



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

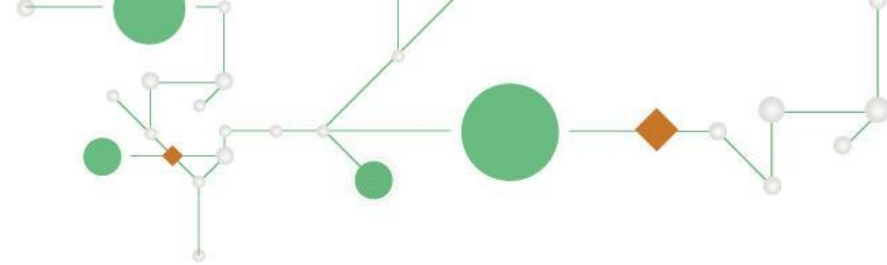
Facultad de Medicina

Asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico isquémica

**Perlas
Clínicas**

en Medicina





Asfixia perinatal y encefalopatía hipóxica isquémica

María Rosario Fernández Mejía

Residente de pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Juan Carlos Jiménez Salazar

Pediatra neonatólogo, Hospital San Vicente Fundación.

Palabras clave: Pediatría, Hipoxia, Encefalopatías, Hipoxia Encefálica.

Keywords: Pediatrics, Hypoxia, Brain Diseases, Brain Hypoxia.

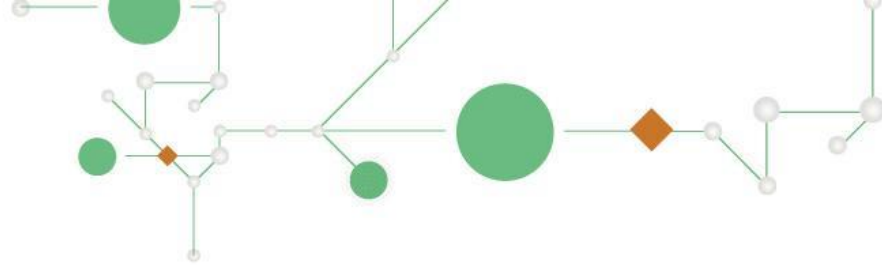
Nota: Este artículo fue seleccionado de las memorias del curso de actualización en pediatría 2022.

Cómo citar este artículo: Fernandez MR, Jimenez JC. Asfixia perinatal y encefalopatía hipóxica isquémica. [Internet]. Medellín: Perlas Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; 2022 [acceso día de mes de año]. Disponible en: perlasclinicas.medicinaudea.co

1. INTRODUCCIÓN

La asfixia perinatal (AP) y la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) son causa importante de morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal, y podrían tener un alto impacto en secuelas neurológicas a largo plazo como alteraciones en el neurodesarrollo y epilepsia. La anticipación y preparación en todos los nacimientos, en especial en los que se identifican factores de riesgo, son esenciales junto al adecuado manejo realizado en las primeras horas de vida de los recién nacidos (RN) asfixiados para impactar en la supervivencia y el pronóstico.





Definiciones

Clínicamente la AP se define como una falla en el proceso de iniciar o mantener la respiración espontánea al nacer, con la aparición de hipoxemia progresiva, hipercapnia y acidosis metabólica (1, 2). Desde el punto de vista bioquímico es una alteración en el intercambio gaseoso secundario a una interrupción del flujo sanguíneo placentario, evidenciado en la primera hora de vida como acidosis severa ($\text{pH} < 7.15$ en sangre arterial umbilical), condición que va a depender de la duración y la severidad de la interrupción del flujo (1, 2).

La EHI es una disfunción neurológica secundaria a una falta de oxígeno y sangre a nivel cerebral alrededor del nacimiento. Es una de las principales causas de morbilidad neurológica, disfunción multiorgánica o muerte en el RN a término o pretérmino tardío (3).

Epidemiología

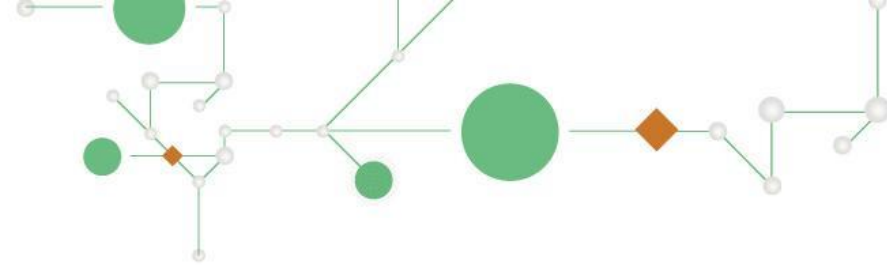
Se estima que la AP y la EHI representan un millón de muertes neonatales al año, lo que corresponde al 30 - 35% de las muertes neonatales (1).

