# Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica

*Alfredo García-Alix y José Quero Jiménez*

## Definición de asfixia perinatal

La asfixia perinatal se puede definir como la agresión producida al feto o al recién nacido (RN) por la falta de oxígeno y/o la falta de una perfusión tisular adecuada. Esta definición patogénica no es operativa en la clínica. En este terreno, la existencia de un episodio asfíctico perinatal ha sido tradicionalmente señalada por la presencia de una serie de indicadores clínicos, tales como: líquido amniótico teñido de meconio, alteraciones en el registro cardiotocográfico fetal, acidosis fetal, bajas puntuaciones de Apgar y fracaso para iniciar respiraciones espontáneas tras el nacimiento. Sin embargo, estos marcadores tradicionales no se correlacionan bien entre sí y tienen una pobre capacidad predictiva de morbilidad neurológica precoz o tardía. En el pasado, la presencia de estos indicadores establecía las categorías diagnósticas de *"distrés fetal"* y/o *"sufrimiento fetal"*. Lo inapropiado de estas categorías ha dado lugar a la propuesta de que ambos términos sean reemplazados por el epónimo *"riesgo de pérdida de bienestar fetal"* y que se añada a esta categoría la descripción del signo clínico o la prueba que han conducido a dicha conclusión.

Los antecedentes perinatales no establecen un diagnóstico, únicamente definen una situación de riesgo, aumentando la probabilidad cuando se presentan concomitantemente varios marcadores y en sus formas más graves; pH <7,0, déficit de bases ≥ 10 mEq/l y Apgar a los 5 min. < 3. Todos los neonatos que presentan un episodio asfíctico perinatal causante de daño cerebral y secuelas neurológicas posteriores presentan invariablemente una encefalopatía aguda durante los primeros días de vida, y por el contrario, si el RN no la presenta, cualquier discapacidad ulterior no puede ser atribuida a asfixia perinatal. Por ello, el término de asfixia perinatal y su potencial implicación como responsable de discapacidad es restringido a aquellos neonatos con indicadores perinatales que presentan una encefalopatía aguda en las primeras horas de vida y afectación hipóxico-isquémica de al menos otro órgano o sistema. Por otra parte, estos conocimientos han conducido a la necesidad de que estén presentes una serie de criterios antes de establecer que un daño neurológico significativo fue causado por un evento perinatal (tabla I).

## Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI)

La EHI se produce como consecuencia de la deprivación de $O_2$ al cerebro, bien por hipoxemia arterial o por isquemia cerebral, o por la concurrencia de ambas situaciones. El conjunto de datos obtenidos en modelos experimentales sugieren una especial relevancia de la isquemia en la génesis de los efectos deletéreos sobre el sistema nervioso central.

El examen neurológico permite establecer la presencia o la ausencia de encefalopatía aguda. Se han diseñado una serie de esquemas de graduación que clasifican la profundidad de la EHI en distintos estadios. Estos esquemas reflejan el hecho de que cuanto mayor es

| TABLA I. Asfixia perinatal como causante de secuelas neurológicas relevantes. Criterios necesarios para establecer la relación |
|---|
| Criterios esenciales |
| 1. Evidencia de acidosis metabólica intraparto (pH <7,00 y DB ≥12 mmol/l)<br>2. Inicio precoz de encefalopatía neonatal moderada o severa (ver tabla II)<br>3. Parálisis cerebral; cuadriplejia espástica o parálisis cerebral discinética |
| Criterios no específicos pero que tomados conjuntamente sugieren un evento perinatal |
| 4. Evento potencialmente hipóxico que ocurre inmediatamente antes o durante el parto (p. ej., desprendimiento de placenta)<br>5. Deterioro súbito o sostenido de la frecuencia cardiaca fetal, generalmente tras el evento hipóxico<br>6. Puntuación de Apgar entre 0-6 después de los 5 minutos de vida<br>7. Evidencia de disfunción multiorgánica precoz<br>8. Evidencia de alteración cerebral aguda mediante técnicas de neuroimagen |
| Modificado de: Alastair MacLennan for the International Cerebral Palsy Task Force. BMJ 1999; 319:1054-1059. |

