

**I. Definición:**

Síndrome clínico secundario a la hipoxia e isquemia tisular, provocadas por una interrupción del intercambio gaseoso durante el período perinatal (previo, durante o posterior al parto). Cuando el intercambio de gases a través de la placenta (prenatal) o pulmonar (postnatal) está comprometido, genera hipoxia e hipercapnia progresiva y si es suficientemente severa los tejidos y órganos vitales desarrollarán una falla hipoxémica con glicólisis anaeróbica y acidosis láctica secundaria. Encefalopatía Hipóxica isquémica se refiere específicamente al compromiso cerebral secundario a asfixia que genera secuelas neurológicas.

**II. Etiología:**

La asfixia puede ocurrir antes, durante o posterior al parto. Su fisiopatología es compleja y puede estar relacionada con factores de la madre, placenta y/o feto o recién nacido. Durante la vida fetal los factores que conducen a la interrupción del flujo sanguíneo placentario son los más frecuentes y se pueden generar de varias formas como enfermedades maternas, alteraciones placentarias, alteraciones del cordón umbilical y posteriormente factores relacionados con el recién nacido como malformaciones congénitas o neurológicas que no permitan un adecuado esfuerzo respiratorio independiente del paciente.

| <b>III. Factores de riesgo de Asfixia Perinatal:</b> |  |                               |
|--|--|-------------------------------|
| <b>Maternas</b>                                      | <b>Placentarias / cordón Umbilical</b> | <b>Recién nacido</b>          |
| Diabetes mellitus                                    | Abruptio placentario                   | Anomalías de vía aérea        |
| Hipertensión   | Hemorragia feto-materna                | Alteraciones Neurológicas     |
| Hipotensión /shock                                   | Compresión de cordón umbilical         | Enf. Cardiovasculares         |
| Preeclampsia   | Infección /inflamación                 | Compromiso cardiocirculatorio |
| Anemia severa  | Inserción velamentosa de cordón        | Infecciones                   |
| Infección  | Nudos verdaderos de cordón             | Efectos de medicamentos       |
| Ruptura uterina                                      | Rotura uterina                         |                               |

**IV. Fisiopatología:**

Cuando la circulación del feto se ve comprometida una serie de adaptaciones ocurren para asegurar la oxigenación, inicialmente se compensa favoreciendo la circulación a los órganos nobles con el reflejo de apnea, que privilegia la circulación hacia cerebro corazón y glándula suprarrenal, a expensas de los órganos no nobles como riñón, hígado, músculo e intestino; la hipoxemia también genera vasoconstricción pulmonar lo cual genera menor retorno a aurícula y ventrículo izquierdo. Se asegura circulación cerebral y producto de hipoxia se produce vasodilatación cerebral, como compensación inicial.

Cuando el evento perinatal continúa comprometiendo la perfusión fetal la presión arterial disminuye, la compensación a expensas de los otros órganos no es suficiente y los mecanismos de adaptación se ven superados para mantener el flujo sanguíneo la entrega de oxígeno y flujo al cerebro se hace insuficiente para satisfacer las demandas metabólicas y comienza a establecerse una cascada de eventos bioquímicos que culmina en daño cerebral progresivo.

En la asfixia del feto o neonato la entrega de oxígeno está reducida y se establece una falla energética a nivel neuronal que se puede dividir en dos etapas: falla energética primaria: se produce metabolismo celular anaeróbico que conduce a acidosis respiratoria y metabólica, producto de la acumulación de ácido láctico y CO<sub>2</sub>, disminución de ATP disponible para el funcionamiento de la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa y Na<sup>+</sup>/Ca<sup>++</sup> ATPasa, con lo cual se pierde el balance electrolítico arrastrando agua al intracelular con el consecuente edema celular y calcio con depolarización de membrana y liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato al espacio extracelular lo que determina mayor excitación, todo lo anterior culmina en muerte celular por necrosis o luego de la reperfusión tisular después de una reanimación suceden una serie de cambios denominados daño neuronal secundario o Falla energética secundaria: producto de la excitotoxicidad, liberación de radicales libres de oxígeno, peroxidación lipídica de las membranas celulares y cambios inflamatorios que determinarán apoptosis progresiva. Este estado de falla energética secundaria se iniciaría 5 a 6 h posterior a la injuria y se extiende por 48 a 72 h.

#### **V. Los criterios diagnósticos de asfixia definidos por AAP son:**

- 1.- Ph de gases de cordón <7.0 y déficit de base mayor a 16 medido en sangre de cordón ó mayor a 12 en sangre arterial en la primera hora de vida.
- 2.- Test de Apgar < a 3 a los 5 minutos
- 3.- Evidencia clínica de encefalopatía: hipotonía, alteración o ausencia de reflejos pupilares, corneal, oculomotor, succión débil o ausente, apneas, evidencia de convulsión clínica
- 4.- Disfunción orgánica múltiple.