La incidencia general de la AP es de 45-50 casos por cada 1000 nacidos vivos (NV), 5-7 casos de AP severa por cada 1000 NV y entre 1-1.5 casos de EHI por cada 1000 NV. Entre 15 y 20% de los RN afectados mueren durante el periodo neonatal, el riesgo de discapacidad a largo plazo es de un 25% para los RN con EHI moderada y de hasta 60% para los que tuvieron EHI grave (2, 3).

Factores de riesgo

La AP puede ocurrir antes, durante o después el parto, en proporciones aproximadas de 20, 70 y 10% respectivamente (4). La interrupción del flujo sanguíneo placentario es la situación más común que conduce a AP y son múltiples los factores de riesgo asociados a la aparición de esta (5):





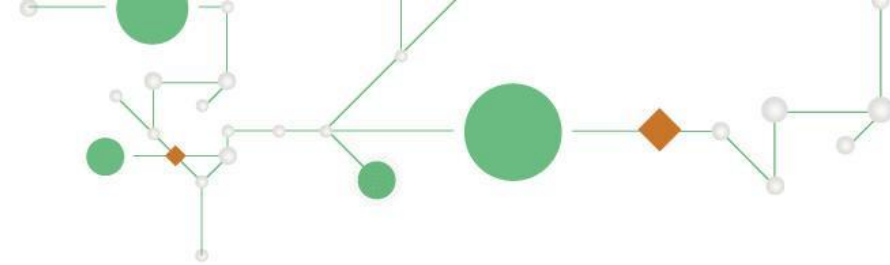
- Maternos: diabetes mellitus, trastornos hipertensivos, hipotensión o choque, ruptura uterina, anemia severa, infecciones.
- Placentarios y/o cordón umbilical: desprendimiento de placenta, hemorragia materno-fetal, compresión de cordón umbilical (prolapso, nudo, circular a cuello), infección o inflamación.
- Neonatales: anomalías de las vías respiratorias, trastornos neurológicos, enfermedad cardiopulmonar grave, hemorragia severa, infecciones, efectos de medicación materna.

Fisiopatología (1,5)

- Con la interrupción del flujo sanguíneo placentario se inician mecanismos adaptativos en el feto que incluyen cambios circulatorios y no circulatorios.
- Los cambios circulatorios buscan la redistribución del gasto cardíaco hacia los órganos vitales (cerebro, corazón y glándulas suprarrenales) con disminución secundaria del flujo sanguíneo renal, intestinal, muscular y cutáneo. La hipoxemia induce la liberación de catecolaminas que producen vasoconstricción periférica y centralización del flujo sanguíneo. A nivel pulmonar se produce vasoconstricción con disminución del flujo pulmonar, del retorno sanguíneo a la aurícula izquierda y de la presión de la aurícula izquierda. Además, en el corazón hay aumento de la derivación sanguínea de derecha a izquierda por el foramen oval, para permitir mayor entrega de sangre oxigenada al cerebro y al miocardio. En el cerebro, la hipoxemia genera vasodilatación, con aumento del flujo sanguíneo que compensa la disminución del contenido de oxígeno en la fase inicial de la asfixia.

Si persiste el evento se disminuye progresivamente la presión arterial sistémica, fallan los mecanismos compensadores y finalmente aparece colapso circulatorio que se genera una entrega de oxígeno insuficiente para satisfacer los requerimientos celulares.





- Pasados los primeros segundos del evento hipóxico se desarrolla apnea primaria y bradicardia, con presión arterial y pH normales, en esta fase la recuperación de las respiraciones espontáneas se logra con maniobras básicas como secado y estimulación del RN. Si la condición persiste aparecerá apnea secundaria con bradicardia, hipotensión y acidosis metabólica, en este caso son necesarias intervenciones más intensivas como ventilación con presión positiva y reanimación cardiopulmonar.
- Las respuestas no circulatorias tienen como objetivo preservar la viabilidad celular, los cambios incluyen disminución de la tasa metabólica cerebral, uso de sustratos energéticos como lactato y cetonas a nivel cerebral cuando se agotan las reservas de oxígeno y glucosa, mayor tolerancia al ambiente hipóxico por los efectos protectores de la hemoglobina fetal (desplazamiento de la curva de disociación a la izquierda). Finalmente, si la demanda de oxígeno supera el suministro, las células activan la vía de la glicolisis anaeróbica con la acumulación secundaria de ácido láctico y disminución del pH sanguíneo.

Lesión cerebral (5, 6)

- Cuando la interrupción del flujo sanguíneo placentario es grave o prolongada, la falla de los mecanismos adaptativos da paso al inicio de una cascada de eventos bioquímicos que conducen a muerte celular si no se realiza ninguna intervención (ver tabla 1).