el deterioro de la vigilia y de la capacidad para despertar, más grave es la encefalopatía. La caracterización clínica de la gravedad de la EHI es un barómetro sensible de la gravedad de la agresión al SNC y tiene una importante utilidad pronóstica durante los primeros días de vida al correlacionarse estrechamente con la probabilidad de secuelas neurológicas (tabla II). La EHI leve no conlleva ningún riesgo de mortalidad ni de minusvalía moderada o severa ulterior; aunque entre un 6% y un 24% presentan leves retrasos en el desarrollo psicomotor. En la EHI moderada, el riesgo de mortalidad neonatal es en torno al 3% y el de minusvalías moderadas o graves en los supervivientes muestra una amplia variabilidad; entre un 20% y un 45%. En la EHI severa, la mortalidad es muy elevada (50-75%) y prácticamente todos los supervivientes desarrollan secuelas neurológicas.

Al evaluar los RN asfícticos es importante valorar si están presentes otros factores que pueden alterar el estado neurológico, como son: medicación analgésica-sedante, antiepiléptica, hipotermia, acidosis, etc., así como factores que dificultan la evaluación: incapacidad de abrir los párpados por edema, intubación, convulsiones y paralización muscular.

## *Evolución temporal de la EHI durante los primeros días*

La EHI está presente desde el nacimiento, no existiendo un periodo de tiempo libre de sintomatología clínica. El perfil neurológico evolutivo en el curso de los primeros días o semanas permite diferenciar la EHI perinatal de una encefalopatía de origen prenatal. Mientras la primera muestra un perfil dinámico o cambiante, la segunda muestra uno estable. Además, el curso temporal es de gran valor para establecer más certeramente el pronóstico. En general, en la EHI leve y moderada el cuadro clínico comienza a mejorar progresivamente después de las 72 horas de vida.

| TABLA II. Graduación de la gravedad de la encefalopatía hipóxico-isquémica | | |
|---|---|---|
| Gravedad | Manifestaciones clínicas | |
| Leve<br>*Capacidad para despertar*<br>*Tono muscular*<br>*Respuestas motoras*<br>*Reactividad* | A <3 días<br>Normal<br>Hipotonía global, > distribución proximal superior<br>Normales o ligeramente disminuidas<br>Normal o hiperexcitabilidad: ROT aumentados, tremor y/o mioclonus | B >3 días |
| Moderada<br>*Capacidad para despertar*<br>*Tono muscular*<br>*Respuestas motoras*<br>*Reactividad* | A<br>Letargia o estupor moderado<br>Hipotonía global , > distribución proximal superior<br>Disminuidas pero de calidad normal<br>ROT disminuidos, reflejos primitivos débiles | B<br>Convulsiones aisladas o repetitivas |
| Severa<br>*Capacidad para despertar*<br>*Tono muscular*<br>*Respuestas motoras*<br>*Reactividad* | A<br>Coma o estupor severo<br>Hipotonía global<br>Ausentes o estereotipadas. Convulsiones o estado epiléptico<br>Reflejos primitivos ausentes | B<br>Signos disfunción del tallo cerebral |

Volpe ha descrito un síndrome neurológico postasfíctico grave, caracterizado por la presencia de estupor profundo o coma durante las primeras 12 horas de vida. Durante este tiempo generalmente el RN no presenta disfunción del tronco cerebral, está marcadamente hipotónico y presenta convulsiones sutiles y clónicas multifocales. Entre las 12 y las 24 horas de vida, parece mejorar el nivel de alerta, pero esta mejoría es más aparente que real, ya que no hay contacto con el medio y existe con frecuencia un estado epiléptico, siendo frecuentes las crisis tónicas. Entre las 24 y 72 horas de vida, parece agudizarse el deterioro de la capacidad para despertar y con frecuencia aparece disfunción del tronco encefálico y algunos RN presentan signos de hipertensión intracraneal. Es en este período cuando el neonato habitualmente fallece. Los que sobreviven experimentan una progresiva mejoría en la vigilia, el tono muscular cambia progresivamente de la hipotonía inicial a distonía o hipertonía extensora, y aparece una combinación de parálisis bulbar y seudobulbar que determina problemas en la alimentación. La progresión de la mejoría neurológica es variable y difícil de predecir, y se cree que aquellos que mejoran rápidamente pueden tener un mejor pronóstico.

