



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA
HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO**



PROYECTO TERMINAL

“PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE ASFIXIA PERINATAL”

QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO

JANETH CANO GUTIÉRREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

**M.C. ESP. Y SUB. IGNACIO SERRANO QUEZADA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA
HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO**

**DR. EN C. JOSUÉ VIDAL ESPINOSA JUÁREZ
JEFE DE INVESTIGACIÓN Y ASESOR METODOLÓGICO
HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO**

**M.C. ESP. Y SUB. IRMA ADRIANA ESPINOSA OROPEZA
MÉDICA PEDIATRA NEONATÓLOGA Y ASESORA CLÍNICA
HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO**

**DRA. EN C. EVA MARÍA MOLINA TRINIDAD
ASESORA UNIVERSITARIA**

**DR. EN C. MARCO ANTONIO BECERRIL FLORES
ASESOR UNIVERSITARIA**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, NOVIEMBRE DEL 2019

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión el Proyecto Terminal titulado:

"PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE ASFIXIA PERINATAL"

QUE, PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA, SUSTENTA LA MEDICO CIRUJANO ESPECIALISTA:

JANETH CANO GUTIÉRREZ

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, NOVIEMBRE DEL 2019

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M.C. ESP Y SUB. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DRA. EN C. EVA MARÍA MOLINA TRINIDAD
ASESORA UNIVERSITARIA

DR. EN C. MARCO ANTONIO BECERRIL FLORES
ASESOR UNIVERSITARIO



Handwritten signatures of the jury members from the Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ
DIRECTORA

M.C. ESP. Y SUB. FELIPE ARTEAGA GARCÍA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

M.C. ESP. Y SUB. IGNACIO SERRANO QUEZADA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
EN NEONATOLOGÍA

DR. EN C. JOSUÉ VIDAL ESPINOSA JUÁREZ
JEFE DE INVESTIGACIÓN
ASESOR METODOLÓGICO

M.C. ESP. Y SUB. IRMA ADRIANA ESPINOSA OROPEZA
MÉDICA PEDIATRA NEONATÓLOGA
ASESORA CLÍNICA

Handwritten signatures of the jury members from the Hospital del Niño DIF Hidalgo, accompanied by the hospital's seal.



HNDH-CEL. Of. No.1747/11/2019

Dif
Hidalgo



Dra. Janeth Cano Gutiérrez
Residente de Neonatología
Presente

Pachuca, de Soto Hgo., a 06 de noviembre del 2019.

ASUNTO: Impresión de Tesis

Por medio de la presente hago de su conocimiento que derivado de la revisión del proyecto de Investigación titulado "**Perfil Epidemiológico de Asfixia Perinatal**", es aceptado para su impresión.

Al mismo tiempo le informo que deberá proporcionar dos copias del documento impreso en la coordinación de Enseñanza e Investigación para ser enviada a la biblioteca.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Josué Vidal Espinosa Juárez

Presidente del Comité de Ética en Investigación
Del Hospital del Niño DIF Hidalgo

C. c.p Expediente

JVE:Imppr

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis fue posible gracias al apoyo incondicional de mis padres; quiero agradecerles por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, por ser los principales promotores de mis sueños, por acompañarme en cada decisión y proyecto de vida, por cada consejo y palabra de aliento, por confiar y creer en mí, por su amor, por su dedicación y paciencia en este largo y duro camino.

Gracias a mis asesores y a todos mis formadores, personas de gran sabiduría quienes se han esforzado por ayudarme a llegar al punto en el que me encuentro. Sencillo no ha sido, pero gracias a las ganas de transmitirme sus conocimientos y dedicación que los ha regido, he logrado importantes objetivos como culminar mi tesis y obtener el título de subespecialidad.

Gracias a mi hospital y a la universidad que a lo largo de estos años han sido mi segundo hogar, por permitirme concluir con éxito este proyecto de vida que en un principio parecía una tarea titánica e interminable.

ÍNDICE

Portada	1
Presentación	2
Oficio de impresión de proyecto	3
Agradecimientos	4
índice	5
Abreviaturas	8
Introducción	10
Antecedentes	11
Justificación	12
Objetivos	13
Planteamiento del problema	14
Hipótesis	15
Metodología	16
Tipo de estudio.....	16
Población de estudio.....	16
Criterios de inclusión.....	16
Criterios de exclusión.....	16
Criterios de eliminación.....	16
Tamaño de la muestra.....	16
Fuente de información.....	16
Análisis estadístico de la información.....	17
Marco teórico	18
Generalidades.....	18
Incidencia.....	18
Etiología.....	18
Factores de riesgo.....	19
Preconcepcionales.....	19
Anteparto.....	19
Intraparto.....	19
Postnatales.....	19
Fisiopatología.....	19
Mecanismos circulatorios.....	20
Mecanismos no circulatorios.....	20
Falla de energía primaria.....	20
Fase latente.....	21
Falla de energía secundaria.....	21
Lesión cerebral terciaria.....	23
Muerte neuronal.....	23
Criterios diagnósticos.....	23
Presentación clínica.....	24
Afectación multisistémica de órganos.....	25

Afectación pulmonar.....	25
Afectación cardiaca.....	25
Afectación renal.....	26
Afectación gastrointestinal.....	26
Afectación hepática.....	26
Afectación metabólica.....	26
Afectación hematológica.....	26
Estudios complementarios.....	26
Análisis de gases.....	27
Evaluación de laboratorio.....	27
Marcadores de daño hepático.....	27
Marcadores de daño metabólico.....	27
Marcadores de daño hematológico.....	27
Marcadores de daño renal.....	27
Marcadores de daño cardiaco.....	28
Marcadores de daño cerebral.....	28
Anormalidades placentarias.....	29
Ecografía craneal.....	29
Ecografía doppler.....	30
Tomografía de cráneo	30
Resonancia magnética.....	30
Espectroscopia de infrarrojo cercano.....	30
Electroencefalograma.....	31
Monitoreo de la función cerebral.....	31
Tratamiento.....	31
Medidas generales.....	32
Hipotermia.....	33
Eritropoyetina.....	34
Células madre.....	35
Xenón.....	35
Argón.....	36
Melatonina.....	36
Cannabinoides.....	36
Alopurinol	37
Vasopresina	37
Poscondicionamiento isquémico remoto.....	37
Monosialogangliósidos.....	38
Sulfato de magnesio.....	38
Topiramato.....	38
N Acetil L Cisteína.....	38
Polifenoles.....	39
Litio.....	39
Azitromicina.....	40
Deferoximina.....	40

Transfusión placentaria.....	40
Ácido docosahexaenoico.....	40
Pronóstico.....	40
Resultados.....	41
Análisis	54
Conclusiones.....	56
Recomendaciones.....	57
Bibliografía.....	58
Anexos.....	72
Formato de recolección de datos.....	72
Cronograma de actividades.....	73
Consideraciones éticas.....	74