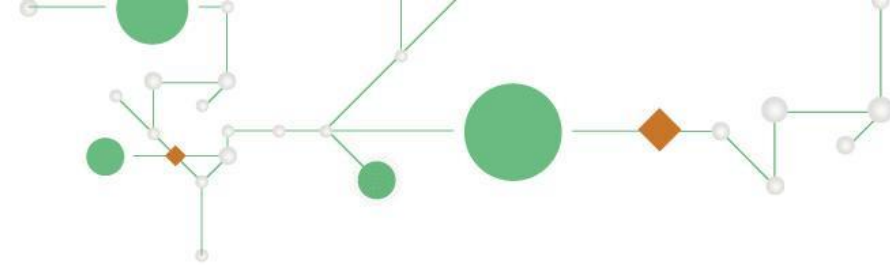
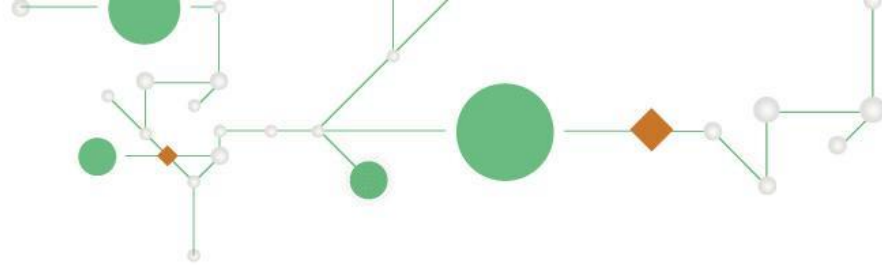


Tabla 1. Fisiopatología de la asfixia perinatal (Modificado de la referencia 6).

Mecanismos desencadenados después de la asfixia			
Fase de hipoxia – isquemia		Fase secundaria (6-24 horas a días)	
Déficit de oxígeno Disminución de ATP □ Insuficiencia energética primaria Disfunción de la bomba Na⁺/K⁺ Aumento de Na⁺ intracelular □ edema y lisis celular Aumento de Aa excitatorios y del Ca²⁺ intracelular	Activación de mecanismos de daño celular (por disminución de ATP y aumento de fósforo inorgánico)	Excitotoxicidad	Edema, lisis y acidosis (secundario a acumulación de Aa excitatorios y entrada de Ca ²⁺ a la neurona postsináptica)
		Estrés oxidativo y daño mitocondrial	Liberación de ROS
		Mecanismos inflamatorios	Activación de cascada proinflamatoria en microglia y astrocitos
		Muerte celular	Necrosis o apoptosis
Fase latente (1 a 6-24 horas)		Fase terciaria (semanas, meses, años después)	
Aumento de oxigenación tisular Resolución parcial del edema y de la acumulación de Aa excitatorios Recuperación del metabolismo energético		Persistencia del daño □ gliosis reactiva, activación persistente de receptores pro-inflamatorios, cambios epigenéticos. Reparación – Regeneración	

* Na⁺: sodio, K⁺: potasio, Ca²⁺: calcio Aa: Aminoácidos, ROS: especies reactivas de oxígeno.





La lesión cerebral de la asfixia se produce por hipoxia e isquemia, las regiones comprometidas varían según el tipo y duración del evento, la edad gestacional y el tratamiento en las primeras horas de vida. Se han descritos patrones clásicos de lesión neurológica que incluyen necrosis neuronal selectiva (presentación más común), lesión cerebral parasagital, leucomalacia periventricular y necrosis isquémica focal.

Diagnóstico

En la evaluación de los RN con sospecha de AP se deben tener en cuenta los eventos perinatales y si se realizó o no reanimación in útero. Después de la estabilización inicial, se deben tener en cuenta parámetros clínicos y paraclínicos para confirmar el diagnóstico.

Evaluación de la escala de apgar (7)

Puntuación de apgar menor de 5 a los 5 minutos de vida.

Gases arteriales del cordón umbilical (2)

Es la medida más objetiva para evaluar el impacto de la interrupción del flujo sanguíneo placentario al momento del nacimiento.

Para la toma de la muestra se debe realizar un doble pinzamiento del cordón umbilical, dejando un asa de 10-20 cm en la zona más proximal al RN, utilizando 2 pinzas en cada extremo. La toma de la muestra se debe realizar en la primera hora de vida, idealmente, en los primeros 20 minutos, mediante punción directa de una de las arterias umbilicales con una jeringa para gases.

Escala de Sarnat y Sarnat (2, 4)

Esta clasificación es el sistema puntuación universalmente aceptado y utilizado para dar información sobre el pronóstico del RN asfixiado. Evalúa la presentación clínica del RN, los hallazgos del examen físico y la aparición de convulsiones (ver tabla 2).