El diagnóstico de asfixia es retrospectivo, ya que sólo la alteración gasométrica no define el cuadro clínico, sin embargo la asociación de alteración de gases de cordón en un recién nacido que requiere maniobras de reanimación y posteriormente presenta alteraciones neurológicas y de otros órganos identifica a recién nacidos con altísimo riesgo de secuelas neurológicas a posterior producto de encefalopatía hipóxico- isquémica. Esta definición aplica sólo a pacientes > de 34 semanas.

#### **VI. Incidencia:**

Es de alrededor de 1 a 3 /1000 recién nacidos vivos, Causa el 20% de muertes perinatales, incluyendo el 50% de los mortinatos, responsable de un 30 % de causas de Parálisis cerebral.

#### **VII. Cuadro clínico:**

La mayoría de las veces producto de la asfixia, la condición de Hipoxia isquemia prolongada y generalizada, determina una disfunción donde además del cerebro hay compromiso funcional de otros órganos que presentan cambios asfícticos.

Cardiovascular: se produce compromiso del gasto cardiaco multifactorial luego de la asfixia por isquemia miocárdica, con compromiso del músculo papilar e insuficiencia cardiaca, disminución de perfusión coronaria, por bradicardia relacionada con hipoxia y acidosis. Los pacientes asfixiados tienen riesgo de compromiso miocárdico con disfunción biventricular, insuficiencia tricuspídea y mitral, hipotensión y paro cardiaco. Puede haber signos de falla cardiaca, dificultad respiratoria, cianosis, taquicardia, arritmia o bradicardia, hepatomegalia y ritmo de galope. Por lo cual la monitorización cardiovascular invasiva, realización de ecocardiografía y soporte vasoactivo si corresponde son pilares de tratamiento para asegurar una adecuada contractilidad y perfusión. Se puede determinar enzimas cardiacas (CK mb > 10% del total) y troponina I para seguimiento.

Renal: órgano afectado con mayor frecuencia en asfixia perinatal, el túbulo renal proximal es especialmente sensible a la disminución de perfusión lo que conduce a una Insuficiencia renal aguda por necrosis tubular aguda. Se presenta en un 56% de pacientes asfixiados, hay controversias en su definición: Creatinina > a 1.5 mg/dl con diuresis < a 1 ml/kg/h sin embargo no todas son oligúricas. La falla renal oligúrica se relaciona con mayor riesgo de mortalidad. Los pacientes con falla renal tienen mayor riesgo de presentar alteraciones hidroelectrolíticas, hiponatremia, hipo o hipercalemia e hipocalcemia y sufrir sobrecarga hídrica o deshidratación.

Respiratorio: Como consecuencia de la hipoxia, hipercapnia y acidosis es común el desarrollo de hipertensión pulmonar persistente, puede coexistir con Sd aspirativo meconial, lo que implica reestablecer la oxigenación y ventilación como prioridad por lo cual muchos pacientes se verán beneficiados de conexión a ventilación mecánica, ya sea por causas pulmonares o neurológicas y pudiesen necesitar de estrategias terapéuticas específicas para el manejo de hipertensión pulmonar como óxido nítrico o ecmo. (ver en guías clínicas específicas)

Gastrointestinal: el intestino se compromete por la isquemia con riesgo de desarrollo de enterocolitis necrotizante, si bien es una complicación infrecuente (1 – 2%) se debe retrasar la alimentación 48 a 72 h hasta lograr estabilidad del paciente y aporte lentamente progresivo. También se puede observar disminución del tránsito intestinal y úlceras de estrés, con riesgo de hemorragia digestiva.

Daño hepático y coagulopatía: el daño hepático es producto de la hipoperfusión y se ve reflejado con enzimas hepáticas alteradas predominantemente durante las primeras 72 h con normalización posterior, otras consecuencias son hipoalbuminemia, elevación transitoria de amonio, bilirrubina y disminución de depósitos de glucógeno con riesgo de hipoglicemia. La coagulopatía es consecuencia de coagulopatía de consumo seguido de coagulación intravascular diseminada con disminución de factor XII y aumento de productos de degradación de fibrinógeno. Según estadísticas de NIH 50% de pacientes con encefalopatía hipóxica isquémica requieren transfusión de plasma fresco y 14% tenían disfunción hepática y 17% tenían CID asociada, por lo cual se debe vigilar pruebas de coagulación en el contexto de asfixia.

