

¿Qué espera el pediatra del obstetra en la asfixia perinatal?

Dr. Andrés Felipe Uribe Murillo

Médico y Cirujano

Especialista en pediatría

Docente investigador Universidad Pontificia Bolivariana

Líder unidad neonatal Clínica Universitaria Bolivariana

Introducción

La asfixia perinatal se refiere a la privación de oxígeno lo suficientemente grave como para causar encefalopatía neonatal como resultado de eventos que rodean el nacimiento. Descrita por primera vez en la literatura médica a finales del siglo XIX por el Dr. WJ Little como "*Asphyxia neonatorum*", la encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) es en la actualidad una de las principales causas de mortalidad en menores de un mes de vida en el mundo; 23% muertes neonatales y la quinta causa de muerte en menores de cinco años es, además, la principal causa de parálisis cerebral y de convulsiones neonatales y es el origen de una gran cantidad de secuelas neurológicas (Little, 1861) (Arnaez, 2015).

Definición e incidencia

La encefalopatía hipóxico isquémica es un síndrome clínico que se manifiesta principalmente por disfunción neurológica: dificultad para iniciar y mantener la respiración, depresión del tono y los reflejos, alteración en el nivel de conciencia y, en muchas ocasiones, convulsiones. Ocurre en 1 a 6:1000 recién nacidos vivos, con 15% a 20% de mortalidad en el periodo neonatal y con 25% de secuelas neurológicas mayores (Douglas-Escobar & Weiss, 2015).

Para su diagnóstico requiere en forma esencial:

- Evidencia de acidosis metabólica, pH menor de 7.00 con exceso de bases mayor a 12 mmol/L del cordón o de la primera hora de vida.
- Encefalopatía de comienzo temprano, que llenen los criterios de Sarnat y Sarnat.

Criterios que colectivamente sugieren un evento asfíctico intraparto y que generalmente acompañan a los criterios esenciales:

- Evento centinela hipóxico previo inmediatamente al parto (rotura uterina, abruptio de placenta, prolapso de cordón, embolismo de líquido amniótico, hemorragia fetal, etc.).
- Bradicardia fetal súbita o sostenida, desaceleraciones tardías o variables, ausencia de frecuencia cardíaca fetal.
- Apgar menor o igual de cuatro a cinco minutos.
- Evidencia de afectación multisistémica en las primeras 72 horas (García-Alix, 2008).

Fisiopatología

El daño hipóxico isquémico es un proceso complejo que comienza con la agresión y que continúa durante el periodo de recuperación. Este proceso consta de varias fases; inicialmente, y de forma inmediata tras la agresión, tiene lugar una despolarización celular hipóxica y un fracaso energético primario; es la denominada fase primaria

del daño. En esta fase un número determinado de neuronas puede morir por necrosis celular durante la situación aguda. Tras la reperfusión, tiene lugar una recuperación parcial del metabolismo oxidativo del cerebro (fase latente), pero tras esta, el metabolismo puede deteriorarse otra vez (fase de fracaso energético secundario). Es en esta última fase cuando se produce la muerte por necrosis y por apoptosis de los elementos celulares neurales. La fase latente constituye un periodo durante el cual una intervención terapéutica puede potencialmente aminorar la lesión cerebral y, por ello, esta fase corresponde al periodo de «ventana terapéutica».

La duración de esta fase tras la resucitación no es conocida en recién nacidos humanos y probablemente su duración dependerá de numerosos factores, incluida la gravedad de la agresión y su duración y la presencia o concomitancia de factores de precondicionamiento o sensibilización. En modelos animales y en estudios realizados en humanos, su duración no es mayor de 6-15 horas. Esta fase latente que sigue a la reperfusión es una fase aparentemente «silenciosa, tranquila», con una actividad electroencefalográfica suprimida, expresión de una fase de hipoperfusión y consumo reducido de oxígeno cerebral, aunque acompañado de niveles normales de metabolitos celulares de alta energía en la espectroscopia por resonancia magnética. El final de la fase latente y el inicio de la fase de fallo energético secundario están marcados por el inicio de una fase de hiperperfusión cerebral que refleja una verdadera hiperperfusión «de lujo» y que contrasta con el fallo progresivo en el metabolismo oxidativo. La alteración en la función mitocondrial caracteriza a la fase de fallo energético secundario. En esta fase, el deterioro del metabolismo oxidativo puede extenderse varios días y comienza entre las seis y las 15 horas post-agresión (Fatemi, Wilson, & Johnston, 2009).