## *Evaluaciones complementarias*

Ayudan a: definir el origen hipóxico-isquémico (HI) de la encefalopatía, precisar la localización y extensión del daño cerebral, estimar el riesgo de secuelas neurológicas y en ocasiones a conocer la cronología de la lesión y descubrir patologías no esperadas; lesiones adquiridas con anterioridad al parto.

— *Marcadores bioquímicos*. Los más estudiados corresponden a proteínas específicas

liberadas por lesión de la membrana o desde el citosol de diversas células del SNC. La determinación en LCR es preferible y la presencia de altas concentraciones señala la existencia de daño estructural de las células neurales en las que se ubica la proteína medida. Las proteínas que han mostrado mayor utilidad diagnóstica y pronóstica en la agresión HI son la EEN y la CK-BB.

— *Estudios neurofisiológicos*. El grado de anormalidad del EEG y su velocidad de recuperación son indicadores de la gravedad de la agresión HI y del pronóstico neurológico ulterior. La presencia de un EEG normal en los primeros días de vida se asocia a un buen pronóstico. Por el contrario, alteraciones importantes del trazado de fondo, como son: bajo voltaje mantenido, trazado brote-supresión o trazado isoeléctrico, comportan mal pronóstico. El valor pronóstico de las alteraciones de grado medio en el trazado de fondo guarda relación con la duración de las mismas; si la depresión moderada persiste en la 2ª-3ª semanas de vida, el pronóstico es pobre. La presencia de convulsiones, clínicas o electroencefalográficas, tiene menor importancia pronóstica que el trazado de fondo. Los registros EEG seriados, así como la monitorización continua, permiten reconocer la cronopatología de la actividad eléctrica cortical, así como detectar convulsiones eléctricas con o sin correlación clínico y ayuda a valorar la respuesta a fármacos anticonvulsivantes. La monitorización continua durante las primeras 6 horas de vida predice precozmente la evolución neurológica final, siendo en este sentido superior a otras herramientas comple-mentarias. Los potenciales evocados auditivos, somatosensoriales y visuales tienen utilidad pronóstica, pero su determinación requiere experiencia y aportan escasa información predictiva adicional.

— *Estudios de neuroimagen*

*Ultrasonografía craneal (USC)*. Los neonatos con EHI grave muestran durante los primeros días tras la agresión un incremento difuso y generalmente homogéneo de la ecogenicidad del parénquima cerebral y la presencia de unos ventrículos colapsados, hallazgos que probablemente representan edema cerebral. En el seguimiento USC, estos pacientes muestran signos de atrofia cerebral y/o encefalomalacia multiquística. La USC tiene un escaso valor pronóstico durante las primeras horas de vida, pero la mayoría de los enfermos con EHI grave desarrollan cambios ultrasonográficos en corteza y/o tálamo y ganglios basales entre las 24 y 48 horas. En la EHI moderada y grave se recomienda realizar evaluaciones US en las primeras 24 horas de vida, repitiéndose el examen *a posteriori* con intervalos de 24-48 horas durante el periodo agudo de la enfermedad.

*Tomografía computarizada (TC)*. En la etapa aguda de la EHI grave se observa una hipodensidad cortico-subcortical bilateral difusa con pérdida de diferenciación entre la corteza y la sustancia blanca. Estos pacientes desarrollarán habitualmente encefalomalacia multiquística con ventriculomegalia secundaria. También puede observarse un aumento de la densidad en los ganglios basales y el tálamo que evoluciona a hipodensidad y ocasionalmente calcificaciones meses más tarde. Los neonatos con TC normal en la primera semana de vida rara vez presentan secuelas neurológicas en el seguimiento. Por el contrario, la discapacidad neurológica es la norma en aquellos con hipodensidad bila-

teral difusa. La TC es particularmente útil en el seguimiento, ya que las lesiones se hacen más evidentes varias semanas después de la agresión hipóxico-isquémica.