Trombocitopenia se ve en un 6 a 55% de pacientes asfixiados, producto de disminución de síntesis de megacariocitos secundario a hipoxia como también aumento de consumo, el recuento más bajo se produce alrededor del día 3 y se recupera en promedio a los 19 días. Se sugiere transfusión de plaquetas en paciente estable si recuento es < a 20.000 y en paciente sangrando < a 50.000 plaquetas.

### Encefalopatía Hipóxico isquémica:

Encefalopatía Hipóxico Isquémica ( EHI) es la manifestación en el SNC del daño inducido por la hipoxia y la isquemia producidas por un evento asfíctico. Se caracteriza por la alteración de la función neurológica evidente desde el 1er día de vida, con nivel de conciencia anormal, disminución del tono y reflejos, con o sin convulsiones, frecuente compromiso ventilatorio y habilidades de alimentación. Se clasifica clínicamente según la escala de Evaluación de Sarnat y Sarnat, que permite además evaluar el pronóstico del paciente. Los RN con EHI leve no tienen riesgo de secuelas neurológicas a largo plazo, pacientes con encefalopatía moderada tienen hasta un 5% de riesgo de morir, y de los que sobreviven alrededor de un 20 a 30% manifiesta alguna secuela neurológica. Entre el 50% de los RN con EHI severa mueren y el 99% de los que sobreviven quedan discapacitados., con secuelas graves.

### Clinica y escala de Sarnat y Sarnat

|                         | LEVE                 | MODERADA                           | SEVERA                              |
|-------------------------|----------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Conciencia              | Hiperalerta          | Letárgico                          | Estupor o coma                      |
| Actividad espontánea    | Aumentada            | Disminuida                         | Sin actividad                       |
| Postura                 | Flexión              | Flexión distal, extensión completa | Descerebración                      |
| Tono                    | Aumentado            | hipotonía (focal o generalizada)   | Flacidez                            |
| Reflejos primitivos     |                      |                                    |                                     |
| Succión                 | Presente             | Débil                              | Ausente                             |
| Moro                    | Normal               | Incompleto                         | Ausente                             |
| Sistema autonómico      |                      |                                    |                                     |
| Pupilas                 | Reactivas            | Mióticas                           | Desviadas, midriáticas no reactivas |
| Frecuencia cardíaca     | Normal o taquicardia | Bradicardia                        | Variable                            |
| Frecuencia respiratoria | Normal               | Periodica                          | Apnea                               |
| Convulsiones            | Ausentes             | Frecuentes: focal o multifocal     | raras                               |
| EEG                     | Normal               | Alterado                           | Anormal                             |
| Duración                | < 24 horas           | 2-14 días                          | Horas a semanas                     |

### **VIII. Prevención y manejo:**

Lo más importante es el manejo cuidadoso y personalizado atendiendo a los factores de riesgo prenatal y perinatal en cada paciente, además de estar preparados para una reanimación avanzada en todo paciente con patología que permita anticipar un riesgo elevado de acuerdo a las Guías de reanimación de AAP actualizadas. Luego de la reanimación el traslado a cuidados intensivos, la estabilización y el inicio de terapias de neuroprotección en quienes corresponda en forma oportuna determinan la diferencia en el pronóstico de estos pacientes.

### **IX. Clasificación de asfixia perinatal:**

Por connotación legal existe controversia en relación a la clasificación de asfixia perinatal, se considera asfixia propiamente tal a la Asfixia severa que cumple estrictamente los criterios y a las formas leves y moderadas se les denomina depresión perinatal dado que la probabilidad de secuelas neurológicas es improbable. Como criterio práctico se utilizará la siguiente definición:

- 1.- Depresión perinatal leve: Apgar  $< \acute{o} = 5 - 6$  al minuto y  $> 7$  a los 5 min, pH de cordón  $> 7.11$  y recién nacido asintomático
- 2.- Depresión perinatal moderada: Apgar  $< \acute{o} = a 3$  al minuto y  $4 a 7$  a los 5 min pH  $< 7.1$  y recién nacido asintomático
- 3.- Asfixia Severa: Apgar  $< \acute{o} = a 3$  al minuto y  $< \acute{o} = a 3$  a los 5 min, pH  $< 7.0$ , compromiso neurológico y multiorgánico.

De acuerdo a la clasificación de asfixia se puede sugerir:

- Depresión perinatal leve: monitorización en período adaptación y control y seguimiento posterior de ciclos en alojamiento conjunto con su madre.
- Depresión perinatal moderada: hospitalización y monitorización de complicaciones post asfixia, con ayuno de 12-24 h de acuerdo a evolución, vigilando condición neurológica.
- Asfixia severa: hospitalización monitorización determinar criterios de ingreso a Hipotermia terapéutica, manejo específico.

