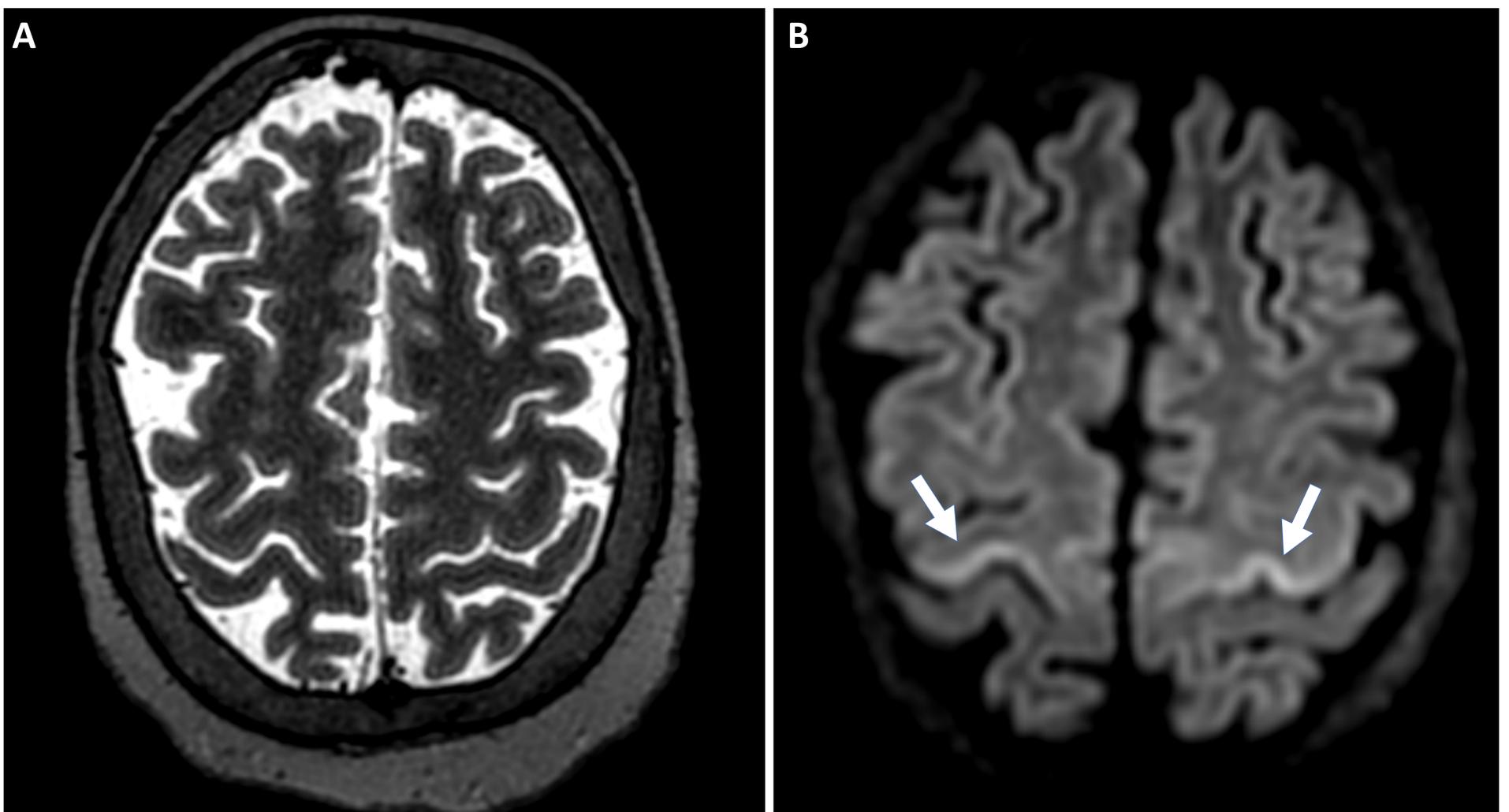
FASE	AGUDA	SUBAGUDA	CRÓNICA
TIEMPO	< 24 horas	24 horas - 2 semanas	> 2 semanas
SECUENCIA DE MÁS VALOR	DIFUSIÓN	TR LARGO (T2-FLAIR) ± T1 CIV	T1 +/- CIV
HALLAZGO	Áreas de restricción a la difusión	Engrosamiento y aumento de señal sustancia gris	Necrosis cortical

CIV: contraste intravenoso

Por otro lado, resulta de interés estudiar la distribución de los hallazgos en las diferentes regiones y tejidos para intentar determinar patrones que sirvan de guía para orientar tanto el diagnóstico como el pronóstico:

- CORTEZA CEREBRAL

Es el tejido más sensible a la isquemia. La afectación exclusiva de territorios frontera es típica de los cuadros leves, mientras que en los casos moderados y severos existe una afectación cortical más extensa. Las regiones más vulnerables son la corteza perirrolándica y occipital (áreas sensitivo-motoras y visuales), aunque conforme aumenta la gravedad del evento, la isquemia afecta a más territorios corticales.