ABREVIATURAS

RN	Recién nacido
EN	Encefalopatía neonatal
EHI	Encefalopatía hipérico-isquémica
PC	Parálisis cerebral
Acetil CoA	Acetil coenzima A
NADH	Nicotinamida adenina di nucleótido
ATP	Trifosfato de adenosina
Na/K	Sodio/Potasio
NMDA	Ácido N-metil-D-aspartico
Ca ²⁺	Calcio
NO	Óxido nítrico
O ₂ ⁻	Superóxido
ONOO ⁻	Peroxinitrito
HI	Hipérico isquémica
ADN	Ácido desoxirribonucleico
Fe ²⁺	Hierro libre
ADNasa	Acido desoxirribonucleicoasa
mmol/L	Milimoles por litro
EEG	Electroencefalograma
SIADH	Secreción inadecuada de hormona antidiurética
NRBC	Glóbulos rojos nucleados
cTnI	Troponina I cardíaca
cTnT	Troponina T cardíaca
CK MB	Creatina quinasa del miocardio
GFAP	Proteína del ácido fibrilar glial
UCH-L1	Ubiquitina carboxilo terminal hidrolasa L1
RM	Resonancia magnética
NSE	Enolasa específica de neuronas
IL 6	Interleucina 6
CK-BB	Creatina quinasa cerebral
EC	Ecografía craneal
ED	Ecografía Doppler
TC	Tomografía computarizada
MRSI	Imágenes espectroscópicas por RM
DTI	Imágenes con tensor de difusión
NIRS	Espectroscopia de infrarrojo cercano
CFM	Monitoreo de la función cerebral
aEEG	Electroencefalograma de amplitud integrada
°C	Grados Celsius

mg/dL	Miligramos por decilitro
mmHg	Milímetros de mercurio
MAP	Presión arterial media
%	Porcentaje
Epo	Eritropoyetina
EpoR	Receptores de eritropoyetina
U/kg	Unidad de masa atómica unificada por kilo
BM-MSC	Células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea
UCB-MSC	Células madre mesenquimáticas derivadas del cordón umbilical
FA	Anisotropía fraccionada
CBD 1	Subtipo 1 del receptor de cannabinoides
CBD 2	Subtipo 2 del receptor de cannabinoides
iNOS	Óxido nítrico sintetasa
TH	Hipotermia terapéutica
RIPC	Poscondicionamiento isquémico remoto
MgSO4	Sulfato de magnesio
GABA	Ácido gamma aminobutírico
NAC	N Acetil L Cisteína
HIF-1	Factor 1 inducible por hipoxia
DHA	Ácido docosahexaenoico

INTRODUCCIÓN

La atención del recién nacido (RN) obliga al equipo de salud a estar preparado para diagnosticar y tratar inicial y oportunamente cualquier complicación que se pueda presentar con el fin de evitar resultados negativos en el binomio; sin embargo, a pesar de los grandes avances tecnológicos en la medicina la asfixia neonatal sigue siendo un problema importante de mortalidad y morbilidad a largo plazo en las unidades de neonatología.

A pesar de que hoy en día la asfixia perinatal se considera la tercera causa de muerte neonatal con una incidencia que varía de 1 a 8 por cada 1000 vivos e incrementando hasta el 26% en países subdesarrollados, en nuestro hospital no se conoce tiene ningún registro o estudio previo que nos permita conocer la incidencia, mortalidad y los factores de riesgo relacionados, así como la evolución de estos pacientes a lo largo de los años.

Para la elaboración de este proyecto se realizó una revisión de los expedientes electrónicos correspondientes a los pacientes hospitalizados en el área de neonatología del hospital del niño DIF del 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2018; fueron seleccionados aquellos en los cuales se estableció el diagnóstico de asfixia perinatal ya sea en unidad médica de referencia, a su ingreso o durante su estancia en nuestra unidad. Se elaboró una base de datos en Excel con las variables a identificar para finalmente cuantificar y graficar los resultados obtenidos.

Si bien la asfixia perinatal puede presentarse en cualquier momento, la mayoría de los casos ocurren durante el parto, es por eso que, es importante que todo el personal de la salud involucrado en la atención del recién nacido esté capacitado en la identificación de los factores de riesgo que pueden desencadenar un proceso asfíctico así como identificar de forma oportuna a los pacientes con asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico isquémica, iniciando así, manejo adecuado y de forma oportuna lo que permitirá disminuir la mortalidad y morbilidad.

Para lograr disminuir la mortalidad infantil es indispensable crear estrategias para prevenir la asfixia en el periodo perinatal, mediante la identificación y tratamiento oportuno de las condiciones que afectan el bienestar fetal. Estos avances en el tratamiento se basan en el conocimiento obtenido de la observación clínica de bebés con asfixia y en una extensa investigación de laboratorio con modelos experimentales.

ANTECEDENTES

El término de asfixia data desde aproximadamente entre los años 1700-1710, en donde la antigua Grecia lo definía como “la ausencia de pulso”. Existen publicaciones clásicas sobre la experiencia de la asfixia perinatal que datan desde el siglo 19. La evaluación de la asfixia perinatal ha ido mejorando con el transcurso de décadas para optimizar el tratamiento de los recién nacidos con esta patología. No es hasta en el siglo 20; en donde las observaciones de una destacada anesthesióloga la Dra. Virginia Apgar en el año 1953 en el Hospital Presbiteriano, hace su primera publicación en la revista *College of Physicians and Surgeons and the Anesthesia Service*, proponiendo un nuevo método de evaluación del recién nacido.

La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos establecieron desde 1996 que para considerar el diagnóstico de Asfixia Neonatal se deben cumplir las siguientes condiciones: acidosis metabólica con PH menor a 7.00 en sangre de cordón umbilical, puntaje de Apgar menor o igual de 3 a los 5 minutos y alteraciones neurológicas y/o falla orgánica múltiple.

Al momento del nacimiento, en el recién nacido se producen cambios fisiológicos rápidos y complejos, generalmente esta transición ocurre sin problemas y sin necesidad de la intervención de los profesionales de la salud. Sin embargo, entre el 5 y 10% de los recién nacidos requiere algún grado de reanimación que puede variar desde estimulación simple hasta la necesidad de asistencia mecánica a la ventilación.

La incidencia de la asfixia neonatal varía entre los diferentes centros en donde se atiende el nacimiento, también influye en esta variación que los criterios para considerar el diagnóstico de asfixia perinatal son diferentes entre los diferentes centros, sin embargo se ha estimado que a nivel mundial entre el 0.2 y 0.4% de los recién nacidos presenta algún grado de asfixia.

En la mayoría de los países no existen estadísticas certeras sobre la magnitud del problema de asfixia neonatal, aunque esta representa una de las principales causas de muerte en el periodo neonatal, estimaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) señalan que más de un millón de recién nacidos que sobreviven a la asfixia perinatal desarrollan parálisis cerebral, problemas de aprendizaje y del desarrollo.

En México en el 2003 se registraron 2 271 700 nacimientos y 20 806 defunciones neonatales; la principal causa de muerte en el periodo neonatal fue asfixia con 10 277 decesos, lo que representa el 49.4% del total de las defunciones.

En el estado de Hidalgo y en nuestra institución no se cuenta con registros previos que nos permitan conocer el perfil epidemiológico de la asfixia neonatal en nuestra población.

JUSTIFICACIÓN

La asfixia al nacer no es un evento infrecuente, y contribuye a una carga significativamente mayor de mortalidad y morbilidad neonatal a nivel mundial, más aún en los países en desarrollo. La lesión por asfixia puede afectar a prácticamente todos los sistemas de órganos del cuerpo, pero la encefalopatía hipóxico - isquémica es la afección clínica más estudiada por su alta mortalidad y la presencia de secuelas graves, ya que se ha encontrado que a largo plazo tienen parálisis cerebral incapacitante, desarrollo mental inadecuado o puntajes psicomotores bajos, convulsiones, ceguera y deficiencias auditivas graves.

Actualmente no existe ningún estudio en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital del Niño DIF Hidalgo que nos permita conocer la epidemiología de asfixia perinatal de manera fidedigna.

Este perfil epidemiológico nos permitirá conocer la incidencia de asfixia prenatal y encefalopatía hipóxico-isquémica, así como su tasa de mortalidad y realizar un comparativo con los reportes a nivel mundial; identificar los factores de riesgo y/o eventos centinelas presentes antes, durante e inmediatamente posterior al nacimiento e identificar las principales complicaciones multisistémicas asociadas.