Todo paciente con sospecha o diagnóstico de Asfixia debe ingresar a unidad de cuidados intensivos para monitorización neurológica hemodinámica, estabilización clínica. Determinar si cumple criterios de ingreso a hipotermia y medidas de neuroprotección.

## **X. Medidas de soporte general:**

- 1.- Ayuno enteral, hidratación en base a S glucosado 10% , aporte de volumen según días de vida se debe ajustar según balance diuresis y equilibrio hidroelectrolítico, según evolución considerando riesgo de IRA, SIADH , optimizar aporte de glucosa de acuerdo a glicemia. Corrección de Hipocalcemia y de hipomagnesemia si existe ( se debe mantener niveles normales ya que tiene un rol protector sobre la excitotoxicidad)
- 2.- Soporte ventilatorio: SE debe asegurar una adecuada oxigenación y ventilación , evitar la hiperoxia y niveles adecuados de CO2 para evitar cambios en flujo sanguíneo cerebral. Monitorizar la presencia de apneas y convulsiones.
- 3.- soporte cardiovascular: El soporte no es de rutina depende de los hallazgos de ecocardiografía y monitorización hemodinámica, que debe ser invasiva.
- 4.- Coagulación: Se debe monitorizar cuidadosamente los exámenes de coagulación y corregir según corresponda, para evitar complicaciones hemorrágicas.
- 5.- Neurológico: La monitorización de las convulsiones es esencial en el manejo de pacientes con asfixia perinatal, la incidencia de convulsiones es de alrededor de 50%, además el uso de monitor de EEG amplitud integrada es un elemento más que permite decidir el ingreso a pacientes que se encuentran al límite de la indicación de medidas de neuroprotección y permite monitorizar además la respuesta a tratamiento de convulsiones.
- 6.- Sedación: Se debe considerar entre las medidas terapéuticas de niños que ingresarán a hipotermia , sedación con niveles bajos de Morfina o fentanyl para disminuir las molestias y temblores asociados a hipotermia como también los niveles de cortisol producto del estrés generado por frío. No es necesario y complica la evolución neurológica el establecer un coma farmacológico, basta con sedación superficial.

### **Exámenes complementarios:**

#### Generales:

Glicemia, gases y electrolitos, calcemia, fósforo y magnesio , creatinina, nitrógeno ureico , enzimas cardiacas Ck total y Mb ( > al 10% de total sugiere isquemia miocárdica) , troponina T ( > a 0,1ug/dl sugiere isquemia miocárdica) , enzimas hepáticas, hemograma, pruebas de coagulación. Radiografía de Tórax.  
Electrocardiograma

### Específicos:

- Ecocerebral : dentro de primeras 72 h , permite descartar hemorragia , identificar edema cerebral evaluar perfusión por doppler. No permite identificar áreas de isquemia
- Resonancia cerebral: permite identificar severidad y extensión de daño cerebral ideal su realización dentro de los primeros 5 días, luego de terminado el periodo de hipotermia para evitar riesgo de alteración de termorregulación.
- Electroencefalograma de amplitud integrada: puede utilizarse en la unidad en forma continua y evaluar respuesta a tratamiento como también identificar convulsiones eléctricas. Su normalización tiene predicción pronóstica.
- Electroencefalograma convencional : más sensible para identificación de alteraciones eléctricas subclínicas. Con la realización de video es el gold standard de diagnóstico para manejo de convulsiones.
- Ecocardiografía: para monitorizar compromiso miocárdico y evaluar presencia de HTPP.

Manejo específico de Encefalopatía Hipóxico isquémica será detallado en guía de Hipotermia corporal para tratamiento de Encefalopatía.

### **Bibliografía:**

- 1.- T. Inder, J . Volpe . Hypoxic ischemic Injury in the Term Infant: Clinical – Neurological Features, Diagnosis, Imaging, Prognosis, Therapy. Volpe´s Neurology of the Newborn &th Ed 2018. 510 – 560.
- 2.- A. Hansen, J Soul. Asfixia Perinatal y encefaloptaía hipóxico isquémica. Cloherthy y Stark . Manual de Neonatología. 8° edición 2017. 762- 782.
- 3.- P. Toso, A .Toso, H González . Asfixia Perinatal . Neonatología , 4° edición 2018. 93-107
- 4.- M. Rainaldi, J. Perlman . pathophysiology of Birth Asphyxia . Clin Perinatol 43 (2016) 409- 422
- 5.- G. Polglase T. Ong Cardiovascular Alteration and multiorgan Dysfunction after birth Asphyxia . Clin Perinatol 43 (2016) 469-483.