*Resonancia magnética (RM)*. Su valor diagnóstico es superior al de la US y TC en la delimitación precisa de las diferentes lesiones de la EHI durante el periodo neonatal. Los hallazgos que se pueden encontrar aislados o en diferentes combinaciones en los primeros días de vida son: pérdida de la diferenciación corteza–sustancia blanca (T1,T2), aumento de la intensidad de señal (T1) en el área cortical perirrolándica, aumento de la intensidad de señal (T1) en el área ganglio-talámica y disminución de la intensidad de señal (T1) en el brazo posterior de la cápsula interna y también en la sustancia blanca.

— *Estudios del flujo sanguíneo cerebral*. La medición de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral (VFSC) y/o de los índices de resistencia (IR) aportan información pronóstica de la EHI. Los patrones anormales son el aumento de la VFSC, la disminución de los IR, la ausencia de flujo diastólico o la presencia de un flujo diastólico invertido. El aumento en la VFSC, sobre todo del componente diastólico que explica la disminución del IR, sugiere la existencia de hiperemia cerebral por vasoparálisis de las arterias cerebrales. La ausencia de flujo diastólico es explicada por el aumento de la presión intracraneal a valores próximos a la tensión arterial diastólica y el flujo diastólico invertido por una presión intracraneal superior al valor de la tensión arterial diastólica. Un IR menor de 0,55 en las primeras 62 horas de vida predice un pronóstico adverso con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 81%.

## Diagnóstico diferencial

Ningún signo clínico es específico de EHI. Sin embargo, el diagnóstico diferencial no ofrece habitualmente dificultades atendiendo a:

— los antecedentes perinatales;

— la disfunción neurológica presente desde el nacimiento, el curso dinámico durante los primeros días y la precocidad de las convulsiones;

— la presencia de disfunción o lesión en otros órganos, y

— los resultados de las pruebas complementarias (tabla III).

## Tratamiento y manejo de la EHI

El manejo estándar de los RN con EHI se basa en:

1. Aportar cuidados de soporte general (adecuada oxigenación y ventilación, sostén de la tensión arterial y de un estado normoglucémico, y evitar la sobrecarga de líquidos y la hipertermia).

2. El tratamiento de las crisis convulsivas. Antes del inicio de las convulsiones no se recomienda administrar de modo profiláctico fenobarbital. En RN con EHI y disfunción hepática y/o renal, niveles iguales o superiores a 50 μg/ml pueden conseguirse tras una dosis de choque de 40 mg/kg. Estos niveles sanguíneos pueden producir sedación profunda y dificultar la interpretación del estado neurológico, así como generar efectos tóxicos sobre el sistema cardiovascular. Por esta razón, si existe disfunción hepática y renal marcadas, se debe usar fenitoína cuando no ceden las convulsiones tras la dosis de choque inicial de 20 mg/kg de fenobarbital y la dosis