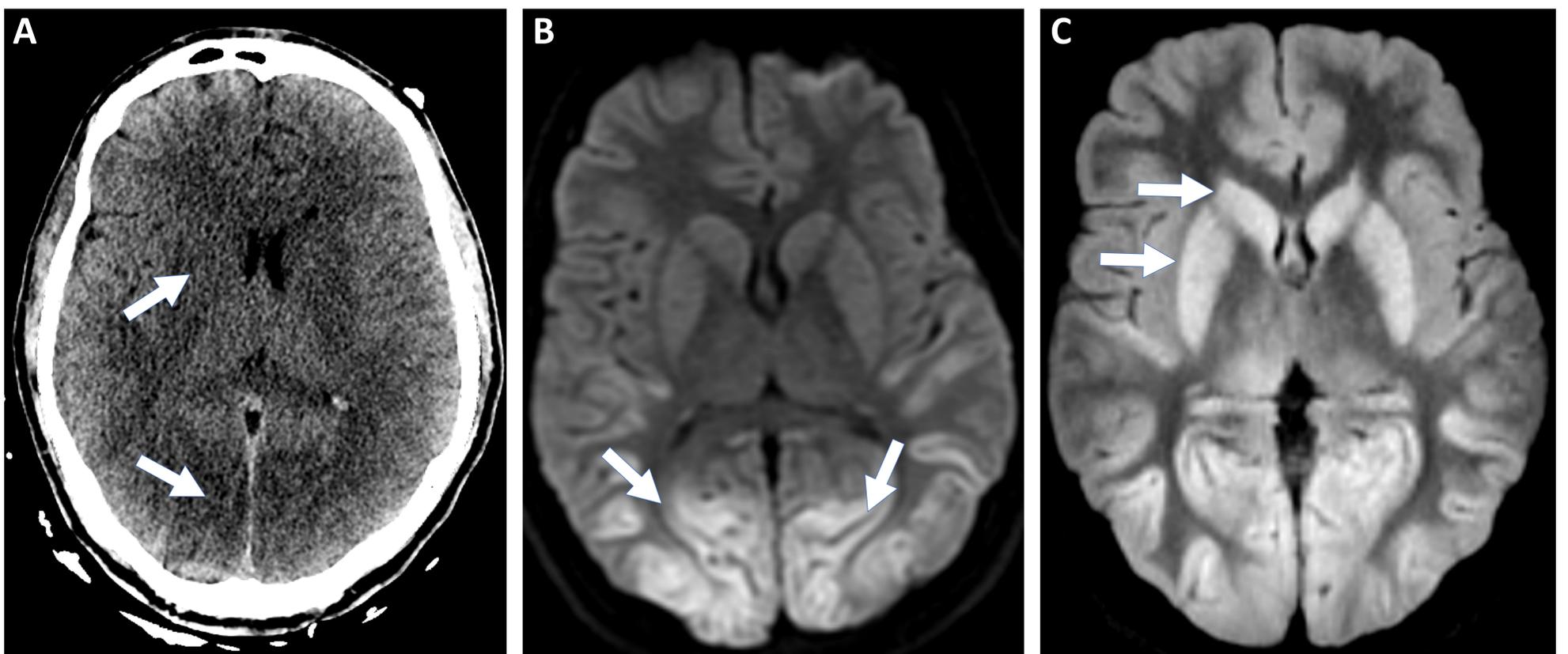
Imágenes de RM de un paciente a las 36 horas de una parada cardiorrespiratoria hospitalaria recuperada. La secuencia T2 (A) no muestra alteraciones significativas en la diferenciación gris-blanca ni otros signos de edema, pero el estudio de difusión (B) revela restricción de ambas cortezas prerrolándicas por la presencia de edema citotóxico.

- GANGLIOS BASALES

Aunque está descrito un patrón de afectación aislada de los ganglios de la base asociado a eventos isquémicos relativamente leves, lo más frecuente es que se vean dañados en casos moderados y graves de manera conjunta con la afectación cortical, habitualmente los núcleos caudados y los putámenes de manera bilateral y simétrica, aunque en hipoxias globales también puede haber isquemia en los núcleos talámicos; los globos pálidos pueden dañarse en casos de afectación muy difusa o en algunas condiciones particulares como la intoxicación por monóxido de carbono.

- CEREBELO

De manera similar a lo que ocurre en la corteza cerebral, el cerebelo puede mostrar lesiones isquémicas en territorios frontera en los casos leves, mientras que una afectación difusa se asocia a eventos isquémicos graves.



Paciente de 19 años en estudio tras parada cardiorrespiratoria recuperada. En la TC (A) realizada 4 días después del evento se observan signos de EHI con pérdida de la atenuación de los ganglios de la base y de la corteza occipital. Las imágenes de difusión (B, C) del estudio RM realizado dos días después confirman la impresión diagnóstica, con aumento de la señal de la sustancia gris de núcleos caudados y lenticulares, así como de la corteza occipital e insular.

- SUSTANCIA BLANCA

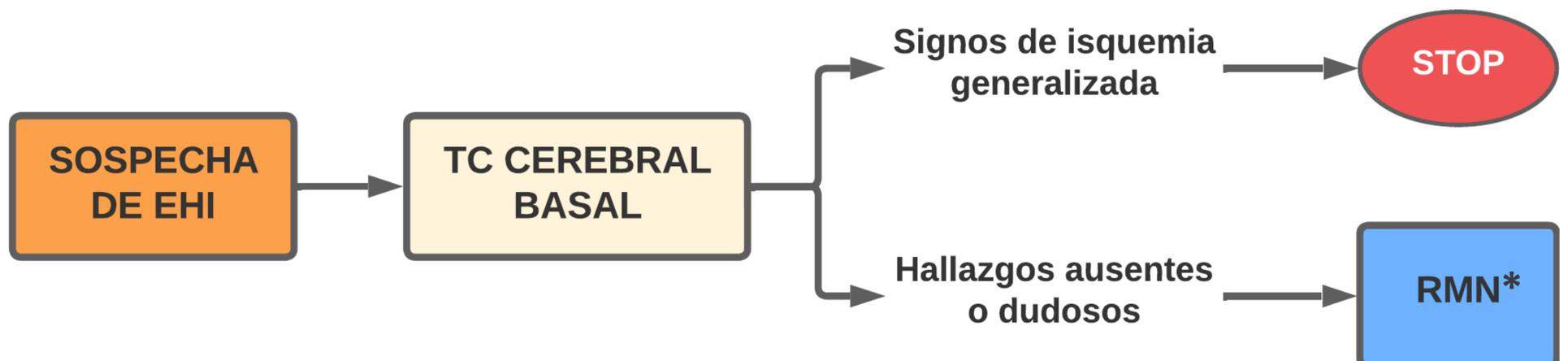
La isquemia global y severa puede llevar a la desmielinización y destrucción de la sustancia blanca, conocida clásicamente como **leucoencefalopatía postanóxica**, especialmente cuando se complica con una hipotensión mantenida durante los cuidados intensivos. Aunque clásicamente se ha descrito esta afectación como una complicación tardía, también se ha evidenciado una forma aguda que puede tener lugar en la primera semana e incluso desde las primeras horas.

En imágenes convencionales T2, la implicación de la sustancia blanca en la fase aguda puede pasar desapercibida debido al edema marcado de la materia gris, pero las secuencias DWI y ADC son muy sensibles para identificar potenciales áreas de restricción a la difusión, que de manera característica afectan predominantemente a los centros semiovais con respecto relativo de las fibras en U.