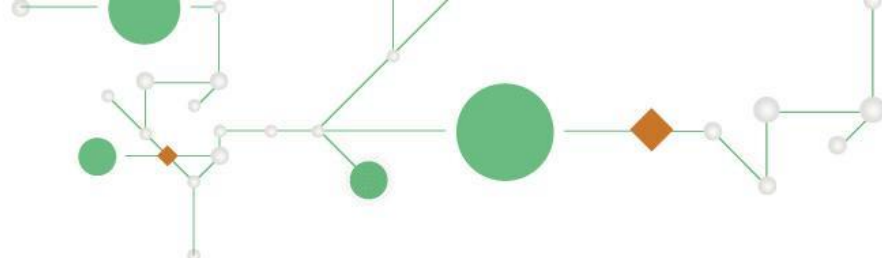


Tabla 2. Criterios para definir el grado de encefalopatía (Adaptado de referencia 2)

Escala de Sarnat modificada			
	Leve	Moderada	Severa
Nivel de conciencia	Normal	Letargo	Estupor/coma
Actividad espontánea	Normal o disminuida +	Disminuida ++	Sin actividad
Postura	Normal o leve extensión	Flexión distal o extensión completa	Descerebración
Tono	Hipotonía o hipertonía leves	Hipotonía ++ o hipertonía ++	Flacidez o rigidez
Reflejos primitivos			
Succión	Normal	Débil o mordida	Ausente
Moro	Normal	Incompleto	Ausente
Sistema autonómico			
Pupilas	Normal	Miosis	Midriasis / No reactivas asimétricas
Frecuencia cardíaca	Normal	Bradycardia	Variable
Respiración	Normal	Periódica	Apnea o asistida

Criterios diagnósticos (7)

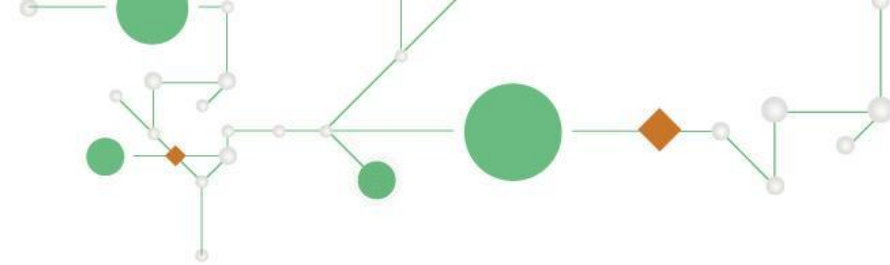
El diagnóstico se establecerá cuando el paciente cumpla los criterios para clasificarlo en una de las siguientes categorías:

Asfixia perinatal severa:

Se deben cumplir, al menos, 3 de los siguientes criterios:

- Apgar < o igual a 5 a los 5 minutos
- Acidosis severa durante la primera hora de vida: pH < o igual a 7.00 en muestra de cordón umbilical, capilar o sangre arterial
- Déficit de base en la primera hora de vida: < o igual a -16 mmol/L en muestra de cordón umbilical
- Encefalopatía moderada a severa (Sarnat II – III)
- Lactato > o igual a 12 mmol/L en la primera hora de vida





Asfixia perinatal moderada:

Se deben cumplir, al menos, 2 de los siguientes criterios:

- Apgar $<$ o igual a 7 a los 5 minutos
- Acidosis moderada durante la primera hora de vida: pH $<$ 7.15 en muestra de cordón umbilical, capilar o sangre arterial
- Encefalopatía leve a moderada (Sarnat I - II)

Asfixia perinatal leve sin acidosis metabólica:

Se deben cumplir ambos criterios:

- Apgar $<$ o igual a 7 a los 5 minutos
- pH $>$ o igual a 7.15 en muestra de cordón umbilical, capilar o sangre arterial, en la primera hora de vida

Acidosis metabólica sin alteración clínica o neurológica:

- Apgar $>$ 7 a los 5 minutos
- Acidosis moderada durante la primera hora de vida: pH $<$ 7.15 en muestra de cordón umbilical, capilar o sangre arterial

Asfixia perinatal descartada:

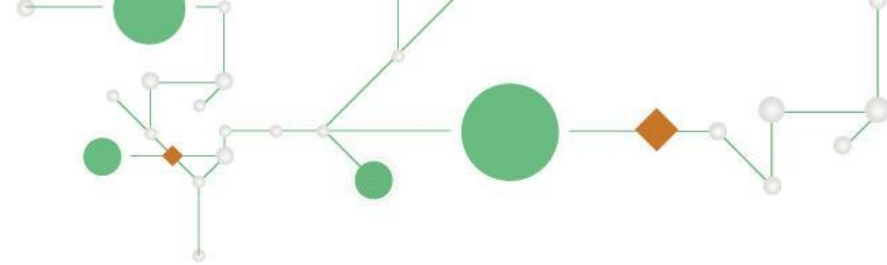
- Apgar $>$ 7 a los 5 minutos
- pH $>$ 7.15 en la primera hora de vida, en muestra de cordón umbilical, capilar o sangre arterial

Estudios complementarios (2)

Electroencefalograma de amplitud integrada: con una duración de mínimo 20 minutos. Si está disponible, se debe realizar inmediatamente se sospeche la EHI ya que este permite confirmar el diagnóstico, estadificar al paciente y es un criterio de elegibilidad para el tratamiento con hipotermia terapéutica.

