

### *Asfixia neonatal*

*Neonatal asphyxia*

**Dr.: Hugo Tejerina Morató\***

#### **Introducción**

La asfixia neonatal sigue siendo un problema importante de mortalidad y morbilidad a largo plazo en las unidades de neonatología, a pesar de las mejoras en estudio y monitoreo perinatal. Su principal expresión clínica usada como sinónimo es la encefalopatía hipóxico isquémica. La presente revisión tiene el fin de recordar la etiopatogenia, fisiopatología, expresión clínica y actualizar el manejo y tratamiento establecido como experimental.

Asfixia se define como la falta de oxígeno (hipoxia) o la falta de perfusión (isquemia) en diversos órganos. Se acompaña de acidosis láctica en los tejidos y si se asocia a hipoventilación, presenta hipercapnia.

#### **Incidencia**

Es variable dependiendo de los centros de referencia, se calcula de 1 a 1,5% en la mayoría de ellos, este porcentaje sube a 9% en menores de 36 semanas.

Es responsable del 20% de las muertes perinatales. La incidencia aumenta en hijos de madres diabéticas y toxémicas, también está en relación con parto en presentación de nalgas, retraso de crecimiento intrauterino y recién nacidos postmaduros.

#### **Fisiopatología y etiología**

En un 90% están en relación con el periodo de ante parto e intra parto, como consecuencia de insuficiencia placentaria, que determina en el feto la incapacidad para recibir O<sub>2</sub> y eliminar CO<sub>2</sub>. El resto de casos se producen en relación a insuficiencia cardiopulmonar o neurológica en el post parto.

Diferentes procesos producen descompensación que pueden desencadenar el proceso asfíctico, como ser patologías que alteren la oxigenación materna, que disminuyan flujo sanguíneo desde la madre a la placenta o desde ésta al feto, que modifiquen el intercambio gaseoso a través de la placenta o a nivel de los tejidos fetales o que aumenten las necesidades fetales de oxígeno, (ver cuadro # 1).

La lesión hipóxico isquémica produce una serie de eventos: inicialmente existen mecanismos compensatorios de redistribución como el llamado reflejo de inmersión (diving reflex) que frente a la presencia de hipoxia e isquemia produce la recirculación de sangre hacia cerebro, corazón y glándulas suprarrenales, en detrimento del pulmón, intestino, hígado riñones bazo, huesos, músculos esqueléticos, vasos y piel.

En la hipoxia leve se produce disminución de la frecuencia cardiaca, aumento de la presión arterial

---

\* Medico Pediatra Neonatólogo. Hospital de la Mujer. Servicio de Neonatología. La Paz

**Cuadro # 1. Procesos que pueden desencadenar asfixia neonatal.**

En la madre:	En la placenta:	En el cordón:	En el feto:
- Hipertensión crónica, preeclampsia o eclampsia	- Infartos	- Prolapso	- Hídrops
- Afecciones vasculares	- Fibrosis	- Vueltas	- Infecciones
- Diabetes	- Desprendimientos prematuros	- Nudos verdaderos	- RCIU
- Uso de drogas		- Compresión	- Post madurez
- Hipoxia por alteraciones cardio - respiratorias		- Anomalías en vasos umbilicales	
- Hipotensión			
- Infecciones			

y aumento de la presión venosa para mantener una adecuada perfusión cerebral. Con la persistencia de hipoxia se produce una disminución en el gasto cardíaco y posteriormente una caída de la presión arterial por un fracaso de la fosforilación oxidativa al acabar las reservas energéticas. El metabolismo anaerobio produce ácido láctico, que inicialmente se queda en los tejidos hasta que se recupera la perfusión.

Pasada la injuria inicial viene una etapa de recuperación en la que existirá mayor daño, llamada reperfusión, el cerebro hipóxico aumenta el consumo de glucosa, la hipoxia causa dilatación vascular lo que facilita el ingreso de glucosa a la célula y mayor producción local de ácido láctico.

La creciente acidosis lleva a: descenso de la glicólisis, pérdida de la autorregulación vascular cerebral, disminución de la función cardíaca, isquemia local y disminución de llegada de glucosa al tejido que lo requiere.