3. PRONÓSTICO Y VALOR DE LA IMAGEN EN EL MANEJO DE LA EHI

El manejo diagnóstico de la EHI es complejo y se fundamenta en una combinación de la historia clínica, la exploración y un conjunto variado de pruebas complementarias, entre las que la imagen radiológica (y en concreto la RM) ocupa un lugar fundamental. La función de las pruebas de imagen no se queda limitada al diagnóstico propiamente dicho, sino que también desempeña un papel en la orientación del pronóstico y en la planificación terapéutica, aportando información relativamente fiable sobre la extensión del daño cerebral y la gravedad de las lesiones.

Dado que la principal limitación de los estudios radiológicos de estos pacientes es la necesidad de desplazamiento desde las unidades de cuidados intensivos, se intenta optimizar al máximo su manejo reservando la imagen, especialmente la RM, para casos con importantes dudas diagnósticas y/o pronósticas. Siguiendo las recomendaciones de la literatura hasta la fecha y la experiencia de nuestro centro, podría ofrecerse el siguiente algoritmo para valorar la indicación de la prueba de imagen:

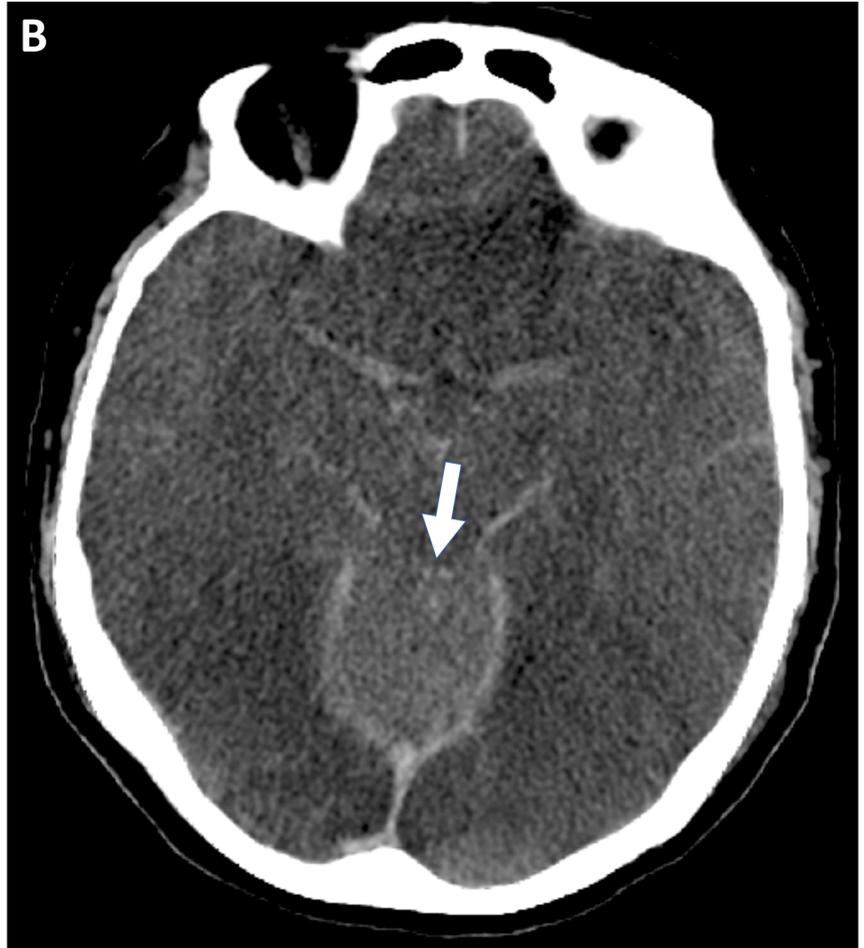
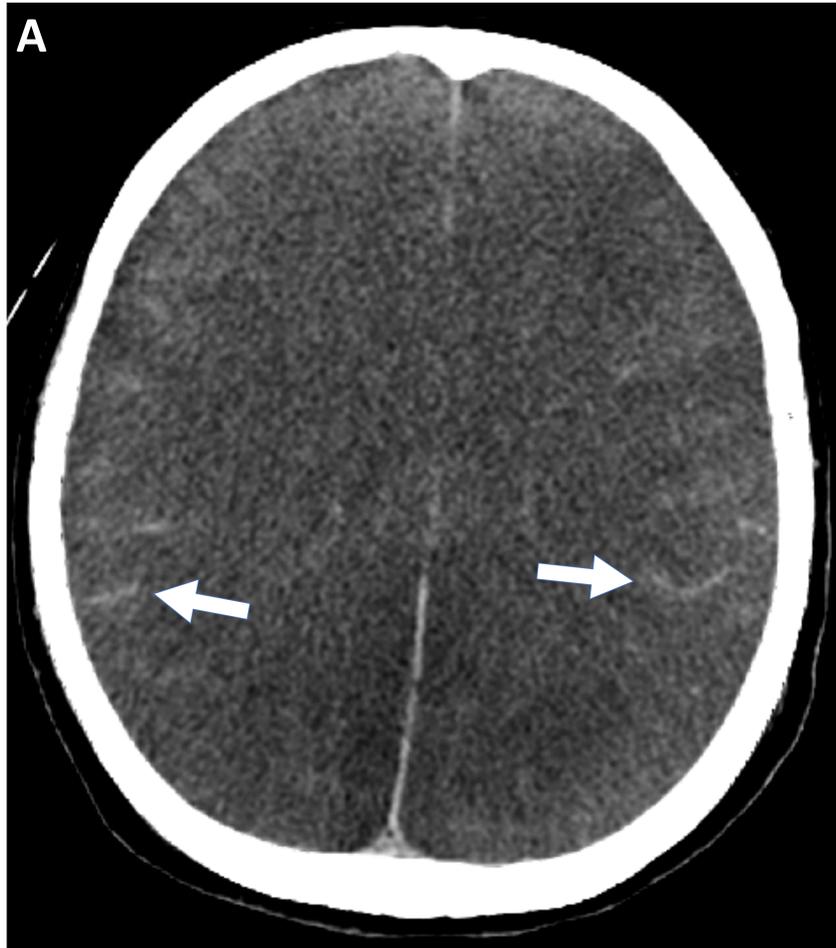


** En los casos en los que se ha podido realizar RM en las primeras 24 horas y no es concluyente, se debe repetir la prueba a los 3-5 días para reevaluar.*