En el pasado, las opciones de tratamiento se limitaban a la terapia médica de apoyo. Actualmente se han logrado avances sustanciales en la neuroprotección y la atención neurointensiva para los neonatos, por lo que es importante identificar de forma oportuna a los pacientes con asfixia perinatal y/o encefalopatía hipóxico-isquémica a fin de brindar un tratamiento inmediato y multidisciplinario.

Al integrar los resultados de este estudio se propondrán algunas modificaciones en el manejo inmediato de los recién nacidos con factores de riesgo para asfixia perinatal que ayuden a disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar el perfil epidemiológico de la asfixia perinatal en los pacientes del área de neonatología.

Objetivos Específicos

- Conocer la incidencia anual de asfixia perinatal en el hospital del niño DIF.
- Analizar los criterios con los que se estableció el diagnóstico de asfixia perinatal
- Identificar los factores de riesgo en los pacientes con diagnóstico de asfixia perinatal.
- Conocer la incidencia de encefalopatía hipóxico-isquémica en cada uno de sus estadios.
- Determinar las principales complicaciones multisistémica en los pacientes con asfixia perinatal
- Conocer la evolución de los pacientes con asfixia perinatal en el Hospital del niño DIF.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de los importantes avances en la atención perinatal en las últimas décadas, la asfixia sigue siendo una condición grave que conduce a una mortalidad y morbilidad significativas. En la actualidad la asfixia perinatal representa la tercera causa de muerte neonatal (23%) después del parto prematuro (28%) e infecciones graves (26%)⁵.

La asfixia perinatal es definida como la falta de flujo sanguíneo o de intercambio de gases hacia o desde el feto en el período inmediatamente anterior, durante o después del proceso del parto¹. Su fisiopatología es extremadamente compleja y puede ser el resultado de factores relacionados con la madre, la placenta y/o el feto y el neonato¹⁰.

Establecer los criterios que permitan definir asfixia perinatal ha sido un reto a lo largo de los años, acorde a la última declaración de consenso en 2002 se dividen en 4 criterios esenciales y 5 criterios adicionales. Los criterios esenciales son: (1) acidosis metabólica en la sangre arterial del cordón umbilical fetal obtenida en el momento del parto (pH <7.00 y déficit de la base > 12 mmol/L), (2) inicio temprano de encefalopatía neonatal grave o moderada, (3) parálisis cerebral de tipo cuadripléjico o disquinético espástico, y (4) exclusión de otras etiologías identificables^{5,10}. Los criterios adicionales son: (1) Evento centinela, (2) cambios bruscos en la frecuencia cardíaca fetal, (3) puntuación de Apgar < 5 a los 10 minutos con una necesidad continua de reanimación, (4) falla multisistémica dentro de las 72 h de vida, (5) evidencia de imagen temprana⁵.

Si el intercambio de gases se ve comprometido existe cierto grado de hipoxia la cual, pondrá en marcha diversos mecanismos compensadores para mantener una correcta oxigenación de los órganos vitales, si la hipoxemia es lo suficientemente grave estos mecanismos fracasaran ocasionando daño tisular. Cuando existe cierto grado de disfunción neurológica secundario a asfixia perinatal se conoce como encefalopatía hipóxica isquémica¹, la cual se puede establecer en base a un examen neurológico que nos permite clasificarla en 3 estadios: encefalopatía leve (estadio 1), moderada (estadio 2) y severa (estadio 3) con el fin de establecer el riesgo de resultados adversos y el pronóstico.

En la mayoría de los casos, los bebés con mayor riesgo de evolucionar a una lesión cerebral secundaria a hipoxia-isquemia intraparto se identifican en el período neonatal inmediato, en la sala de parto y extendiéndose a las primeras seis horas postnatales¹⁵. De los bebés afectados del 15 a 20% mueren en el período neonatal y hasta el 25% de los sobrevivientes se quedan con déficits neurológicos permanentes¹, incluida la discapacidad intelectual, parálisis cerebral (PC), epilepsia o pérdida auditiva neurosensorial o pérdida de la visión⁶. Hasta el momento no se cuenta con ningún registro epidemiológico sobre asfixia perinatal en el estado ni en nuestra unidad, considerando que, somos la principal unidad de referencia para pacientes pediátricos en el estado de Hidalgo es importante tener este conocimiento que nos permita conocer el panorama e identificar posibles áreas de intervención para mejora de la salud.

HIPÓTESIS

En el área de neonatología del Hospital del niño DIF Hidalgo existe un sobre diagnóstico de asfixia perinatal debido a la falta de recursos y capacitación de personal en las unidades médicas regionales.

El pronóstico neurológico de los pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica es pobre debido a la pobre identificación de factores de riesgo, así como a las deficiencias en el manejo inmediato posterior al nacimiento.

METODOLOGÍA

▪ Tipo de estudio

- Se realizará un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional de corte transversal con diseño epidemiológico.

▪ Población de estudio

- Recién nacidos de cualquier género hospitalizados con el diagnóstico de asfixia perinatal en el Hospital del Niño DIF Hidalgo del 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2018.

▪ Criterios de Inclusión

- Recién nacidos de cualquier género.
- Pacientes en quienes se estableció el diagnóstico de asfixia perinatal desde la unidad de referencia.
- Pacientes en quienes se estableció el diagnóstico de asfixia perinatal al momento del ingreso.
- Pacientes en quienes se estableció el diagnóstico de asfixia perinatal durante su estancia hospitalaria en base a evolución y estudios complementarios.

▪ Criterios de Exclusión

- Edad mayor a los 28 días.
- Malformación congénita cerebral.

▪ Criterios de Eliminación

- Expediente incompleto.
- Pacientes en quienes se descartó el diagnóstico de asfixia perinatal con evolución clínica y estudios complementarios.

▪ Tamaño de la muestra

- Muestra por Conveniencia

▪ Fuente de información

- Expedientes clínicos electrónicos del Hospital del Niño DIF Hidalgo que cuenten con el diagnóstico de asfixia perinatal en el lapso determinado.

▪ **Análisis estadístico de la información**

- Se realizará una base de datos en el programa Excel.
- Las variables continuas se expresarán en medias y desviación estándar.
- Las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes.
- Se buscarán asociaciones con el análisis de correlación de Pearson o Spearman según la distribución de la variable.
- Se utilizará el programa estadístico SPSS 17.0 para el análisis.
- Se realizarán gráficos con los resultados finales.

MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES

El término asfixia perinatal deriva del griego y significa "parada del pulso" y es definida como la falta de flujo sanguíneo o de intercambio de gases hacia o desde el feto en el período inmediatamente anterior, durante o después del proceso del parto¹. Cuando el intercambio de gases se ve comprometido existe cierto grado de hipoxia, la cual pondrá en marcha diversos mecanismos compensadores para mantener una correcta oxigenación de los órganos vitales, si la hipoxemia es lo suficientemente grave estos mecanismos fracasarán ocasionando daño tisular.

La encefalopatía neonatal (EN) es definida como una disfunción neurológica en el RN, manifestado por síntomas que incluyen dificultad para iniciar y mantener la respiración, depresión del tono y los reflejos, nivel de conciencia subnormal, mala alimentación y convulsiones², su etiología es diversa (trastornos genéticos, malformaciones cerebrales, defectos metabólicos) pero nos referimos a encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) específicamente a las secuelas neurológicas secundarias a asfixia perinatal¹, siendo esta, la causa más común de encefalopatía y convulsiones en recién nacidos a término³.