Se alteran las bombas de iones, lo que lleva al acumulo intracelular de Na, Cl, H<sub>2</sub>O, Ca<sup>+</sup> y extracelular de K<sup>+</sup>, aminoácidos excitotóxicos como glutamato y aspartato; como consecuencia se alterará la corteza cerebral y núcleos de la base, que mediaran la apertura de canales iónicos para la entrada de Na y Cl a la célula, y muerte neuronal. El flujo excesivo de Ca<sup>+</sup> al espacio intracelular acaba produciendo la muerte celular.

### Lesión cerebral por hipoxia-isquemia

Dependiendo de la magnitud de la injuria cerebral inicial se produce una alteración del metabolismo oxidativo, aumento del lactato y caída del pH con la siguiente ineficacia de la glicólisis anaerobia para generar ATP y disminución de compuestos de fosfatos de alta energía (primero fosfocreatina, luego ATP).

Después de la asfixia moderada a severa pueden verse las siguientes lesiones:

1. Necrosis cortical focal o multifocal (ocasionalmente con edema cerebral), que resulta en encefalomalasia quística.
2. Infartos de zonas limítrofes entre los territorios de irrigación de las arterias cerebrales, especialmente después de una hipotensión severa. En pretérminos se expresa como leucomalasia periventricular, en neonatos de término como lesiones parasagitales o corticales.
3. Necrosis neuronal selectiva
4. Necrosis de los núcleos talámicos y ganglios basales.

### Síndrome de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI).

Después de una fase inicial de 12 horas de la acción causal, se observan signos de disfunción neurológica.

gica, un neonato obnubilado o comatoso, con respiración periódica e irregular (reflejo de disfunción bihemisférica), hipotónico, con ausencia de reflejos, movimientos oculares erráticos y generalmente reflejos pupilares conservados. Cuando se presentan crisis convulsivas, uno de los elementos clínicos más significativo de la EHI, éstas pueden ser tónicas, clónicas o multifocales; pueden observarse entre las 6 a 24 horas, se presentarían en 50% de las asfixias moderadas a severas.

Entre las 12 a 24 horas pueden aparecer crisis de apnea (afección de tronco). El deterioro neurológico sobreviene en las primeras 24 a 72 horas.

Para valorar la severidad de la asfixia se puede usar la clasificación de estadios clínicos de encefalopatía hipóxico isquémica descrita por de Sarnat, (ver cuadro # 2).

Como medios que ayudan a precisar la lesión asfíctica se pueden usar el electroencefalograma, potenciales evocados, ecografía, tomografía axial computarizada (TAC), resonancia nuclear magnética (RMN) y gammagrafía cerebral.

### Efectos cardiacos

Se puede presentar isquemia miocárdica transitoria poco después del nacimiento, se expresa como dificultad respiratoria, cianosis y signos de insuficien-

cia cardiaca, taquípnea, taquicardia, hepatomegalia, ritmo de galope.

Se ausculta un soplo sistólico paraesternal izquierdo bajo, que corresponde a insuficiencia tricuspídea e insuficiencia mitral con un soplo apical.

El electrocardiograma muestra depresión del intervalo ST en las derivaciones precordiales e inversión de onda T en precordiales izquierdas.

La ecocardiografía permite cuantificar la disminución de la función ventricular, hipertensión pulmonar e insuficiencias valvulares.

En laboratorio se encuentra un valor de creatinfosfocinasa elevado con una fracción MB de más del 20% de ésta.

### Efectos renales

La lesión hipóxico isquémica predispone el riesgo de necrosis tubular aguda, por lo que es necesario monitorizar: diuresis, orina completa, densidad urinaria, osmolaridad, electrolitos séricos, niveles de creatinina y Na O/P, para calcular la fracción excretada de sodio.

### Efectos gastrointestinales

La disminución en el flujo esplácnico predispone a un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante; y de-

**Cuadro # 2. Clasificación de Sarnat de los estadios clínicos de la EHI**

	Grado I (leve)	Grado II (moderada)	Grado III (severa)
Nivel de conciencia	Hiperalerta e irritable	Letargia	Estupor o coma
Tono muscular	Normal	Hipotonía	Flacidez
Postura	Ligera flexión distal	Fuerte flexión distal	Descerebración
Reflejo de Moro	Hiperreactivo	Débil, incompleto	Ausente
Reflejo succión	Débil	Débil o ausente	Ausente
Función autonómica	Simpática	Parasimpática	Disminuida
Pupilas	Midriasis	Miosis	Posición media
Convulsiones	Ausentes	Frecuentes	Raras
EEG	Normal	Alterado	Anormal
Duración	≤ 24 horas	De 2 a 14 días	Horas a semana

pendiendo la severidad de la injuria inicial se maneja ayuno en los primeros 2 a 5 días de vida.