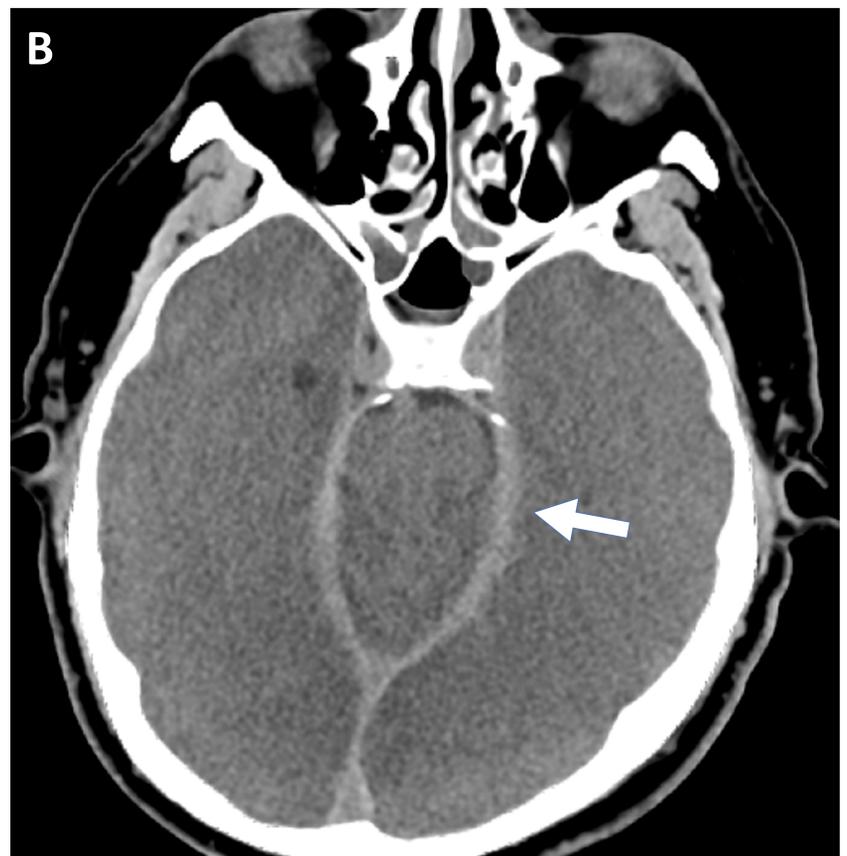
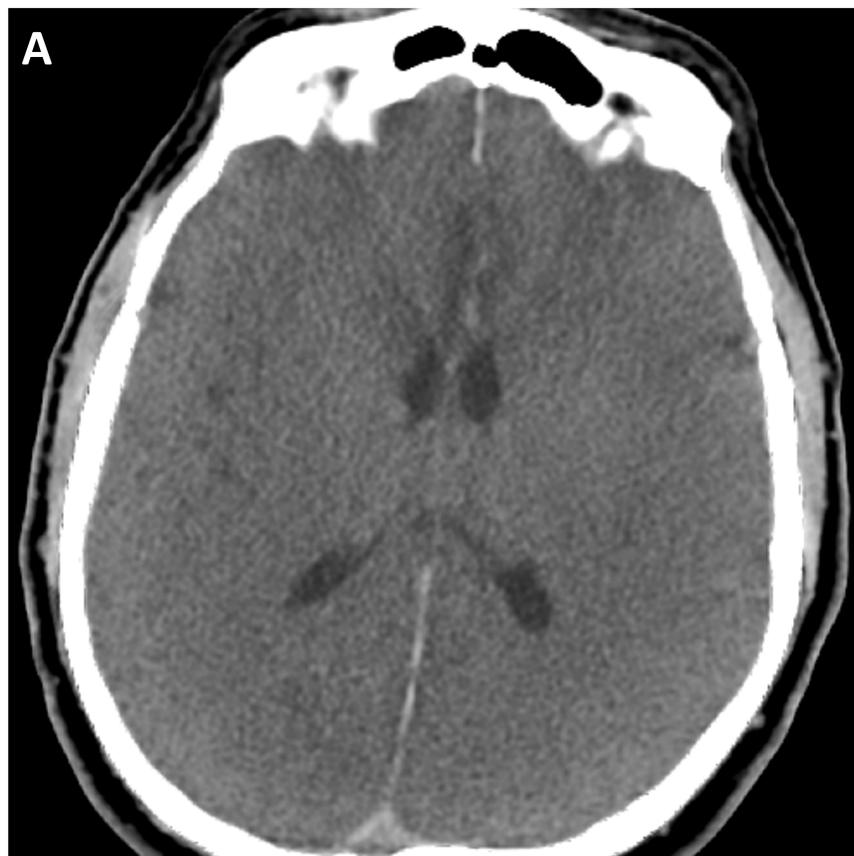
VALOR PRONÓSTICO DE LA TC

Aunque su valor es limitado para predecir la gravedad del cuadro y concretar un pronóstico, existen algunos hallazgos que deben hacer sospechar isquemia cerebral extensa y potencial daño severo:

- ➔ Un hallazgo descrito clásicamente es el "**signo reverso**" o "**signo del cerebelo blanco**", que se observa en la TC como una disminución difusa en la densidad del parénquima cerebral supratentorial, con una atenuación relativamente aumentada de los tálamos, el tronco encefálico y el cerebelo. Este hallazgo indica una lesión cerebral grave y potencialmente irreversible, con un pronóstico muy desfavorable.
- ➔ Los pacientes con edema cerebral marcado pueden mostrar un patrón de imagen similar al de una hemorragia subaracnoidea difusa, conocido como **pseudo-HSA**, con un falso aumento de la densidad de las cisternas basales, la hoz y el tentorio. El pseudo-HSA puede desarrollarse dentro de los 3 días posteriores a la reanimación en hasta el 20 % de los pacientes después de una parada cardiopulmonar, y su presencia indica un daño cerebral grave, lo que sugiere un mal pronóstico y proporciona información importante para las estrategias de manejo terapéutico.
- ➔ La valoración del grado de diferenciación entre la sustancia gris y la sustancia blanca puede tener cierto capacidad para predecir pronóstico, aunque de momento la evidencia es escasa. La **evaluación cuantitativa (medición relativa de HU) de la reducción en la diferenciación gris/blanca** en la TC podría tener valor pronóstico: unos pequeños ensayos han sugerido que una relación gris/blanca inferior a 1.22 se asocia con evolución a estado vegetativo, y un valor menor de 1.18-1.19 predice muerte cerebral.