**TABLA III. Diagnóstico diferencial de la EHI**

| | Antecedentes familiares | Antecedentes personales | Examen físico | Inicio de la disfunción neurológica | Disfunción multiorgánica |
|---|---|---|---|---|---|
| **EHI perinatal** | En general sin interés | Pérdida de bienestar fetal<br>Acidosis fetal (ph <7,00)<br>Puntuaciones de Apgar 5´<3<br>Fracaso para iniciar movimientos respiratorios | Soplo tricuspídeo | Precoz. Desde el nacimiento | Disfunción renal, pulmonar, cardiaca, hepática y gastro-intestinal. Coagulopatía de consumo. SIADH |
| **Encefalopatía hemorrágica o traumática** | Madre en tratamiento con anticomiciales.<br>Enfermedades hemorrágicas familiares | Presentación anómala, parto acelerado o excesivamente largo.<br>Parto instrumental: fórceps o ventosa. Extracción dificultosa | Petequias, equimosis, cefalohematoma, hematoma subgaleal. Marcada deformación del cráneo al nacimiento. Sangrado umbilical y por venopunciones | Súbita o progresiva rápida (primeras 72 horas) | Anemización<br>Coagulopatía de consumo<br>Ocasionalmente shock hipovolémico |
| **Encefalopatía metabólica** | Consanguinidad<br>Hermanos anteriores fallecidos | Convulsiones fetales en hiperglicinemia no cetósica y en dependencia de la piridoxina.<br>Vómitos, pobre tolerancia, rechazo del alimento, hipoactividad | Rasgos dismórficos menores, taquipnea-polipnea, hipo<br>Orina de olor especial<br>Nistagmos, flúter ocular y opsoclonus antes del coma<br>Cataratas. Hepatomegalia | Periodo libre de manifestaciones y posteriormente deterioro progresivo lento (días): letargia-estupor-coma | Trastornos respiratorios: hiperventilación por acidosis metabólica acusada o alcalosis respiratoria<br>Hepatomegalia |
| **Encefalopatía infecciosa** | Sin interés o madre portadora de estreptococo del grupo B | Factores de riesgo infeccioso<br>Lesiones herpéticas en genitales maternos | Hipertermia o hipotermia<br>Infecciones cutáneas, vesículas | Progresiva rápida (herpes) o lenta ( bacteriana) | Las asociadas a sepsis, pero en general predominan los signos neurológicos |
| **Encefalopatía por intoxicación** | Sin interés | Administración de barbitúricos<br>Anestésicos locales a la madre durante el parto | Sin hallazgos relevantes<br>Marcas de punción en cuero cabelludo | Súbita o muy rápida<br>Precoz. Desde el nacimiento | Ninguna<br>Ninguna |

de mantenimiento de este fármaco reducirse a 2 mg/kg/día. No se ha demostrado la eficacia terapéutica de intervenciones antiedema como el manitol y/o los corticoides. Aunque en el presente no disponemos en la práctica clínica de ninguna terapéutica específica dirigida a reducir los efectos deletéreos de la agresión HI sobre el SNC, la hipotermia moderada es la alternativa terapéutica más prometedora y los resultados preliminares son esperanzadores. Sin embargo, la ventana de tiempo tras el nacimiento en la que el inicio de esta u otra medida terapéutica podría ser útil probablemente no excederá de las 6 horas.

## Enfermedad hipóxico-isquémica/ afectación multiorgánica

Además de la posible encefalopatía aguda, la agresión hipóxico-isquémica puede determinar disfunción o daño de variable intensidad en otros órganos o sistemas. Es por ello que la presencia conjunta de varios de los marcadores, especialmente en sus formas graves, obliga a mantener en observación a estos niños durante un mínimo de 12 horas y a evaluar todos los órganos potencialmente dañados.

— *Afectación renal*. Es frecuente encontrar una disfunción renal transitoria; oliguria, proteinuria, hematuria y/o hiperazotemia con elevación de los marcadores urinarios de disfunción tubular (β2-microglobulina, etc.). Los niños más gravemente afectados presentan insuficiencia renal aguda y en ocasiones un síndrome de SIADH. En todos los casos es importante vigilar la diuresis, así como la bioquímica y el sedimento urinario. En el plasma conviene monitorizar la urea o el BUN, así como la osmolaridad, la creatinina y los electrólitos entre las 12 y 24 horas de vida. En caso de existir alguna alteración, se evaluarán el tamaño y la ecogenicidad renales mediante ecografía.

— *Afectación gastrointestinal*. La intolerancia gastrointestinal, con vómitos y/o restos gástricos sanguinolentos es frecuente y debe valorarse iniciar la administración de ranitidina. En casos muy graves puede producirse una enterocolitis isquémica, manifestada por diarrea mucosanguinolenta, siendo la enterocolitis necrosante excepcional en el RNT asfíctico. El inicio de la alimentación enteral debe demorarse durante un periodo variable acorde al estado y la evaluación clínica general y gastrointestinal.