Laboratorios: gases arteriales y venosos, lactato, hemograma, plaquetas, tiempos de coagulación, glicemia, electrolitos, función renal, troponina, amonio y transaminasas.





Tratamiento

Las primeras 24 horas de vida y, en especial, la primera hora son críticas para la supervivencia de los RN asfixiados, ya que este es el tiempo de mayor riesgo de muerte (60-70% de los casos), en los casos donde esté indicada la terapia con hipotermia terapéutica las primeras 6 horas constituyen el periodo de ventana (2).

Hipotermia terapéutica (2,6)

La hipotermia terapéutica (HT) es la terapia estándar para el manejo de los RN asfixiados con EHI moderada a severa, por su efecto neuroprotector que se da por la reducción del metabolismo cerebral (descenso de 5% por cada grado de temperatura) con lo que se logra disminuir la excitotoxicidad, la reacción inflamatoria, el estrés oxidativo y la muerte celular desencadenadas por la asfixia.

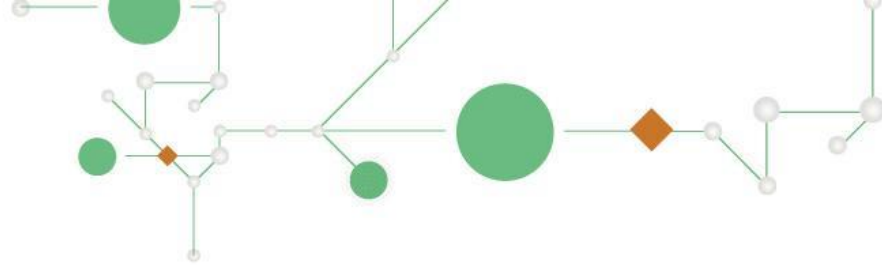
Es de vital importancia evaluar a todos los RN asfixiados y determinar si cumplen los criterios de inclusión para realizar el traslado oportuno a centros especializados que cuenten con este tipo de terapia.

Criterios de inclusión:

Considerar en RN término o pretérmino tardío (≥ 36 semanas de edad gestacional), con una edad postnatal menor o igual a 6 horas de vida.

- Criterios clínicos (se debe cumplir el criterio A o el criterio B, más el criterio C):
 - Criterio A: pH $<$ o igual a 7.00 o déficit de base $<$ o igual a -16 mmol/L en gases arteriales de cordón umbilical.
 - Criterio B: gases postnatales en la primera hora de vida con pH entre 7.01 – 7.14 o déficit de base de -10 a -15.9 mmol/L, más historia de evento perinatal agudo, más apgar $<$ o igual a 5 en los primeros 5 minutos o al menos 10 minutos de ventilación con presión positiva.
 - Criterio C: evidencia de encefalopatía moderada a severa por evidencia clínica o electroencefalográfica de un episodio convulsivo, o al menos un signo en 3 o más categorías de la escala de Sarnat (figura x).





- Criterios por paraclínicos: electroencefalograma con trazado anormal o actividad eléctrica anormal.

Criterios de exclusión:

Estos criterios deberían ser evaluados, idealmente, por un equipo multidisciplinario y en el centro donde se realiza la terapia de hipotermia.

- Neonato moribundo o con evidencia de lesión cerebral severa
- Anomalías congénitas no compatibles con la vida.
- Retardo del crecimiento intrauterino (peso menor o igual a 1800 gramos)
- Edad postnatal mayor a 6 horas de vida.
- Prematuros menores de 36 semanas de gestación.

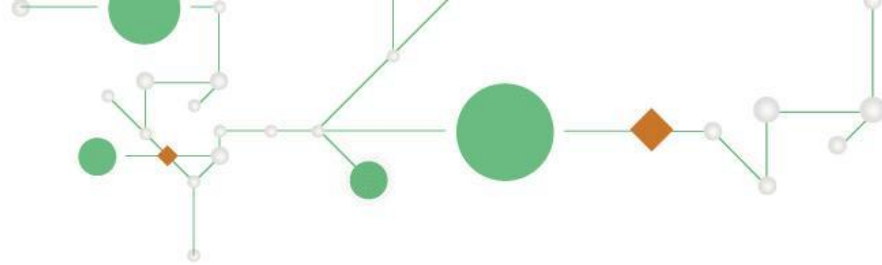
Enfriamiento pasivo antes de la remisión y durante el transporte del paciente (2)

El efecto neuroprotector del enfriamiento se puede lograr desde el sitio del nacimiento del RN asfixiado en caso de que este centro no cuente con hipotermia terapéutica con la implementación de varias medidas que permitan el enfriamiento pasivo del paciente y el mantenimiento de una temperatura adecuada hasta que se inicie el protocolo de hipotermia terapéutica en el centro especializado.