Imágenes de TC realizada a paciente tras PCR intraoperatoria recuperada, con signos de EHI extensa con edema cerebral difuso. La **imagen A** muestra hiperdensidad de los espacios de los surcos por probable ectasia vascular (pseudo-HSA), mientras que en la **imagen B** se observa el signo del “cerebelo blanco”.



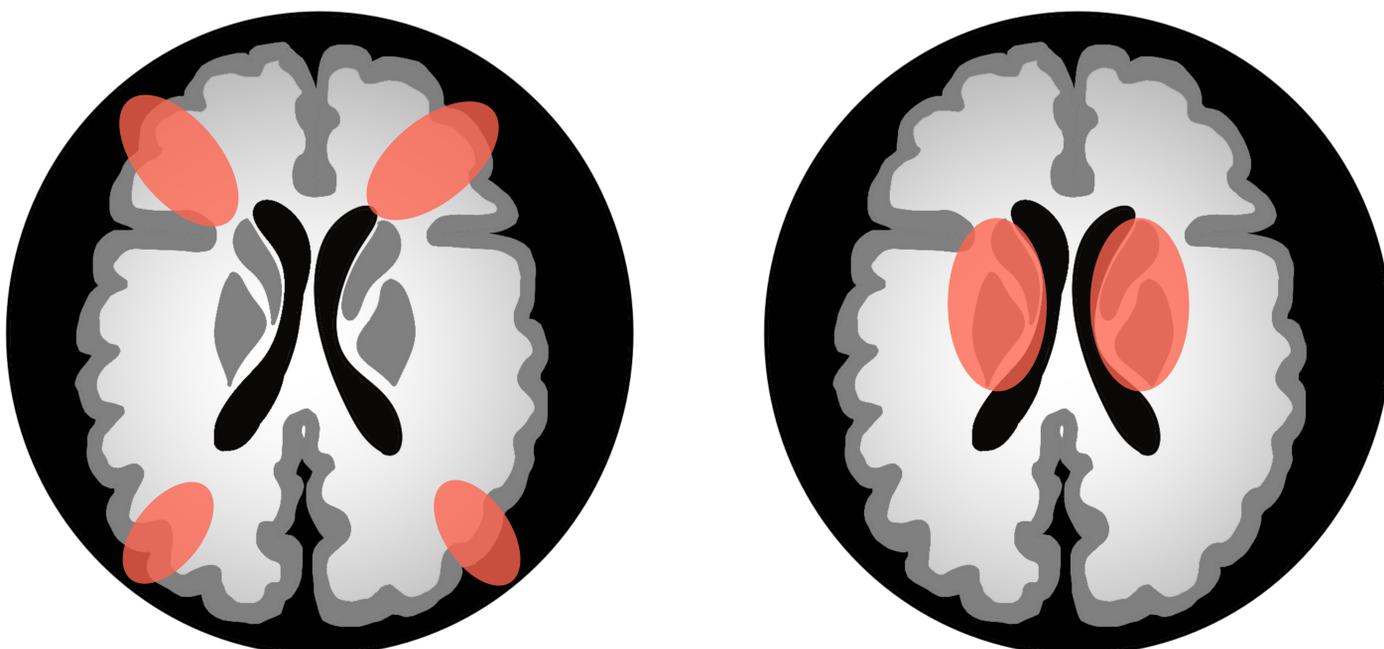
Estudio TC (**A,B**) realizado a paciente tras PCR recuperada, que muestra signos de EHI extensa con edema difuso que condiciona colapso generalizado de surcos y pérdida de diferenciación gris-blanca, e imagen de pseudo-HSA por aumento relativo de la densidad del tentorio (flecha).

VALOR PRONÓSTICO DE LA RM

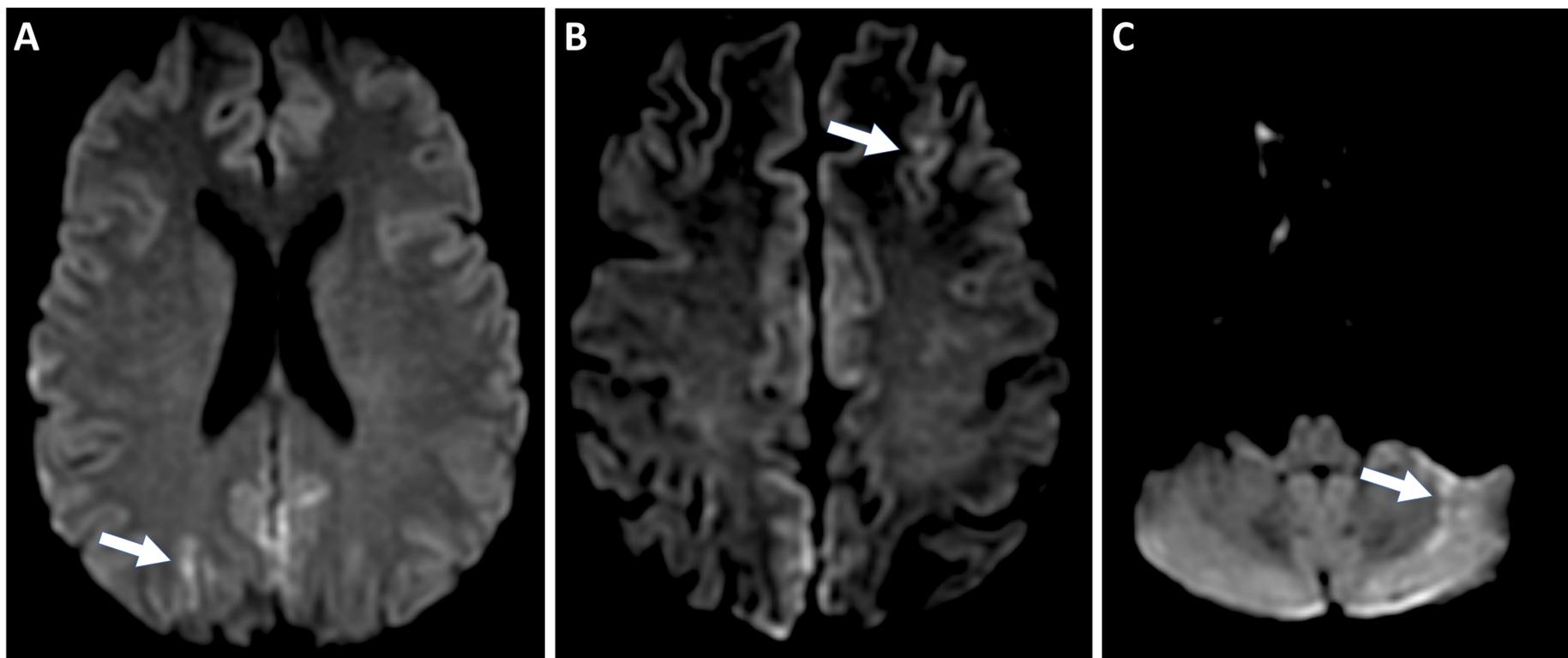
Aunque existe una importante discrepancia de la lesión cerebral en la EHI entre individuos debido a la variedad de factores que influyen en su extensión (vulnerabilidad selectiva de los tejidos, duración y gravedad del evento isquémico, edad del paciente, etc), podemos definir una serie de patrones radiológicos que proporcionan cierta información sobre la potencial gravedad del cuadro, y que por lo tanto deberíamos buscar y reconocer para ofrecer una orientación pronóstica.