En modelos animales hay una relación dosis y respuesta entre la gravedad de la agresión hipóxico isquémica y la magnitud de los cambios secundarios en el mecanismo energético cerebral. También, cuanto más grave es el fracaso energético secundario, más extenso es el daño histológico. En recién nacidos humanos, la magnitud del fracaso energético durante

esta fase se relaciona estrechamente con la gravedad de la discapacidad ulterior y la alteración del crecimiento cerebral al año y los cuatro años de edad. El déficit energético durante esta fase da lugar a un fracaso para mantener los gradientes iónicos transmembrana, la liberación de neuroaminoácidos al compartimento extracelular y la activación de una serie de reacciones bioquímicas y moleculares en cascada y concomitantes que extienden y agravan el daño durante las horas siguientes y que conducen a una amplia, aunque no uniforme, distribución de muerte celular necrótica y apoptótica. En modelos animales de agresión hipóxico isquémica esta fase se caracteriza por la aparición de convulsiones, edema citotóxico, acumulación de neuroaminoácidos excitatorios, génesis de radicales libres de oxígeno, alteración de la función mitocondrial y activación de mecanismos apoptóticos. También en esta fase acontecen cambios en la disponibilidad de productos tróficos y en la activación del sistema inmuno-inflamatorio (Millar, Shi, Hoerder-Suabedissen, & Molnar, 2017).

Cuadro clínico

Además del cuadro neurológico la enfermedad se acompaña de manifestaciones externas al sistema nervioso central y, siendo las más comunes:

- Necrosis tubular aguda
- Necrosis hepática
- Cardiomiopatía hipóxica
- Enterocolitis necrosante
- Síndrome de aspiración de meconio
- Hipertensión pulmonar
- SIHAD (Secreción inadecuada de hormona antidiurética)
- Insuficiencia adrenal
- Hemorragia o edema pulmonar
- Coagulación intravascular diseminada (Gomella 2013)

La estadificación de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad se realiza con la clasificación de Sarnat y Sarnat descrita en 1976 y modificada posteriormente y que puede tener valor pronóstico también (Ver Tabla 1),

Tabla 1. Clasificación de Sarnat y Sarnat

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3
Estado de conciencia			
	Hiperalerta	Letárgico/obnubilado	Estuporoso
Control neuromuscular			
Tono muscular	Normal	Hipotonía leve	Flácido
Postura	Flexión distal leve	Flexión distal fuerte	Descerebración intermitente
Reflejos profundos	Hiperactivos	Hiperactivos	Disminuidos o ausentes
Mioclonos segmentario	Presente	Presente	Ausente
Reflejos complejos			
Succión	Débil	Débil o ausente	Ausente
Moro	Fuerte, se desata fácilmente	Débil, incompleto o requiere alto estímulo	Ausente
Oculovestibular	Hiperactivo	Hiperactivo	Débil o ausente
Tónico del cuello	Escaso	Fuerte	Ausente
Función autonómica			
	Simpática	Parasimpática	Ambos sistemas deprimidos
Pupilas			
	Midriasis	Miosis	Variable, asimétrica, pobre respuesta a la luz
Frecuencia cardíaca			
	Taquicardia	Bradicardia	Variable
Secreciones salivares y bronquiales			
	Pocas	Profusas	Variable
Motilidad del tracto gastrointestinal			
	Normal	Peristaltismo aumentado, diarrea	Variable
Convulsiones			
	Ninguno	Común, focales o multifocales	Poco comunes
Hallazgos del electroencefalograma			
	Normal	Temprano: bajo voltaje continuo delta y teta. Tardío: patrón periódico. Convulsiones	Temprano: patrón periódico con fases isopotenciales. Tardío: totalmente isopotencial
Duración			
	1 a 3 días	2 a 14 días	Horas a semanas

Tomado de: Gomella 2013.