El consenso de expertos para el manejo del RN con AP y EHI de la Sociedad Colombiana de Neonatología recomienda el siguiente protocolo:

- Estabilizar y evaluar detalladamente al RN, verificar que cumple los criterios de inclusión descritos.
- Apagar la incubadora de calor radiante o cualquier otra fuente de calor externa.
- Monitorizar la temperatura rectal cada 15 minutos, el objetivo es mantener una temperatura de 35°C.
- Transporte en incubadora apagada y cerrada, pero con disponibilidad de una fuente de calor externa que deberá ser utilizada si la temperatura fuera menor de 33°C (enfriamiento excesivo).





- En caso de tener una temperatura rectal mayor de 35°C se debe realizar enfriamiento activo (colocación de pilas refrigerantes alrededor del paciente sin contacto directo con la piel).
- Registrar la hora de inicio del enfriamiento pasivo, tener disponibilidad de equipo de transporte para lograr el objetivo de estar en el centro de hipotermia en las primeras 6 horas de vida postnatal.

Manejo de convulsiones (3)

La EHI es la primera causa de convulsiones en el periodo neonatal, se estima que más del 50% de los RN afectados presentaran convulsiones en los primeros días de vida, especialmente en las primeras 24 horas. La detección oportuna de las convulsiones es fundamental, dado que existe una relación estrecha entre la carga convulsiva y la gravedad del daño cerebral, sin embargo, puede no ser una tarea fácil dado que muchas de estas son subclínicas, de ahí la importancia de realizar la monitorización electroencefalográfica cuando este disponible.

Se deben descartar condiciones asociadas que puedan generar o empeorar las convulsiones como hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia o hiponatremia.

Para el tratamiento de las convulsiones se recomienda el uso del flujograma de la figura 1.

Dosis de mantenimiento				
Fenobarbital*	Fenitoína*	Levetiracetam*	Diazepam**	Midazolam**
3-4 mg/Kg/día	4-6 mg/Kg/día	5-10 mg/Kg/día	0.7-2.7 mg/hr	0.06-0.4 mg/Kg/hr
*Iniciar a las 24 horas de la dosis de carga ** Infusión continua				
VO: vía oral, IV: vía intravenosa, kg: kilogramo, mg: miligramo, hr: hora				
VO: vía oral, IV: vía intravenosa, kg: kilogramo, mg: miligramo, hr: hora				