Podemos distinguir dos patrones considerados de relativo **buen pronóstico**:

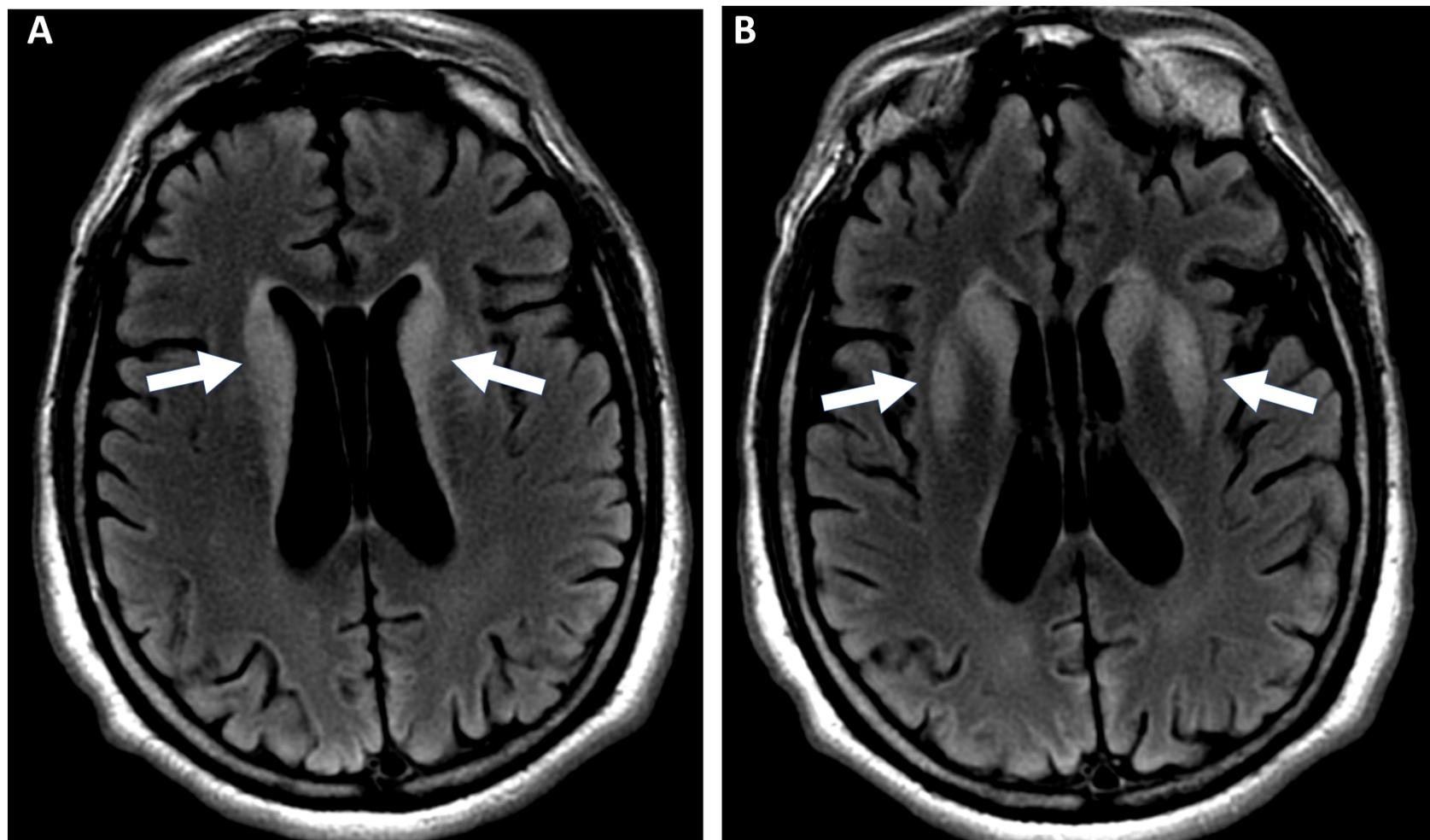
- ➔ Afectación limitada a territorios frontera de la corteza cerebral y el cerebelo: patrón asociado a eventos leves y moderados, con mejor pronóstico que la afectación cortical difusa.
- ➔ Afectación aislada de los ganglios de la base: aunque poco frecuente, parece asociarse a casos leves y por lo tanto conlleva buen pronóstico. Si bien la corteza cerebral es más sensible a la isquemia que los ganglios de la base, en eventos de menor gravedad puede haber margen para que los mecanismos compensatorios protejan a la corteza con redistribución del flujo, predominando el daño en la sustancia gris profunda.