INCIDENCIA

Su incidencia va a depender de las diferentes regiones del mundo, ya que en los países desarrollados varía de 1 a 8 por 1000 nacidos vivos, pero en los países subdesarrollados incrementa hasta 26 por 1000 nacidos vivos⁴.

La asfixia perinatal representa la tercera causa más frecuente de muerte neonatal (23%) después del parto prematuro (28%) e infecciones graves (26%)⁵. De los bebés afectados del 15 a 20% mueren en el período neonatal y hasta el 25% de los sobrevivientes se quedan con déficits neurológicos permanentes¹, incluida la discapacidad intelectual, parálisis cerebral (PC), epilepsia o pérdida auditiva neurosensorial o pérdida de la visión⁶.

ETIOLOGÍA

Si bien la asfixia perinatal puede presentarse en cualquier momento, la mayoría de los casos ocurren durante el parto, el 20% ocurre antes del parto y otros casos ocurren en el período postnatal temprano¹.

Diferentes factores pueden desencadenar el proceso asfíctico, ya sea patologías que alteren la oxigenación materna, que disminuyan el flujo sanguíneo desde la madre a la placenta o desde ésta última 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, estos factores se pueden agrupar en cuatro grupos: factores preconceptionales, anteparto, intraparto y factores de riesgo del período postnatal inmediato.

FACTORES DE RIESGO

- Preconcepcionales: son la edad materna ≥ 35 años, nivel socioeconómico, los antecedentes familiares de convulsiones o enfermedades neurológicas, el tratamiento de la infertilidad, la muerte neonatal previa⁵.
- Anteparto: incluyen trastornos protrombóticos maternos y estados proinflamatorios, enfermedad tiroidea materna, hipertensión, preeclampsia grave, diabetes, gestación múltiple, anomalías cromosómicas/genéticas, malformaciones congénitas, restricción del crecimiento intrauterino, traumatismo, presentación de nalgas y hemorragia anteparto⁵.
- Intraparto: incluyen la frecuencia cardíaca fetal anormal durante el trabajo de parto, corioamnionitis/ fiebre materna, meconio, anestesia general, cesárea de emergencia, desprendimiento de la placenta, prolapso del cordón umbilical, rotura uterina, parada cardíaca materna⁵.
- Postnatal: incluyen alteraciones pulmonares (anomalías congénitas de la vía aérea), neurológicas (anomalías del sistema nervioso central, lesión de la médula espinal), cardiovasculares o debido a los efectos extrínsecos de los medicamento^{5,7}.

FISIOPATOLOGÍA

La principal fuente energética del cerebro fetal y neonatal es la glucosa, la cual es aportada de forma continua a este órgano por mecanismos de transporte facilitado desde los capilares cerebrales hasta el citoplasma neuronal. Aquí las moléculas de glucosa entran a la vía glucolítica para la generación de piruvato, acetil-CoA y finalmente Nicotinamida adenina di nucleótido (NADH), fuente de electrones. Los electrones ingresan a la mitocondria pasando a través de la cadena de enzimas del citocromo en la membrana interna mitocondrial, generando así Trifosfato de adenosina (ATP).

El flujo sanguíneo cerebral adecuado suministra oxígeno y glucosa al cerebro fetal ayudándolo a mantener la homeostasis y satisfacer las demandas de energía celular⁴. Cuando este flujo sanguíneo se deteriora ya sea por una reducción en la capacidad de transporte de oxígeno "hipoxia" o una reducción del flujo sanguíneo cerebral debido a la pérdida de volumen o circulación alterada "isquemia" el feto se adapta de diversas maneras para preservar la perfusión cerebral y, por lo tanto, el suministro de oxígeno. La isquemia cerebral es la más frecuente e importante de las dos formas de privación de oxígeno porque también conduce a la privación de glucosa⁸.

La interrupción del flujo sanguíneo a la placenta inicia importantes mecanismos de adaptación en el feto que son de naturaleza tanto circulatoria como no circulatoria. Los cambios circulatorios implican la redistribución del gasto cardíaco y la "centralización" del flujo sanguíneo a órganos vitales. Así mismo las respuestas no circulatorias tienen como objetivo preservar la viabilidad celular⁷.

Mecanismos circulatorios

Dentro de estos mecanismos se incluyen:

1. Una redistribución del gasto cardíaco para preservar el flujo sanguíneo a los órganos más vitales (cerebro, miocardio, glándula suprarrenal) con disminución de flujo a órganos menos vitales (riñón, intestino, músculo), ya que, la hipoxemia es detectada por los quimiorreceptores de la arteria carótida lo que lleva a la liberación de catecolaminas que causarán vasoconstricción periférica y la centralización del flujo sanguíneo, además de constricción de la vasculatura pulmonar con una disminución resultante en el flujo sanguíneo pulmonar.
2. Pérdida de autorregulación vascular cerebral que resulta en una circulación de presión pasiva.
3. Disminución final del gasto cardíaco con hipotensión resultante y, en última instancia, un descenso crítico en la perfusión cerebral y el suministro de oxígeno^{7,9}.

Mecanismos no circulatorios

Para preservar la integridad neuronal e incluyen:

1. Disminución de la tasa de metabolismo cerebral durante el desarrollo temprano que resulta en un agotamiento más lento de los compuestos de alta energía durante la hipoxia- isquemia en el feto.
2. El uso de sustrato de energía alternativa, el cerebro neonatal tiene la capacidad de usar cuerpos de lactato y cetona para la producción de energía.
3. La resistencia relativa del miocardio neonatal a la isquemia de hipoxia y el posible papel protector de la hemoglobina fetal^{7,9}.

Los eventos patológicos de la EHI, resultado de la alteración del flujo sanguíneo cerebral y del suministro de oxígeno al cerebro ocurren en las siguientes fases: falla de energía primaria, fase latente, falla de energía secundaria y fase terciaria.

Fallo de energía primaria

Se produce cuando se interrumpe el flujo sanguíneo, lo que disminuye los niveles de oxígeno y glucosa en el cerebro, esto produce un cambio al metabolismo anaeróbico, un estado ineficiente de energía con un rápido agotamiento de las reservas de ATP, presencia de acidosis tisular y acumulación de ácido láctico^{1,8}. Los bajos niveles de ATP causan la falla de muchos de los mecanismos que mantienen la integridad celular, particularmente la bomba de sodio y potasio (Na^+/K^+) y los mecanismos para mantener un bajo nivel de calcio intracelular¹⁰.

Cuando las bombas de Na/K fallan, un exceso de afluencia de iones de sodio cargados positivamente precipita la despolarización masiva de las neuronas y la hendidura sináptica se inunda con glutamato, un neurotransmisor excitador, que activa el receptor de ácido N-Metil-D-aspartico (NMDA) permitiendo la entrada adicional de sodio y calcio intracelular². La entrada de sodio a la célula va seguido de agua, lo que provoca inflamación celular^{1,7,8}; además el aumento de calcio (Ca^{2+}) intracelular tiene importantes efectos perjudiciales que conducen a edema cerebral, isquemia, daño microvascular y necrosis resultante o apoptosis⁴.

En neuronas seleccionadas, el calcio intracelular activa la óxido nítrico sintetasa, que a su vez genera altos niveles de óxido nítrico (NO) de las especies tóxicas reactivas del oxígeno. En altas concentraciones el NO reacciona con el superóxido (O⁻) para producir peroxinitrito (ONOO⁻), que daña las mitocondrias a través de la peroxidación y la nitrosilación de los lípidos de la membrana, acumulados a consecuencia del recambio de fosfolípidos en la membrana^{2,8}.