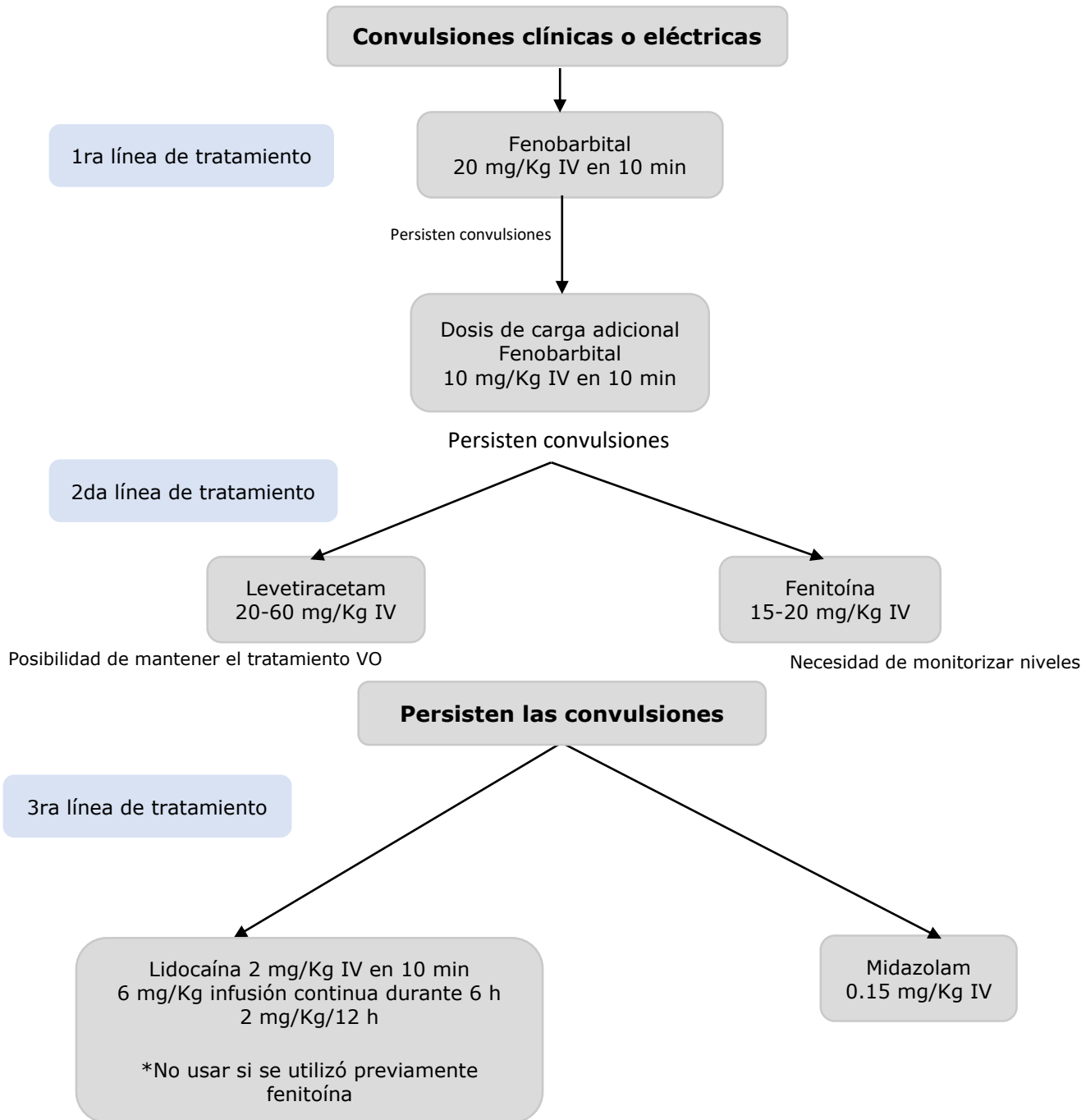
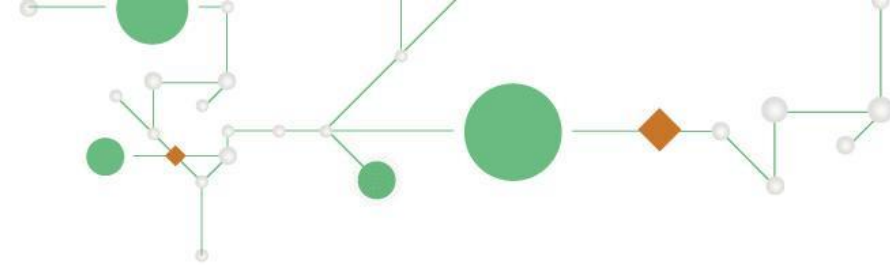


Figura 1. Tratamiento de las convulsiones en la EHI (adaptado de referencia 3).





Terapias alternativas

La eritropoyetina (EPO), una glicoproteína con receptores en varias células del sistema nervioso central que se encuentran sobre expresados en la AP, ha sido empleada por sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antiapoptóticos y regenerativos que disminuye el impacto de las alteraciones celulares descritas en la fisiopatología.

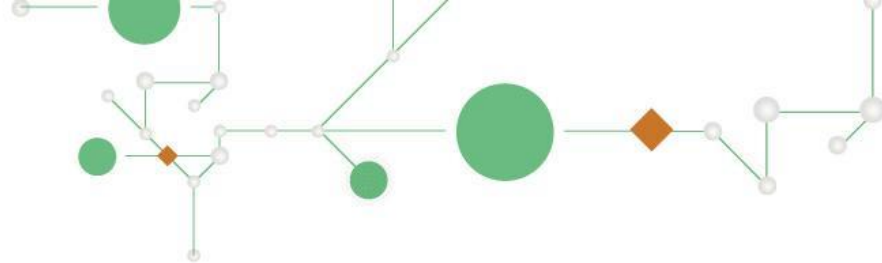
Varios estudios han demostrado que la administración de EPO en las primeras 48 horas del evento, asociado a HT, disminuye el riesgo de muerte y la discapacidad grave a largo plazo. La respuesta es dosis-dependiente y depende del protocolo utilizado, hay estudios que sugieren altas dosis de 1000 UI/kg/día en los días 1, 2, 3, 5 y 7, mientras otros recomiendan dosis de 300 UI/kg/día interdiario por 2 semanas, en ambos casos los resultados han sido similares y se han reportados pocos efectos adversos (8, 9).

Otras terapias propuestas incluyen la melatonina, halopurinol, N-acetilcisteína, sulfato de magnesio, células madres y algunos gases nobles. Sin embargo, los estudios disponibles actualmente no permiten hacer una recomendación para su uso como coadyuvante en el manejo (9).