### Efectos hematológicos

La hipoxia isquemía a nivel hepático determina la disfunción en la producción de los factores de coagulación y a nivel de la médula ósea, disfunción plaquetaria, pudiendo llevar a una coagulación intravascular diseminada.

### Efectos hepáticos

Se expresa como un hígado de choque, se debe controlar función hepática con niveles de transaminasas, factores de coagulación, albuminemia, bilirrubinemia y detección de los niveles séricos de amonio.

### Efectos pulmonares

Tanto la hipoxia, la acidosis y la hipercarbia determinan un aumento de la resistencia vascular pulmonar e hipertensión pulmonar persistente que ocasiona sintomatología de dificultad respiratoria y requerimientos de oxigenoterapia o ventilación asistida, esta injuria puede llevar a hemorragia pulmonar y edema pulmonar.

### Medidas preventivas

Al ser la asfixia una patología de muy difícil manejo y mal pronóstico en un porcentaje elevado de los neonatos afectados, las medidas preventivas siguen siendo una intervención esencial.

- Valoración prenatal: estudio antecedentes y control prenatal
- Monitoreo perinatal: la monitorización de la frecuencia cardiaca fetal y estudio ecográfico de flujometría fetal, son exámenes auxiliares que disponemos en nuestro medio. También se puede tomar el pH de piel de la cabeza fetal, cuando es necesario. La presencia de signos de sufrimiento

fetal agudo como, líquido amniótico con meconio, disminución en la frecuencia cardiaca y ritmo cardiaco fetal, deben ser detectadas a tiempo y llevar a decidir realizar o no una cesárea de urgencia.

- Diagnóstico y manejo en sala de partos: las puntuaciones de Apgar menores a 3 persistentes más de 5 minutos son evidencia de asfixia. Contar con todos los medios necesarios para una adecuada reanimación neonatal y una persona entrenada en ello, cambia en forma determinante el pronóstico final de estos pacientes.

### Tratamiento

Una vez diagnosticada la asfixia perinatal, el manejo del recién nacido se realiza en terapia intensiva neonatal, siguiendo las siguientes directrices:

1. Mantener niveles de oxemia adecuados, evitando la hipoxemia que puede exacerbar la lesión.
2. Evitar la hipercapnea por riesgo de vasodilatación y disminución del flujo sanguíneo cerebral.
3. Optimizar la perfusión y evitar la reperfusión de los tejidos que puede producir que la zona infartada se torne hemorrágica. Se recomienda mantener una presión arterial media (PAM) de 45 a 50 en RNT y 35 a 40 en RNPT con pesos menores a 2000g, para esto se requiere:
  - Monitorización continúa.
  - Presión venosa central en RNT entre 5-8 y 3-5 en pretérminos.
  - Uso de dopamina, en dosis de 2 a 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  para mejorar la perfusión renal.
  - En miocardiopatía asfíctica se recomienda el uso dobutamina entre 5 a 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Dependiendo el caso, se puede usar beta agonistas periféricos como el isoproterenol, alfa bloqueantes periféricos y nitroprusiato.
  - Reducir al mínimo la administración en bolo de sustancias coloides y bicarbonato.

- Efectuar reposición de volúmenes en forma lenta.
  - Reducir al mínimo la administración de agua libre (perdidas insensibles más diuresis).
  - El empleo juicioso de agentes presores, puede disminuir al mínimo la necesidad de usar co-loides.
  - Medición de presión intracraneala de ser posi-ble.
4. Mantener niveles de glicemia adecuados para aportar suficiente sustrato al cerebro. Existe un estado hiper insulínico en neonatos asfícticos de causa desconocida con un déficit de glucógeno secundario a liberación de catecolaminas. Después de una fase inicial de hiperglicemia sobreviene hipoglicemia, que puede llegar a requerir cargas de glucosa de 9 a 15 mg/kg/min., durante periodos breves.
  5. Evitar la hipocalcemia, a pesar de que no tiene efecto protector a nivel cerebral.
  6. Manejo de convulsiones; se recomienda el uso de fenobarbital 20 mg/kg/dosis ante la primera crisis y una dosis de mantenimiento de 3 a 5 mg/kg/día. Algunos grupos usan fenobarbital en forma preventiva ante la clínica evidente de EHI. De persistir convulsiones se puede usar fenitoina o midazolam.
  7. Edema cerebral. Se puede prevenir manteniendo una estabilidad hemodinámica y adecuada PIC. Existen dos patologías asociadas a asfíxia en las que se puede predisponer la sobrecarga de volumen, el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y la necrosis tubular aguda.
  8. Medidas neuro-protectoras; se han experimentado una serie de medidas neuroprotectoras como ser: antagonistas de los receptores de neurotransmisores excitotóxicos, eliminadores de radicales libres (superóxido dismutasa, vitamina E), bloqueadores de los canales del calcio (nifedipina, nicardipina), inhibidores de la