Los efectos combinados de la falla de energía celular, acidosis, liberación de glutamato, acumulación de Ca² intracelular, la peroxidación lipídica y la neurotoxicidad interrumpen los componentes esenciales de la célula, lo que ocasiona muerte celular; estas alteraciones se revierte posteriormente, y se promueve el reciclaje de los neurotransmisores, si la resolución hipóxico isquémica (HI) ocurre dentro de un intervalo de tiempo específico⁵. Existen muy pocas estrategias de intervención en esta etapa para limitar el daño de la falla de energía primaria que ocurre dentro de minutos a horas de iniciado el insulto⁹.

Período latente

Al fallo de energía primaria le sigue un período que se caracteriza por un metabolismo cerebral normal¹⁰ permitiendo la reperfusión y recuperación de algunas células¹. Después de la repercusión, el edema citotóxico inducido por la hipoxia y la acumulación de aminoácidos excitadores se resuelven parcialmente en 30 a 60 minutos, con una recuperación aparente del metabolismo oxidativo cerebral², inflamación y la continuación de las cascadas apoptóticas activadas⁴.

El período latente varía según la magnitud de la gravedad de la lesión HI (de 1 a 6 horas), cuanto más severo es el insulto, más corto es el período latente^{4,10}. La presencia de una fase latente entre la falla de energía primaria y secundaria sugiere que son posibles intervenciones terapéuticas específicas para prevenir la lesión cerebral o limitar el daño cerebral^{5,9}.

Fallo de energía secundaria

Se produce durante las próximas 6 a 48 horas¹⁰, debido la repercusión, que da como resultado un flujo de sangre hacia y desde las áreas dañadas, propagando neurotransmisores tóxicos y ampliando el área del cerebro afectada¹.

La falla de energía secundaria se caracteriza por una disminución en la proporción de fosfocreatina/fosfato inorgánico, un pH intracelular inalterado y un estado cardiorrespiratorio estable⁸.

La falla de energía secundaria involucra una serie de eventos referidos como "cascada de excitadores oxidativos" que sugiere la activación de los receptores excitadores de glutamato durante el ataque inicial hipóxico-isquémico¹¹. Luego, el estrés oxidativo asociado con el empeoramiento de la disfunción mitocondrial secundaria a reacciones prolongadas de insultos primarios (afluencia de calcio, neurotoxicidad excitadora, radicales libres de oxígeno o formación de NO^{8,11}, además de mediadores inflamatorios se convierten en un factor

importante que determina si las neuronas y la glía sobreviven o mueren por apoptosis o necrosis^{7,8}. A continuación se describen detalladamente cada uno de estos mecanismos:

- **Excitotoxicidad:** Los transportadores de recaptación de glutamato pueden operar anaeróbicamente en condiciones de hipoxemia, pero se deterioran cuando la isquemia secundaria debida a la caída del gasto cardíaco restringe el suministro de glucosa; esta falla del transportador hace que el glutamato (aminoácido excitador) se acumule dentro de las células y se extienda al espacio extracelular debido a una mayor liberación del aminoácido y una absorción deficiente del mismo; esto causa la sobre estimulación de los receptores de glutamato, principalmente el receptor NMDA, permitiendo un mayor flujo intracelular de sodio y calcio^{5,10,11}.
- **Deterioro mitocondrial y estrés oxidativo:** El fallo mitocondrial es un paso clave que conduce a la muerte celular retardada². La disfunción mitocondrial conduce a :
 1. La liberación adicional de radicales libres de oxígeno ya que los canales abiertos de NMDA permiten la entrada intracelular de calcio activando así a la sintetasa neuronal del NO, lo que lleva a la producción del NO que puede formar un complejo con O⁻ para formar moléculas tóxicas de ONOO⁻, que pueden agregar nitrato a los grupos tirosina en las proteínas y contribuir a la producción de radicales hidroxilo, causando la peroxidación lipídica de las proteínas y el ácido desoxirribonucleico (ADN)^{10,11}. Además durante un estado hipóxico-isquémico, se libera el hierro que formaba parte de las proteínas, lo que hace que el hierro libre (Fe²⁺) esté disponible para reaccionar con los peróxidos y formar radicales libres. La disminución de la capacidad del cerebro neonatal para eliminar los radicales libres y la mayor susceptibilidad a los radicales libres conduce al daño del tejido neuronal¹⁰.
 2. La liberación de citocromo C que se une a las caspasas el apoptosoma para desencadenar la activación de la caspasa 3 por proteólisis, y la caspasa 3 activada a su vez puede desencadenar la fragmentación de ADN apoptótico.
 3. Liberación de proteínas capaces de inducir la fragmentación de ADN apoptótico a través de un mecanismo independiente de caspasa⁵.
- **Reacción inflamatoria:** la cual desempeña un papel importante en la cascada de la excitación oxidativa de la lesión en el período perinatal¹¹. Se caracteriza por la expresión temprana de múltiples genes inflamatorios, seguida de la producción de quimioquinas y citoquinas. Estas células inflamatorias (macrófagos y glía), se acumulan en el sitio de la lesión y pueden contribuir al daño por la producción de aminoácidos excitadores, radicales libres de oxígeno, NO y citoquinas proinflamatorias⁵. Durante la repercusión temprana (4-8 horas), la infiltración de neutrófilos contribuye a la lesión por su acumulación en el lecho vascular, taponando así los microvasos y afectando la circulación sanguínea^{5,10}.

Lesión cerebral terciaria

Los mecanismos de daño persistente son la gliosis, una enfermedad inflamatoria persistente, activación del receptor y alteraciones epigenéticas². Existe evidencia de que los procesos patológicos activos ocurren durante semanas, meses y años después de un ataque hipóxico-isquémico¹² e involucra la remodelación del cerebro lesionado, la astrogliosis y la muerte celular tardía⁴.

Muerte neuronal

Cuando los mecanismos compensatorios se superan y el flujo sanguíneo cerebral ya no puede satisfacer la demanda, comienza una cascada de eventos bioquímicos complejos e interrelacionados que conducen a la muerte celular sin intervención⁷. La muerte neuronal puede ocurrir por diferentes mecanismos, es decir, necrosis o apoptosis⁵.

La necrosis es un proceso pasivo⁸ que involucra alteración de los orgánulos y pérdida de la integridad de la membrana de los fosfolípidos con la lisis celular¹³, al romperse, los contenidos celulares se liberan, lo que resulta en inflamación, con entrada de microglía en el área, que libera más mediadores inflamatorios los cuales pueden dañar la sustancia blanca y provocar la formación de tejido cicatricial¹⁰.

La apoptosis es la forma dominante de muerte celular que puede ocurrir días después de la lesión inicial¹⁰. La apoptosis es un proceso activo altamente controlado que utiliza el ATP para dismantelar activamente las células en componentes consumibles; se distingue de la necrosis por la presencia de encogimiento celular, picnosis nuclear, condensación de cromatina y fragmentación genómica, eventos que ocurren en ausencia de una respuesta inflamatoria¹³. Dos vías paralelas conducen al procesamiento de la cromatina durante la apoptosis: una vía intrínseca que involucra la activación de la caspasa-3 con la activación subsiguiente de la ADNasa que a su vez produce la fragmentación del ADN oligonucleosomal y una vía independiente de la caspasa que da como resultado la fragmentación del ADN y la condensación de la cromatina⁸.