La hipotermia en el tratamiento de la EHI

El tratamiento de hipotermia consiste en escoger recién nacidos a término o cercanos al término mayores de 1800 g y enfriar su cabeza o el torso —existen las dos técnicas con resultados similares— mediante un equipo especial, en las primeras seis horas de vida, buscando como temperatura objetivo 34 y 35°C, o sea la llamada hipotermia moderada, y mantenerla sin mayores cambios por 72 horas para luego recalentar muy lentamente (Gomella 2013) (Pérez, 2015).

Actualmente existe evidencia obtenida de ocho estudios randomizados y controlados (n=638) incluida una revisión sistemática realizada por *Cochrane Collaboration Group* que concluyen que hay evidencia del beneficio de la hipotermia terapéutica en recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico isquémica. Se reduce la mortalidad, la discapacidad severa y las alteraciones del neurodesarrollo de los supervivientes. El NNT es de 6 a 9 (95% CI6 a 18) (Jacobs, 2013). Existe una evidencia débil de algunos daños producidos por la hipotermia, los principales hipotensión y trombocitopenia, pero los beneficios de la hipotermia superan por mucho el riesgo de estos efectos adversos (Shankaran, 2012) (Pappas et al., 2015).

Son candidatos a terapia de hipotermia cualquier bebé que presente alguno de los siguientes criterios:

- Calificación de apgar menor o igual a cinco a los 10 minutos.
- Resucitación continua, incluido intubación endotraqueal o máscara de ventilación a 10 minutos después del nacimiento.
- pH del cordón umbilical o pH arterial menor de 7.1 en la primera hora.
- Déficit de bases mayor que o igual a -12 mmol/L en la muestra de sangre del cordón umbilical o de cualquier muestra de sangre dentro de los primeros 60 minutos del nacimiento.

Y que, además, se presente con uno de los siguientes hallazgos clínicos:

- Estado alterado de conciencia (letargo, estupor o coma) y al menos uno de los siguientes:
- Hipotonía.
- Reflejos anormales incluido motor ocular común o anormalidades pupilares.
- Ausencia o succión débil.
- Convulsiones clínicas (Herrera & Silver, 2016).

Estos son los mecanismos de neuroprotección asociados con hipotermia:

- ↓ Liberación de óxido nítrico y excitotoxinas
- ↓ Excitabilidad neuronal
- ↓ Síntesis y liberación de neurotransmisores
- ↓ Producción de radicales libres y peroxidación lipídica
- ↓ Apoptosis por ↓ actividad de la caspasa-3-like
- ↓ Inhibición de la liberación de glutamato.
- ↓ Preservación de antioxidantes endógenos.
- ↓ Mejoría de la síntesis proteica.
- ↓ Preservación del N-acetilaspártato (Pérez, 2015)

Estrategias para reducir el riesgo de asfixia perinatal

Anteparto

1. La detección de condiciones de embarazo de alto riesgo sigue siendo la estrategia más efectiva para la prevención de hipoxia perinatal.
2. Controlar con evaluaciones seriadas de ultrasonido, incluida la velocimetría doppler, si está indicada.
3. Pruebas fetales prenatales.
4. Considerar el uso del conteo de movimientos fetales.

Intraparto

1. Condiciones de trabajo seguras, incluidos protocolos para el ensayo del trabajo de parto después de una cesárea.
2. Monitoreo fetal electrónico.
3. Resucitación intrauterina.
4. Estimulación del cuero cabelludo fetal en los monitoreos indeterminados.
5. Cesáreas cuando se indiquen.

Posparto

1. Gases de sangre del cordón umbilical.
2. Examen de patología placentaria.

Aunque la habilidad de detección de un feto en estado de hipoxia sigue siendo mala, la detección de eventos centinelas y su rápido y apropiado manejo sigue siendo la mejor estrategia anteparto para prevenir el daño isquémico del cerebro neonatal.

Se consideran eventos centinelas:

Abruptio placentario, rotura uterina, prolapso o rotura del cordón, embolismo de líquido amniótico, paro cardio-pulmonar materno. Estos eventos solo se encuentran en un 25% de todos los causales de asfixia, pero tienen un 10% de posibilidades de provocar una encefalopatía severa y tienen un 6% de mortalidad (Clark, Basraon, & Hankins, 2013).