ciclooxigenasa (indometacina), estimulantes de los receptores benzodiazepínicos (midazolam), favorecedores de la síntesis proteica (dexametasona) y vasodilatadores (prostaciclina), ninguno con evidencia científica significativa como para sugerir su uso en forma normada.

### Terapia con hipotermia en asfíxia perinatal

El uso de hipotermia ha mostrado en diversos trabajos de investigación ser una medida de resultados prometedores con disminución significativa tanto en la mortalidad como en las secuelas.

La disminución en 3°C de la temperatura corporal o el enfriamiento selectivo de la cabeza, se ha usado en diversos protocolos experimentales y humanos. Actualmente existen trabajos bajo las exigencias de la medicina basada en evidencia, en Reino Unido (proyecto TOBY), en Australia (proyecto ICE), en Europa y en China.

Sobre los estudios publicados con evidencia científica significativa, esta el estudio publicado en Lancet el 2005<sup>(7)</sup>, con enfriamiento selectivo de la cabeza, donde se estudiaron 234 neonatos con encefalopatía moderada y severa con enfriamiento de inicio en las primeras 6 horas de vida y por 72 horas, manteniendo una temperatura rectal de 34,5°C, disminuyendo la mortalidad y secuelas de un 65,9% a un 47,6% (p=0.01, OR 0,42(0,22-0,8). Otro estudio multicéntrico, con enfriamiento de todo el cuerpo, publicado por la NICHD (National Institute of Child Health and Development), en New England Journal the 2005, estudio de 208 neonatos con EHI, disminuyendo la temperatura corporal a 33,5°C por 72 horas, mostrando una disminución de cerca del 30% de encefalopatías severas (RR 0,72(0,55-0,93)), sin tener diferencias significativas en las secuelas.

### Pronóstico

La incidencia de secuelas neurológicas en los supervivientes es de 20 a 45%, de estas 40% son mínimas y 60% graves. De los que sufren encefalopatía

grado I, el 100% tiene una evolución normal, los que cursan con encefalopatía grado II en un 80%, mientras que los que cursan con encefalopatía grado III fallecen en un 50% y los restantes presentan severas secuelas neurológicas.

## Conclusiones

La asfixia neonatal y EHI, es un problema importante en nuestro medio. La alta incidencia de mortalidad y secuelas, hacen que las medidas preventivas sigan siendo la mejor intervención para disminuirlas. El continuo entrenamiento en reanimación neonatal y manejo protocolizado en terapia intensiva son determinantes en el pronóstico final de morbi-mortalidad. Los nuevos estudios en hipotermia nos dan nuevas armas en el manejo de esta enfermedad, teniendo que esperar la validación científica de los mismos, para poder aplicarlas rutinariamente.

## Referencias

1. Bhat MA, Shah ZA, Makhdoomi MS, Mufti MH. Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006;149:180-4.
2. Gunn AJ, Gluckman PD, Wyatt JS, et. al. Selective head cooling after neonatal encephalopathy. *Lancet* 2005;365:1619-20.
3. Shankaran S, Laptook A, Ehrenkranz RA, et. al. Whole body hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574-84.
4. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et. al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365:663-70.
5. Battin MR, Dezoete JA, Gunn TR, et. al. Neurodevelopmental outcome of infants treated with head cooling and mild hypothermia after perinatal asphyxia. *Pediatrics* 2001;107:480-4.
6. Toby. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy. Localizable en: <http://www.npeu.ox.ac.uk/Toby>.
7. neonEuro.network. Induced systemic hypothermia in asphyxiated new-born infants a randomized, controlled, multicenter study. Localizable en: [www.neonatal-research.at](http://www.neonatal-research.at)