Estos dos tipos de muerte celular ocurren tanto en el fallo de energía primaria como en el secundario, aunque la mayoría de los efectos de la falla de energía primaria conducen a una necrosis celular¹⁰. Varios factores parecen ser importantes para determinar el modo de muerte: el primer factor se relaciona con la intensidad de la lesión inicial; una lesión severa resulta en necrosis y lesiones más leves resultan en apoptosis. El segundo factor se relaciona con el impacto de la edad en los mecanismos de muerte celular siendo mayores en el cerebro inmaduro⁸.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El establecer los criterios que permitan definir asfixia perinatal ha sido un reto a lo largo de los años; hasta el momento se han publicado 3 declaraciones de consenso (1996, 1999, 2002). La tercera declaración de consenso fue desarrollada por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología en la cual se incluyen 4 criterios esenciales y 5 criterios adicionales⁵.

Los criterios esenciales son:

- Acidosis metabólica (pH <7.0 y déficit de base \geq 12 mmol/L) en la sangre arterial del cordón umbilical fetal⁵, aunque idealmente se debe obtener sangre del cordón umbilical y arterial porque la primera refleja el estado fetal más directamente, mientras que la segunda refleja el intercambio de oxígeno uteroplacentario¹⁴.
- Encefalopatía clínica moderada o severa⁵: disminución del nivel de conciencia, hipotonía, movimientos oculomotores o pupilares anormales, disminución de los reflejos primitivos, función autónoma anormal o convulsiones clínicas^{1,15}.
- Parálisis cerebral de cuadriplejia espástica o tipo discinética⁵.
- Exclusión de otras etiologías⁵ (traumatismo, trastornos de la coagulación, enfermedades infecciosas, error innato del metabolismo, un trastorno genético, trastorno neurológico congénito, efecto de la medicación)^{1,7}.

Los 5 criterios adicionales:

- Evento centinela⁵.
- Cambios bruscos en la frecuencia cardíaca fetal⁵.
- Puntuación de Apgar < 5 a los 10 minutos con una necesidad continua de reanimación^{1,15}.
- Falla multisistémica dentro de las 72 h de vida⁵.
- Evidencia de imagen temprana⁵.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El puntaje de Apgar es un indicador clínico que describe la condición física del recién nacido al nacer. Un insulto hipóxico isquémico y otros factores no asfíxiales, como la analgesia materna, la prematuridad y la infección, pueden causar depresión en su puntaje; una depresión prolongada está relacionada con la muerte o con un resultado grave del desarrollo neurológico⁵.

El examen neurológico permite establecer la presencia o la ausencia de encefalopatía aguda, por lo que se ha diseñado una serie de esquemas de graduación que clasifican la profundidad de la asfixia perinatal en distintos estadios que reflejan que, cuanto mayor es el deterioro de la vigilia más grave es la lesión cerebral. En 1976 Sarnat y Sarnat describieron 3 estadios clínicos para EHI: encefalopatía leve (estadio 1), moderada (estadio 2) y severa (estadio 3) con el fin de establecer el riesgo de resultados adversos y el pronóstico.

En el estadio I de Sarnat, el estadio menos grave, hay un tono simpático generalizado y el neonato puede estar hiperalerta con períodos prolongados de vigilia, midriasis y aumento de los reflejos tendinosos profundos. En el estadio II de Sarnat, el neonato puede estar letárgico, con tono disminuido, flexión distal fuerte y tono parasimpático generalizado con miosis, bradicardia y secreciones aumentadas, las crisis convulsivas son comunes. En el estadio III de

Sarnat, el más grave, se caracteriza por un nivel de conciencia profundamente disminuido, tono flácido, reflejos tendinosos disminuidos profundos y electroencefalograma (EEG) muy anormal, en este, las convulsiones clínicas son menos comunes debido a la lesión profunda en el cerebro que impide la propagación de las convulsiones clínicas¹.

AFECTACIÓN MULTISISTÉMICA DE ÓRGANOS

Además de la posible encefalopatía aguda, la agresión HI puede determinar disfunción o daño de variable intensidad en otros órganos o sistemas. En una minoría de casos (<15%), el cerebro es el único órgano que presenta disfunción después de la asfixia; en la mayoría de los casos, la HI sistémica produce disfunción multiorgánica⁵, es por ello por lo que ante la sospecha diagnóstica se deben mantener en observación durante un mínimo de 12 horas y a evaluar todos los órganos potencialmente dañados.

Afectación pulmonar

Es frecuente encontrar polipnea compensadora de la acidosis en las primeras horas. Los pulmones de los recién nacidos asfixiados pueden lesionarse por hipoxia¹⁶ ocasionando un distrés respiratorio de leve a moderado compatible con hipertensión pulmonar transitoria. Entre las complicaciones más graves destacan la hemorragia pulmonar, la hipertensión pulmonar persistente, el síndrome de aspiración meconial. Tanto la hipoxia, la acidosis y la hipercapnia determinan un aumento de la resistencia vascular pulmonar e hipertensión pulmonar persistente que ocasiona sintomatología de dificultad respiratoria y requerimientos de oxigenoterapia o ventilación asistida⁵.

Afectación cardíaca

La HI causa un daño directo al miocardio que, junto con las consecuencias negativas de los mecanismos de compensación para mantener la perfusión cerebral, conduce a un cuadro clínico y de laboratorio reconocible^{17,18}.

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 soplo sistólico en el borde esternal izquierdo (regurgitación tricúspideas) y/o en el ápex (regurgitación mitral) por afectación de los músculos papilares. Excepcionalmente la afectación es tan severa como para producir insuficiencia cardíaca. También se puede presentar isquemia miocárdica transitoria poco después del nacimiento, se expresa como dificultad respiratoria, cianosis y signos de insuficiencia cardíaca⁵.

La isquemia miocárdica compromete la conducción cardíaca y la eficiencia contráctil, a menudo requieren un apoyo inotrópico para mantener una circulación adecuada. Las anomalías funcionales y de conducción pueden detectarse mediante ecocardiografía y electrocardiograma, mientras que el daño al músculo cardíaco se refleja en el aumento de las enzimas cardíacas⁵ (un valor de creatina quinasa elevado con una fracción MB de más del 20% de ésta)⁵.

Afectación renal

La lesión renal representa el mejor marcador sistémico de lesión cerebral⁵. Es frecuente encontrar una disfunción renal transitoria; oliguria, proteinuria, hematuria. La creatinina sérica y las concentraciones de urea en sangre aumentan progresivamente, alcanzando el pico en los días posteriores a la lesión⁵. Los niños más gravemente afectados presentan insuficiencia renal aguda y en ocasiones un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) que ocasiona retención de líquidos e hiponatremia⁵.

Afectación gastrointestinal

La intolerancia gastrointestinal, con vómitos y/o restos gástricos sanguinolentos es frecuente y debe valorarse iniciar la administración de ranitidina. La disminución en el flujo esplácnico predispone a un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante; y de pendiente la severidad de la injuria inicial se maneja ayuno en los primeros 2 a 5 días de vida⁵.

Afectación hepática

La disfunción hepática puede manifestarse por un aumento de las enzimas hepatocelulares, aunque se puede desarrollar un daño más extenso⁵. Además, puede presentarse una disfunción en la producción de los factores de coagulación que se manifestará con sangrado⁵.

Afectación metabólica

Las alteraciones metabólicas pueden afectar la función de distintos órganos y agravar el daño del sistema nervioso central. Las concentraciones de calcio y magnesio pueden estar disminuidas, además se pueden observar fluctuaciones en la concentración de glucosa en la sangre, siendo la hipoglucemia la más frecuente⁵.