Las alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal o el llamado estado fetal no tranquilizador, caracterizado por desaceleraciones persistentes o variables se asocian con encefalopatía severa en un 2.5% y a mortalidad en un 0.3% y, a pesar de que no es un buen indicador de hipoxia, es una de las pocas herramientas con las que se cuenta en la actualidad para su detección y obliga también a su diagnóstico y oportuno manejo. La revisión Cochrane de 13 ensayos que evaluaron la efectividad del monitoreo fetal continuo duran-

te el trabajo de parto mostró que la intervención se asoció con un riesgo reducido de convulsiones neonatales, pero no hubo diferencias en la mortalidad neonatal o la parálisis cerebral (Herrera & Silver, 2016).

Otros factores no considerados evento centinela pero que pueden favorecer la presencia de hipoxia y merecen un alto grado de vigilancia y, frecuentemente, intervención son:

- El expulsivo prolongado.
- Las distocias.
- El parto instrumentado.
- La corioamnionitis materna.
- El líquido amniótico meconial.
- El uso de agentes depresores de sistema nervioso central.

La importancia de los gases arteriales en el diagnóstico y enfoque terapéutico

Como no es posible diagnosticar el feto en el momento de la injuria y los métodos para establecer el equilibrio ácido base fetal o placentario son inexactos y poco confiables, detectar el recién nacido asfíctico se convierte en una prioridad y el mejor método con el que se dispone en la actualidad es el de los gases de cordón (Blickstein & Green, 2007).

La asfixia fetal ocurre frecuentemente cuando la placenta está hipoperfundida. Comienza la retención de dióxido de carbono (CO₂). El feto elimina el CO₂ por medio de la circulación placentaria, por tanto, el hallazgo de una mayor presión parcial de CO₂ (PCO₂) en el análisis de la sangre del cordón es un marcador de acidosis respiratoria. Si la asfixia no se corrige, la acidosis metabólica se desarrolla y crea un estado de acidosis respiratoria y metabólica. Con el tiempo, el componente respiratorio se disipa y, finalmente, se encuentra acidosis metabólica casi pura, que debe estar acompañada por un apgar bajo al nacer y la alteración neurológica

para el diagnóstico (Blickstein & Green, 2007). Inicialmente, el valor de corte del pH usado, aquel que se relaciona con la presencia de parálisis cerebral era de 7.0; sin embargo, en estudios más recientes el valor menor de 7.1 y el hallazgo de un déficit de bases mayor a -12 han ampliado las indicaciones de hipotermia terapéutica (Pérez, 2015).

La toma de muestras de sangre del cordón umbilical para el estado ácido-básico es recomendable cuando un evento intraparto puede estar asociado (potencialmente) con un resultado adverso. El parto instrumental o abdominal indicado con la sospecha de compromiso fetal siempre debe ser seguido por un análisis de gases en la sangre del cordón umbilical. Esta indicación puede extenderse a todas las cesáreas no electivas. Existen argumentos similares para justificar su toma en una puntuación de apgar baja a los cinco minutos, un trazado anormal de la frecuencia cardíaca fetal, restricción del crecimiento intrauterino, fiebre intraparto y embarazo múltiple (Blickstein & Green, 2007). El uso de los gases de cordón puede ser incluso útil para definir el tiempo de hipoxia del feto, y como estrategia es costo beneficio efectiva (Blickstein & Green, 2007).

Recomendaciones del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología para el muestreo de gases en la sangre del cordón umbilical

- El sitio de muestreo debe ser la arteria umbilical en la zona más cercana al feto.
- Doble abrazadera un segmento del cordón umbilical inmediatamente después del nacimiento.
- Obtener una muestra de sangre con una jeringa con heparina.
- Una muestra pareada de la arteria y la vena puede prevenir una posible duda sobre la precisión del muestreo arterial.

- Si el recién nacido parece vigoroso, entonces el segmento del cordón sujetado puede ser descartado.
- El segmento del cordón es apropiado para tomar muestras en cualquier momento, dentro de los 60 minutos posteriores al nacimiento.
- La sangre es apropiada para el análisis en cualquier momento, dentro de los 60 minutos posteriores al muestreo (Blickstein & Green, 2007).