— *Afectación pulmonar*. Es frecuente encontrar polipnea compensadora de la acidosis en las primeras horas. Ocasionalmente se observa un distrés respiratorio leve-moderado compatible con hipertensión pulmonar transitoria. Entre las complicaciones más graves destacan la hemorragia pulmonar, la hipertensión pulmonar persistente, el síndrome de aspiración meconial y, excepcionalmente, el síndrome de distrés respiratorio del adulto. En los niños más afectados, generalmente actúan múltiples factores potenciándose entre sí.

Además de la evaluación clínica seriada, se realizarán gasometrías y radiografías según la evolución, y en caso de sospecha de hipertensión pulmonar persistente, ecocardiografía para descartar alteraciones cardiacas anatómicas.

— *Afectación cardiaca*. La bradicardia sinusal mantenida sin repercusión clínica que cede espontáneamente en días es frecuente y parece estar en relación con el predominio del tono parasimpático. Algunos RN tendrán lesión miocárdica hipóxico-isquémica; soplo sistólico en el borde esternal izquierdo (regurgitación tricuspí-

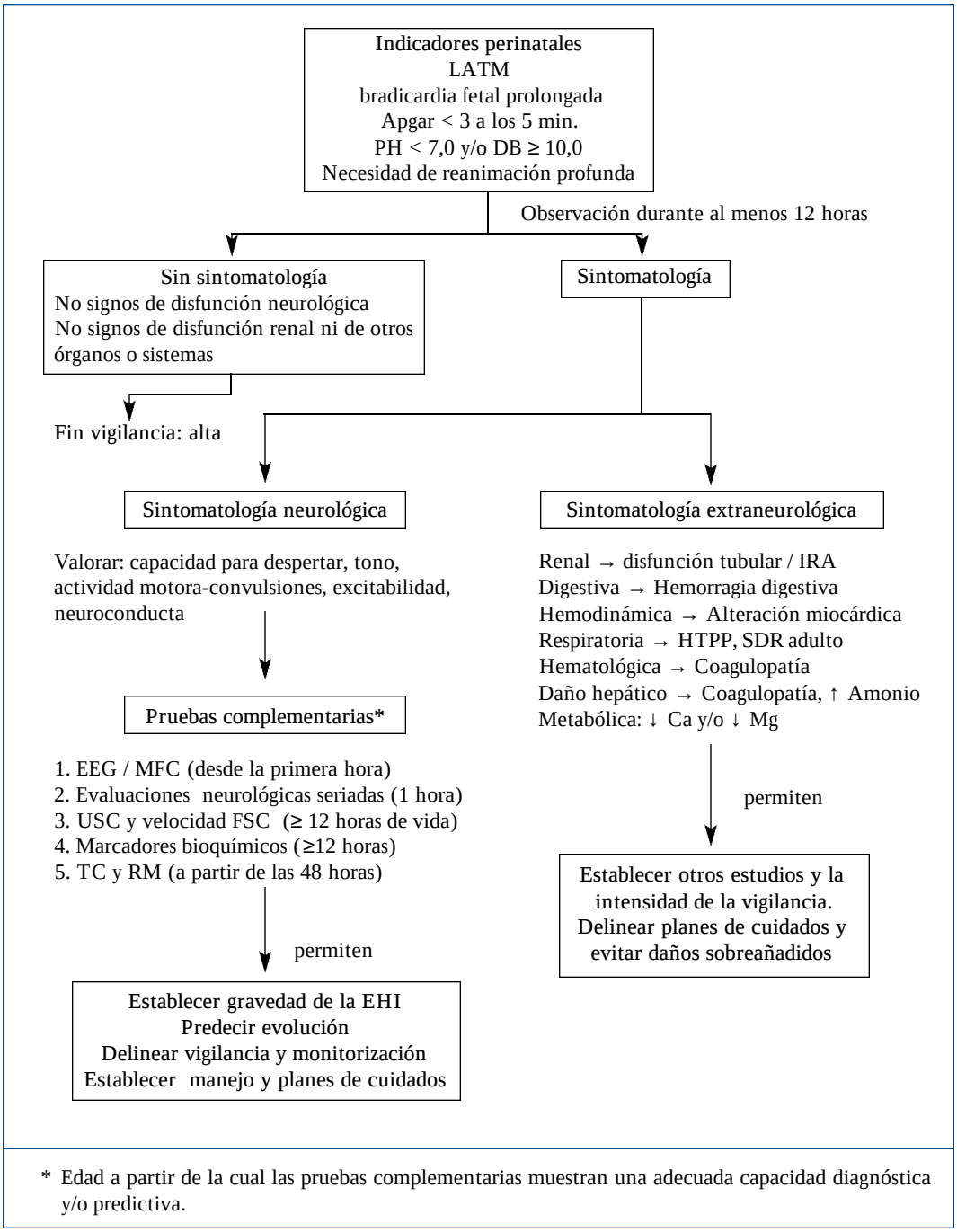


Figura 1. Aproximación al recién nacido con indicadores perinatales de asfixia.

dea) y/o en el ápex (regurgitación mitral) por afectación de los músculos papilares. Excepcionalmente la afectación es tan severa como para producir insuficiencia cardiaca. En caso de repercusión cardiaca, buscaremos signos de isquemia miocárdica en el ECG (depresión del segmento ST e inversión de la onda T) y disfunción de la contractilidad miocárdica mediante ecocardiografía/Doppler. Los niveles séricos de la CK-MB o troponina I pueden estar francamente elevados.

— *Afectación hepática*. La elevación transitoria de las transaminasas sin repercusión clínica es frecuente. La sospecha de lesión hepática más relevante se establece en caso de sangrado o lesión severa de otros órganos, debiendo monitorizar entonces el tiempo de protrombina, tiempo de cefalina, fibrinógeno, albúmina, bilirrubina y amonio séricos. Los niveles del factor V (sintetizado por el hígado) y del factor VIII (síntesis extrahepática) permiten diferenciar entre hepatopatía (factor V disminuido y factor VIII elevado por falta de aclaramiento) y coagulopatía por consumo (ambos disminuidos).