Afectación hematológica

Los efectos sobre la médula ósea incluyen una mayor liberación de glóbulos rojos nucleados (NRBC) y trombocitopenia. El recuento de NRBC alcanza un pico a las 6-8 horas después de una lesión cerebral y vuelve a la normalidad entre las 36 y las 72 horas. Por otro lado, el recuento de plaquetas cae a veces por 12 horas y alcanza el nadir a los 2-3 días, esta, puede ser lo suficientemente grave como para determinar o agravar el sangrado⁵.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

El diagnóstico de EHI se realiza mediante una combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio. Es esencial el conocimiento de la historia clínica materna, de la evaluación de complicaciones intrauterinas que aportan el 90% de las causas de la asfixia, especialmente lo que tiene que ver con la insuficiencia útero-placentaria, alteraciones durante el trabajo del parto y el parto que modifiquen el intercambio gaseoso y el flujo sanguíneo fetal.

Las evaluaciones complementarias son de gran utilidad, pues ayudan a definir el origen de la asfixia, precisar la localización y extensión del daño cerebral; a estimar el riesgo de secuelas neurológicas y, en ocasiones, a conocer la cronología de la lesión.

Análisis de gases

Una gasometría es útil para diagnosticar acidosis respiratoria versus metabólica y grado de hipoxemia¹. El pH y el déficit de la base en el cordón umbilical o en sangre arterial son útiles para determinar qué recién nacidos tienen asfixia que requieren una evaluación adicional para el desarrollo de EHI. El mejor indicador para la asfixia intraparto es la acidosis metabólica grave (pH <7,0 y déficit de base \geq 12 mmol/L) en la sangre arterial del cordón umbilical en el momento del parto⁵.

Evaluación de laboratorio

La asfixia neonatal a menudo es seguida por una falla multiorgánica que involucra principalmente el riñón, el cerebro y el corazón. El fracaso multiorgánico se asocia con un mal pronóstico y una alta mortalidad⁵.

- Marcadores de daño hepático: El daño hepático se puede determinar por los niveles de transaminasas séricas y los factores de coagulación¹.
- Marcadores de daño metabólico: que incluyan los niveles séricos de glucosa, calcio y magnesio¹.
- Marcadores de daño hematológico: a biometría hemática nos permite valorar los niveles de NRBC y trombocitopenia¹.
- Marcadores de daño renal: Las evaluaciones de urea en sangre y los niveles de creatinina sérica reflejan el daño glomerular y la consiguiente reducción de la tasa de filtración glomerular, que ocurre al menos 24 horas después de la lesión hipóxica y cuando se compromete aproximadamente el 50% de las nefronas, además, el nivel de creatinina sérica al nacer refleja el nivel materno. Por lo que actualmente, estos indicadores no se consideran útiles para la identificación temprana del daño renal⁵.

En la actualidad se ha encontrado que la microglobulina β_2 urinaria es mejor indicador de lesión renal temprana, ya que, el insulto asfíxial causa un daño anterior y más sutil de las células tubulares, lo que determina su necrosis⁵. Un nivel urinario elevado de β_2 microglobulina se relacionó con recién nacidos a término con EHI, independientemente de la estadificación clínica; por el contrario, la creatinina sérica y la urea en sangre aumentaron solo en los recién nacidos con EHI grave (estadio III de Sarnat)¹⁹. Además, un estudio reciente destacó que el aumento de la microglobulina β_2 urinaria está directamente relacionado tanto con la clasificación de la asfixia (puntaje de Apgar) como con la estadificación de Sarnat y Sarnat para EHI²⁰.

La cistatina C es otro marcador de daño renal. Esta proteína, producida por todas las células nucleadas, es filtrada por los glomérulos y degradada por las células tubulares proximales. No cruza la barrera placentaria y no está influenciada por ninguna condición del recién nacido⁵. La cistatina C han demostrado ser un buen indicador de filtrado

glomerular; capaz de identificar incluso formas leves de disfunción glomerular y disminuye en recién nacidos con asfixia perinatal²¹.

- Marcadores de daño cardíaco: La función miocárdica en recién nacidos asfixiados se evalúa mediante la medición de enzimas cardíacas. La Troponina I cardíaca (cTnI) y la Troponina T cardíaca (cTnT) son proteínas reguladoras que controlan la interacción mediada por calcio entre la actina y la miosina⁵. El nivel sérico de cTnI a las 72 horas después del nacimiento parece ser un predictor significativo de la mortalidad en recién nacidos a término con EHI²². Además, los niveles de creatina quinasa, la creatina quinasa del miocardio (CK-MB) y los valores de cTnI aumentan proporcionalmente con la gravedad de la EHI²³.
- Marcadores de daño cerebral: La disponibilidad de marcadores de daño neurológico puede ser muy importante para dirigir la terapia, evaluar la respuesta al tratamiento y predecir los resultados del desarrollo neurológico⁵.

Un estudio reciente encontró que tanto el recuento de NRBC como el de NRBC por 100 glóbulos blancos (NRBC/100WBC) son más altos en aquellos pacientes que exhibieron una convulsión en las primeras 12 horas después del nacimiento, y en aquellos pacientes que posteriormente desarrollaron EHI en estadio III. Los recién nacidos que murieron o aquellos con secuelas tuvieron un conteo de NRBC significativamente mayor²⁴.

La proteína del ácido fibrilar glial (GFAP) y la Ubiquitina carboxilo terminal hidrolasa L1 (UCH-L1), normalmente expresadas en neuronas y en astrocitos, son marcadores fácilmente medibles de apoptosis neuronal a medida que se liberan en la circulación sanguínea después de un daño en la barrera hematoencefálica causada por la hipoxia. Los niveles de UCH-L1 y GFAP se asociaron con los peores resultados en los recién nacidos con EHI, aumentando en aquellos pacientes que murieron o en aquellos con lesión cerebral grave en la resonancia magnética (RM)²⁵.

La S-100 β es una proteína de unión al calcio liberada por las células gliales del cerebro en respuesta a una lesión²⁶. Es principalmente sintetizada por células astrogiales y aumenta en la sangre después de su muerte y cuando se daña la barrera hematoencefálica. Se documentó que este marcador aumentó en la primera orina de recién nacidos con EHI²⁷, y que es un buen predictor de muerte neonatal cuando su valor es superior a 1 $\mu\text{g}/\text{l}$ ²⁸. El nivel de S-100 β también se ha estudiado en muestras de sangre, documentando que se correlaciona con el desarrollo de formas severas o moderadas de EHI^{29,30}. Un estudio clínico reciente elevó los niveles en la sangre del cordón umbilical de esta proteína en neonatos que padecen EHI estadios II-III, lo que sugiere que este biomarcador puede correlacionarse con la gravedad de la enfermedad y el riesgo de resultados adversos del desarrollo neurológico y/o muerte³¹. Finalmente, se descubrió que la proteína S-100 β en suero aumentaba muy temprano después de la asfixia, aproximadamente 2 horas después del nacimiento²⁹.

La Enolasa específica de neuronas (NSE) es una isoenzima glucolítica⁸, normalmente producida por las neuronas centrales y periféricas, aumenta en el suero inmediatamente después del nacimiento en recién nacidos con formas moderadas o graves de EHI³². Sin embargo, otros estudios que evaluaron los biomarcadores plasmáticos en EHI no han encontrado correlación entre los niveles de NSE y los resultados de lesiones cerebrales^{29,33}.

El factor neurotrófico derivado del cerebro, una neurotrofina que normalmente fomenta el crecimiento y la diferenciación de las células cerebrales, ha demostrado tener niveles más altos en los recién nacidos con EHI en comparación con los recién nacidos normales³⁴.

La interleucina 6 (IL 6), un biomarcador no específico para el daño cerebral estaba relacionada con la severidad de la EHI y los resultados neurológicos 2 años después del nacimiento³⁵.