Patrones de lesión EHI asociados a buen pronóstico



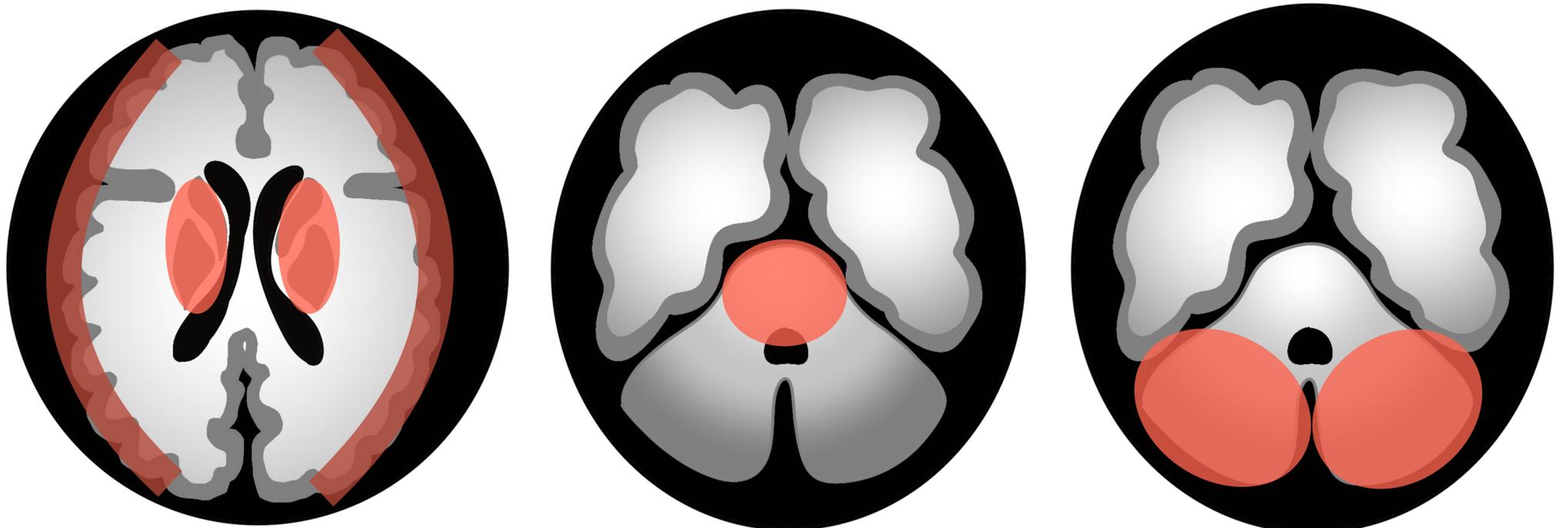
Imágenes de difusión de un estudio RM realizado a paciente tras PCR recuperada, que muestran un patrón de afectación por EHI de buen pronóstico, con pequeñas lesiones isquémicas agudas parcheadas que predominan en territorios frontera superficiales posterior derecho (A) y anterior izquierdo (B), así como en cerebelo (C). El paciente mostró buena recuperación neurológica, con escasos déficits cognitivos al alta.



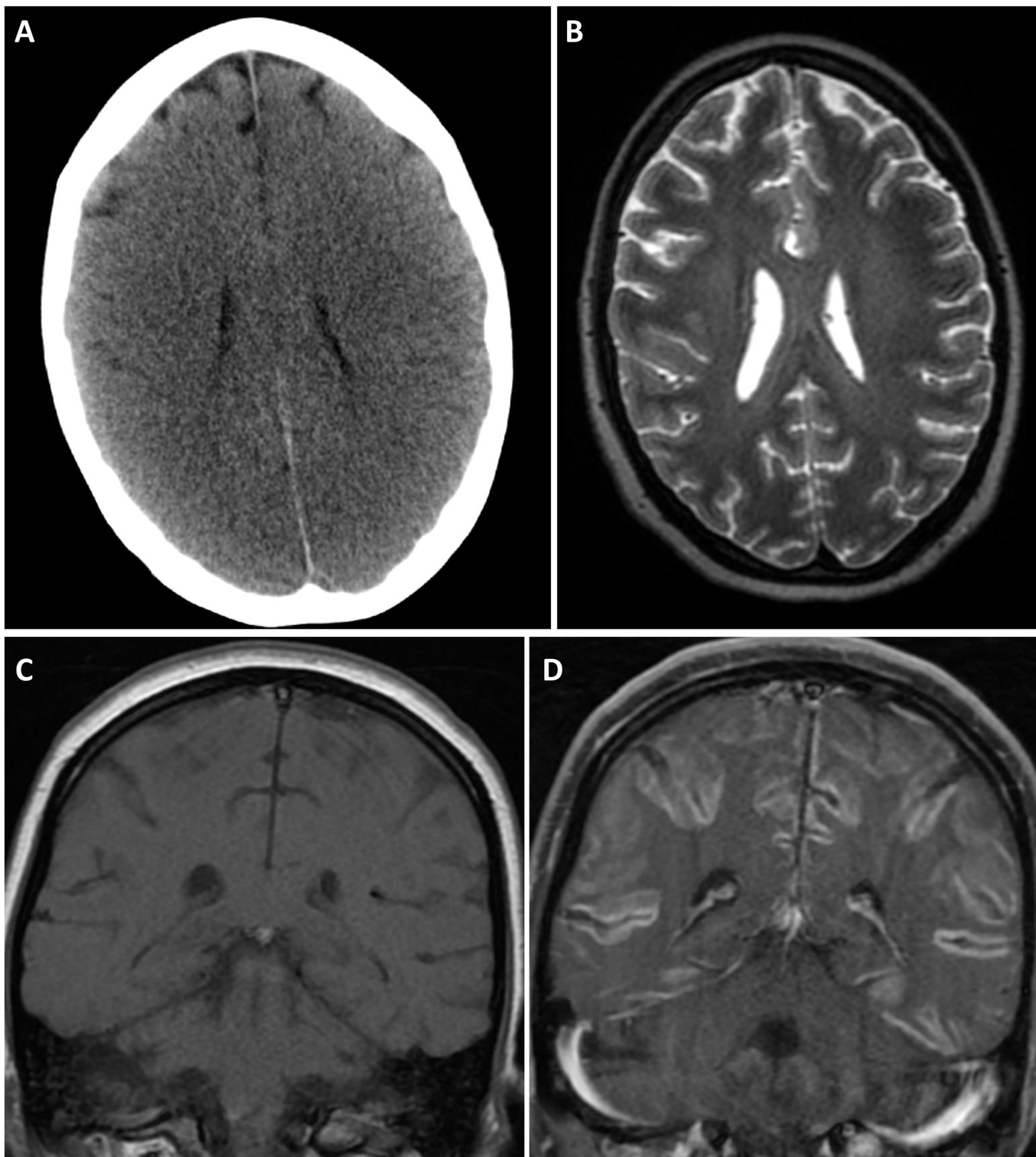
Estudio RM realizado a paciente 11 días después de PCR en contexto de IAM, que muestra lesiones subagudas con hiperintensidad simétrica de ganglios de la base en T2-FLAIR (A, B), patrón de buen pronóstico. Al alta presentaba importantes secuelas motoras con limitación funcional y dificultad para el lenguaje.