— *Efectos hematológicos y metabólicos*. Puede existir alteración de la coagulación, e incluso coagulación intravascular diseminada, tanto por lesión vascular como por afectación hepática. Excepcionalmente se observa trombocitopenia por afectación de la médula ósea. Es importante monitorizar los niveles séricos de glucosa, los cuales deben ser mantenidos entre 75-100 mg/dl. Las concentraciones de calcio y magnesio pueden estar disminuidas y afectar la función de distintos órganos, por lo que deben ser medidas, y si se observan alteraciones, éstas deben ser corregidas.

## Bibliografía


1. Alastair MacLennan for the International Cerebral Palsy Task Force. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. BMJ 1999; 319:1054-1059.

2. Eken P, Toet MC, Groenendaal F, de Vries LS. Predictive value of early neuroimaging, pulsed Doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. Arch Dis Child 1995;73:F75-F80.

3. Freeman JM, Nelson KB. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. Pediatrics 1988; 82: 240-249.

4. García-Alix A, Cabañas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris T, Quero J. Neuron-specific enolasa and myelin basic protein: Relationship of CSF levels to the neurologic condition of asphyxiated term infants. Pediatrics 1994; 93: 234-240.

5. García-Alix A, Quero J. Brain-specific proteins as predictors of outcome in asphyxiated term infants. Acta Paediatr 2001;90:1103-1105.

6. García-Alix A, Quero J. Asfixia intraparto y daño cerebral. Mitos y realidades. An Esp Pediatr 1993; 39: 381-384.

7. Martín-Ancel A, García-Alix A, Gayá F, Cabañas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. J Pediatr 1995; 127: 786-793.

8. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? Am J Dis Child 1991;145:1325-31.

9. Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 1997;100: 1004-1014.

10. Volpe JJ. Hypoxia-ischemic encephalopathy: Clinical aspects. En: Neurology of the newborn. 4th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia 2000; 331-394.