La evaluación de la placenta

Un pequeño porcentaje de pacientes presenta un evento centinela que precede la alteración hipóxica. En los demás, el análisis placentario puede proporcionar información útil sobre la causa y el momento de los eventos intrauterinos. Por ejemplo, las placentas con maduración disminuida de las vellosidades terminales están asociadas con lesiones en las áreas de la materia blanca cerebral/las regiones de circulación limítrofe y los ganglios basales. Las vellosidades placentarias inmaduras aumentan la distancia entre la sangre materna y la fetal con un efecto neto de la difusión de oxígeno reducida al feto o la hipoxia fetal. Las placentas con un peso reducido pueden representar un entorno intrauterino adverso por la disminución de la perfusión útero-placentaria (Douglas-Escobar & Weiss, 2015). ■



Referencias bibliográficas

1. Arnaez, J. V., C; Garcia-Alix, A; Gutierrez, E. P; Caserio, S; Jimenez, M. P; Castanon, L; Esteban, I; Hortelano, M; Hernandez, N; Serrano, M; Prada, T; Diego, P; Barbadillo, F. (2015). Multicenter program for the integrated care of newborns with perinatal hypoxic-ischemic insult (ARAHIP). *Anales de Pediatría*, 82(3), 172-182. doi:10.1016/j.anpedi.2014.05.006
2. Blickstein, I., & Green, T. (2007). Umbilical cord blood gases. *Clin Perinatol*, 34(3), 451-459. doi:10.1016/j.clp.2007.05.001
3. Clark, S. M., Basraon, S. K., & Hankins, G. D. V. (2013). Intrapartum Asphyxia, Neonatal Encephalopathy, Cerebral Palsy, and Obstetric Interventions in the Term and Near-Term Infant. *Neoreviews*, 14(1), e13-e21. doi:10.1542/neo.14-1-e13
4. Douglas-Escobar, M., & Weiss, M. D. (2015). Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr*, 169(4), 397-403. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3269
5. Fatemi, A., Wilson, M. A., & Johnston, M. V. (2009). Hypoxic-ischemic encephalopathy in the term infant. *Clin Perinatol*, 36(4), 835-858, vii. doi:10.1016/j.clp.2009.07.011
6. García-Alix, A. Q. J. (2008, 2013). Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría*. 1. Retrieved from <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatalogia>
7. Gomella, T. C., D; Eyal FG. (2013). Perinatal Asphyxia. In G. TL (Ed.), *Neonatology* (Vol. 25, pp. 805-815): McGraw-Hill Education,.
8. Herrera, C. A., & Silver, R. M. (2016). Perinatal Asphyxia from the Obstetric Standpoint: Diagnosis and Interventions. *Clin Perinatol*, 43(3), 423-438. doi:10.1016/j.clp.2016.04.003
9. Jacobs, S. B., M; Hunt, R; Tarnow-Mordi, WO; Inder, TE; Davis, PG. (2013). Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy *Cochrane Database of Systematic Reviews*(1). doi:10.1002/14651858.CD003311.pub3
10. Little, W. (1861). On The Influence of Abnormal Parturition, Difficult Labours, Premature Birth, and Asphyxia Neonatorum, on the Mental and Physical Condition of the Child, Especially in Relation to Deformities. *Transactions of the Obstetrical Society of London*, 3, 243-344.
11. Millar, L. J., Shi, L., Hoerder-Suabedissen, A., & Molnar, Z. (2017). Neonatal Hypoxia Ischaemia: Mechanisms, Models, and Therapeutic Challenges. *Front Cell Neurosci*, 11, 78. doi:10.3389/fncel.2017.00078
12. Pappas, A., Shankaran, S., McDonald, S. A., Vohr, B. R., Hintz, S. R., Ehrenkranz, R. A. Hypothermia Extended Follow-up Subcommittee of the Eunice Kennedy Shriver, N. N. R. N. (2015). Cognitive outcomes after neonatal encephalopathy. *Pediatrics*, 135(3), e624-634. doi:10.1542/peds.2014-1566
13. Perez, J. F., A; Alpan, G. (2015). Treating Hypoxic Ischemic Encephalopathy With Hypothermia. *Neoreviews*, 16(7), 413-419.
14. Shankaran, S. P., A; McDonald, SA; et al. (2012). Childhood Outcomes after Hypothermia for Neonatal Encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 366, 2085-2092.