No obstante, en la mayoría de los casos la falta de oxígeno y flujo sanguíneo es prolongada, por lo que se produce un daño cerebral grave y el pronóstico es desfavorable, con alto riesgo de secuelas neurológicas graves, estado vegetativo persistente o muerte cerebral. Entre los patrones radiológicos que se asocian a la **isquemia severa** destacan:

- ➔ Cambios isquémicos generalizados en la corteza de cerebro y cerebelo, con afectación variable ganglios de la base: la necrosis laminar cortical difusa se asocia con un mal pronóstico; en la mayoría de las ocasiones este daño cortical difuso asocia afectación de los ganglios de la base, que refuerza la idea de lesión extensa.
- ➔ Afectación del cerebelo: aunque puede mostrar lesiones isquémicas en territorios frontera en los casos leves, una afectación difusa se asocia a eventos isquémicos graves.
- ➔ Isquemia del tronco del encéfalo
- ➔ Afectación del sistema límbico



Patrones de lesión EHI asociados a mal pronóstico



Paciente ingresada en UCI tras PCR recuperada en contexto de TEP extenso. El estudio TC (A) realizado 48 horas después muestra signos de edema cerebral difuso con pérdida generalizada de la diferenciación gris-blanca, patrón de mal pronóstico que se confirmó en RM realizada 10 días después. Las secuencias T2-FLAIR (B) y T1 basal (C) no muestran alteraciones significativas, pero la secuencia T1 post-contraste (D) revela un realce difuso por necrosis cortical. La paciente falleció 24 horas después de esta prueba.

La afectación isquémica de la sustancia blanca (**leucoencefalopatía postanóxica**) tiene un valor pronóstico variable en función del tiempo transcurrido desde el evento isquémico hasta su aparición en las pruebas de imagen:

- ➔ La forma de aparición temprana (primeros días) se suele asociar a daño cortical extenso y por lo tanto, se debe entender como una señal de isquemia difusa y mal pronóstico.
- ➔ La forma tardía, poco frecuente aunque más reconocida, se asocia con un cuadro clínico de empeoramiento neurológico brusco que habitualmente tiene lugar 2 o 3 semanas después del evento isquémico; no obstante, la mayoría de los pacientes evolucionan hacia una recuperación completa o casi completa en los siguientes meses, y es poco habitual que progrese a secuelas graves como las paresias o el estado vegetativo.

4. CONCLUSIONES

- ➔ La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es un síndrome que resulta de la interacción de la hipoxia y la isquemia cerebral, con complejos mecanismos fisiopatológicos que conducen a daño celular y necrosis del tejido.
- ➔ La imagen radiológica desempeña un papel relevante en el diagnóstico de la EHI, permitiendo evaluar la extensión del daño cerebral y la potencial gravedad de las lesiones.
- ➔ En el manejo diagnóstico de la EHI suele realizarse un estudio TC en primer lugar por su mayor disponibilidad y facilidad técnica, mientras que la RM se reserva para casos con diagnóstico y pronóstico dudosos por su mayor sensibilidad para evaluar el daño isquémico.
- ➔ Los hallazgos en la RM varían según la gravedad y la evolución temporal de la EHI: en las fases aguda e hiperaguda se deben evaluar las áreas de restricción a la difusión, en las fases subagudas las alteraciones de señal en imágenes convencionales T2 y T1 con contraste, y en la fase crónica la necrosis cortical en secuencias T1 sin y con contraste.
- ➔ Los únicos patrones de daño asociados a relativo buen pronóstico son la afectación exclusiva de los ganglios de la base y la afectación cortical limitada a los territorios frontera; la afectación cortical más extensa y el daño en estructuras como el cerebelo o el tronco del encéfalo conllevan un mal pronóstico.
- ➔ La interpretación cuidadosa de los hallazgos radiológicos en el contexto clínico es crucial para guiar el manejo terapéutico y proporcionar una orientación pronóstica precisa en pacientes con EHI.

5. BIBLIOGRAFÍA

- White, M. L., Zhang, Y., Helvey, J. T., & Omojola, M. (2013). Anatomical patterns and correlated MRI findings of non-perinatal hypoxic–ischaemic encephalopathy. *British Journal Of Radiology*, 86(1021), 20120464. <https://doi.org/10.1259/bjr.20120464>
- Howard, R. S., Holmes, P., Siddiqui, A., Treacher, D., Tsiropoulos, I., & Koutroumanidis, M. (2012). Hypoxic-ischaemic brain injury: imaging and neurophysiology abnormalities related to outcome. *QJM: An International Journal Of Medicine*, 105(6), 551-561. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcs016>
- Huang, B., & Castillo, M. (2008). Hypoxic-Ischemic Brain Injury: Imaging Findings from Birth to Adulthood. *Radiographics*, 28(2), 417-439. <https://doi.org/10.1148/rg.282075066>
- Muttikkal, T. J. E., & Wintermark, M. (2013). MRI patterns of global hypoxic-ischemic injury in adults. *Journal Of Neuroradiology*, 40(3), 164-171. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2012.08.002>
- Maurya, V., Ravikumar, R., Bhatia, M., & Rai, R. (2016). Hypoxic–Ischemic brain injury in an adult: Magnetic Resonance Imaging findings. *Medical Journal Armed Forces India*, 72(1), 75-77. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2015.06.016>
- Siskas, N., Lefkopoulos, A., Ioannidis, I., Charitandi, A., & As, D. (2003). Cortical laminar necrosis in brain infarcts: serial MRI. *Neuroradiology*, 45(5), 283-288. <https://doi.org/10.1007/s00234-002-0887-7>
- Gutierrez, L. G., Rovira, À., Portela, L. A. P., Da Costa Leite, C., & Lucato, L. T. (2010). CT and MR in non-neonatal hypoxic–ischemic encephalopathy: radiological findings with pathophysiological correlations. *Neuroradiology*, 52(11), 949-976. <https://doi.org/10.1007/s00234-010-0728-z>