Pronóstico

Los RN asfixiados con EHI tienen mayor riesgo de tener un desarrollo neurológico alterado. Las secuelas de la encefalopatía hipóxica incluyen parálisis cerebral (35%), trastornos del aprendizaje (18%), trastorno del desarrollo intelectual (17%), hiperactividad y déficit de atención (15%), alteraciones perceptivas mixtas (15%), sordera (15%), epilepsia (10%) y ceguera (bilateral 4% y unilateral 2%). El desarrollo de una o más de estas está directamente relacionado con el tipo y la extensión de la lesión instaurada a nivel cerebral en los primeros días de vida.





Teniendo en cuenta que muchos de los RN presentarán algún grado de injuria cerebral y tendrán secuelas a largo plazo, es fundamental el seguimiento en los primeros años de vida, especialmente en el primer año, que permita realizar una identificación e intervención oportuna para disminuir el impacto que puedan tener estas secuelas en la calidad de vida del paciente y sus familias (2, 10).

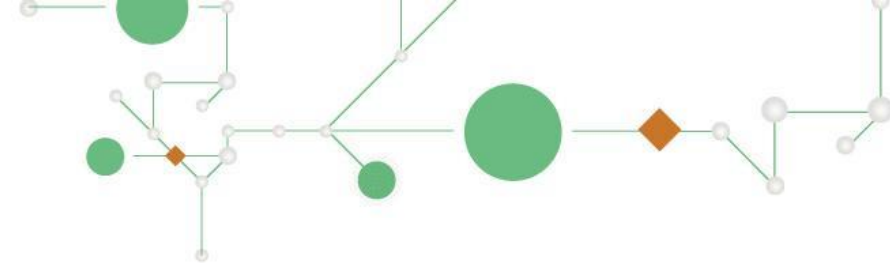
2. CONCLUSIONES

- La asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémico son causa importante de morbilidad y mortalidad en el período neonatal.
- La evaluación de factores de riesgo, la detección temprana y la intervención oportuna impactan en el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.
- Las primeras 6 horas de vida postnatal son críticas para el inicio de terapia con hipotermia terapéutica en los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

Todos los pacientes requieren un manejo multidisciplinario.

3. BIBLIOGRAFÍA

1. Moshiro R, Mdoe P, Perlman JM. A Global View of Neonatal Asphyxia and Resuscitation. *Front Pediatr* [Internet]. 2019 Nov 26;7:489. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/31850287/>
2. Piñeros J, Troncoso G, et al. Consenso de expertos: diagnóstico, manejo, monitoreo y seguimiento del recién nacido con asfixia perinatal, encefalopatía hipóxico-isquémica e hipotermia terapéutica. Asociación Colombiana de Neonatología. Edición 1, 2021.
3. Lemus-Varela MDL, Sola A, Golombek SG, Baquero H, Dávila-Aliaga CR, Fariña D, et al. Recomendaciones terapéuticas del VII consenso clínico de SIBEN para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *NeoReviews*. American Academy of Pediatrics; 2016, e554–67.
4. Locatelli A, Lambicchi L, Incerti M, Bonati F, Ferdico M, Malguzzi, et al. Is perinatal asphyxia predictable? *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2020 Mar 30;20(1):186. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/32228514/>



5. Rainaldi MA, Perlman JM. Pathophysiology of Birth Asphyxia. Clin Perinatol [Internet]. 2016 Sep;43(3):409-22. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/27524444/>
6. Cánovas-Ahedo M, Alonso-Alconada D. Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal [Combined therapy in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy]. An Pediatr (Engl Ed) [Internet]. 2019 Jul;91(1):59.e1-59.e7. Spanish. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/31109785/>
7. Endrich O, Rimle C, Zwahlen M, Triep K, Raio L, Nelle M. Asphyxia in the Newborn: Evaluating the Accuracy of ICD Coding, Clinical Diagnosis and Reimbursement: Observational Study at a Swiss Tertiary Care Center on Routinely Collected Health Data from 2012-2015. PLoS One [Internet]. 2017 Jan 24;12(1):e0170691. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/28118380/>
8. Juul SE, Comstock BA, Heagerty PJ, Mayock DE, Goodman AM, Hauge S, et al. High-Dose Erythropoietin for Asphyxia and Encephalopathy (HEAL): A Randomized Controlled Trial - Background, Aims, and Study Protocol. Neonatology [Internet]. 2018;113(4):331-338. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/29514165/>
9. Nair J, Kumar VHS. Current and Emerging Therapies in the Management of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates. Children (Basel) [Internet]. 2018 Jul 19;5(7):99. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/30029531/>
10. Al Amrani F, Kwan S, Gilbert G, Saint-Martin C, Shevell M, Wintermark P. Early Imaging and Adverse Neurodevelopmental Outcome in Asphyxiated Newborns Treated with Hypothermia. Pediatr Neurol [Internet]. 2017 Aug;73:20-27. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/28619376/>