Finalmente, la creatina quinasa cerebral (CK-BB), normalmente contenida en astrocitos y neuronas. Se observó que su concentración fue un predictor temprano de EHI ya que su aumento ocurrió a partir de las 2 horas posteriores al nacimiento²⁹. Además, los autores documentaron que el nivel de CK-BB era muy superior en los lactantes con formas moderadas o graves de asfixia en comparación con los lactantes que no tenían o tenían formas leves de asfixia.

Anormalidades placentarias

Solo una pequeña fracción de pacientes con EHI (15% -29%) tiene un evento centinela documentado, como un desprendimiento de placenta, ruptura uterina, prolapso del cordón umbilical o distocia de hombros^{36,37}. En neonatos sin evento centinela el análisis placentario puede proporcionar información valiosa sobre la causa y el momento de los eventos adversos en el útero. Por ejemplo, las placentas con maduración disminuida de las vellosidades terminales se asocian con lesiones en la materia blanca/cuencas hidrográficas y en los ganglios basales³⁸. Las vellosidades placentarias inmaduras aumentan la distancia entre la sangre materna y fetal con un efecto neto de oxígeno reducido. Difusión al feto o hipoxia fetal. Las placentas con peso reducido pueden representar un ambiente intrauterino adverso debido a la disminución de la perfusión uteroplacentaria³⁸.

Ecografía craneal (EC)

La ecografía craneal se ha utilizado ampliamente, ya que es una técnica de imagen no invasiva, segura y rápida para visualizar el parénquima cerebral neonatal y el sistema ventricular en serie sin molestar ni mover al paciente⁵. Los exámenes de EC secuenciales después de un reciente ataque hipóxico isquémico son útiles para evaluar la evolución de la lesión y, en particular, para definir el patrón de las lesiones y el momento de su aparición⁵. Sin embargo, la ecografía craneal no permite la identificación temprana de la lesión cerebral por asfixia que se manifiesta entre 24 y 72 horas después del nacimiento³⁹.

Ecografía doppler (ED)

Es una técnica de diagnóstico no invasiva que cambia las ondas de sonido en una imagen que se puede mostrar en un monitor⁵. La ecografía doppler completa la ecografía craneal y proporciona información importante sobre dos parámetros, el índice de resistencia y la velocidad de flujo diastólico final, los cuales se han encontrado disminuidos en la arteria cerebral anterior en caso de asfixia neonatal, lo que parece indicar una alteración en el flujo sanguíneo cerebral debido a la vasodilatación resultante de la hipercapnia o la acumulación de metabolitos^{40,41}.

Tomografía computarizada (TC)

Esta técnica de diagnóstico por imágenes se ha utilizado en el pasado en bebés a término con EHI⁵. En un estudio que comparó los patrones de lesión cerebral detectada por RM convencional, RM ponderada por difusión y TC en el tercer día de vida en una cohorte de recién nacidos a término con EHI se encontró que la RM ponderada por difusión es la técnica más sensible para evaluar la lesión cerebral en el día 3 en la población del estudio⁴². El rendimiento diagnóstico de la TC ha demostrado ser inferior a la RM en la identificación de lesiones cerebrales en recién nacidos con EHI, por lo que la evaluación de los recién nacidos con EHI debería basarse en la EC como prueba de detección, seguida de una RM en lugar de una TC⁴³. Finalmente, se debe tener en cuenta la exposición del paciente a la radiación ionizante de la TC, por lo tanto, se debe usar la RM si es posible.

Resonancia magnética

La RM es la modalidad de imagen óptima para la evaluación temprana de la lesión cerebral en recién nacidos a término asfixiados⁵. Tiene la ventaja de no exponer al recién nacido a la radiación ionizante, pero, por otro lado, su tiempo de escaneo es bastante largo, y, por lo tanto, frecuentemente se requiere sedación en los recién nacidos que se realizan una resonancia magnética.

En comparación con EC y TC, la RM puede visualizar lesiones cerebrales hipóxico-isquémicas con mayor resolución, sensibilidad y especificidad. Es capaz de detectar del 75-100% de las lesiones cerebrales resultantes de la asfixia, particularmente aquellos que afectan la materia blanca, los ganglios basales y el tálamo⁴⁴. Las técnicas avanzadas de resonancia magnética, incluidas las imágenes espectroscópicas por RM (MRSI) y las imágenes con tensor de difusión (DTI), pueden identificar con mayor precisión las lesiones cerebrales en una etapa más temprana⁵.

La lesión cerebral detectada por imágenes de resonancia magnética evoluciona con el tiempo, por lo que es importante evaluar a los pacientes en un momento constante. La evaluación temprana es más sensible y la evaluación posterior es más específica⁵.

Espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS)

Es una herramienta no invasiva para evaluar la hemodinámica cerebral y la oxigenación. Se ha documentado que los recién nacidos con EHI pueden presentar hipoperfusión cerebral temprano después del nacimiento, probablemente como consecuencia de la lesión por

reperfusión⁴⁵. Por lo tanto, la medición de la perfusión cerebral puede ser útil para evaluar y tratar esta categoría de recién nacidos.

Electroencefalograma

Un estudio reciente ha evaluado la relación entre los patrones de EEG y los resultados neurológicos en los recién nacidos a término con EHI, que muestran que un EEG normal está correlacionado con un resultado normal, mientras que la presencia de "supresión de estallido" en el EEG es predictiva de muerte o resultado patológico⁴⁶. Se ha encontrado que el EEG secuencial, en recién nacidos con convulsiones, tiene más valor predictivo para estimar el resultado neurológico y la muerte postnatal, en comparación con un solo registro de EEG⁴⁷.

Monitoreo de la función cerebral (CFM)

Es un dispositivo de monitoreo en tiempo real que utiliza un método conocido como EEG de amplitud integrada (aEEG). Este método consiste en grabar un EEG de un solo canal a partir de electrodos biparietales o centrales⁴⁸. El CFM se usa comúnmente para el monitoreo de la actividad neurológica de fondo en los recién nacidos a término y a corto plazo con encefalopatía⁵. Nunca debe reemplazar el EEG regular, y siempre se recomienda un EEG estándar en recién nacidos con EHI.

Se ha demostrado que el CFM es útil para evaluar a los recién nacidos asfixiados en combinación con el examen neurológico, y para seleccionar y controlar a los bebés que requieren tratamientos particulares, como la hipotermia. El CFM puede revelar diferentes patrones: los anormales en las primeras 6 horas de vida identifican a los recién nacidos con un peor resultado (muerte o discapacidad); a la inversa, los patrones de voltaje normales están asociados con el desarrollo normal⁴⁹.

TRATAMIENTO

Es muy importante preparar todos los elementos que garanticen una adecuada reanimación con el equipo adecuado y personal capacitado, con el fin de disminuir complicaciones y secuelas. El manejo inicial se debe dirigir a corregir los daños generados en los diferentes órganos y sistemas corporales: cardiovascular, pulmonar, renal, hepático, y el daño cerebral manifestado como EHI que generalmente acompaña a estos pacientes.

En este momento, la hipotermia representa el tratamiento neuroprotector de elección para los recién nacidos a término con NE después de un ataque perinatal por asfixia, ya que solo esta terapia ha demostrado tener efectos neuroprotectores en estudios clínicos más amplios⁵.

Los agentes farmacológicos neuroprotectores parecen ser beneficiosos cuando se administran solos o en combinación con hipotermia, pero se requieren estudios adicionales para confirmar su eficacia neuroprotectora.

Medidas generales

- Normotermia

Los bebés encefalopáticos deben mantenerse normo térmicos, y debe evitarse la hipertermia iatrogénica. Se ha demostrado que los lactantes con pirexia de 38°C o más tuvieron una tasa más alta de resultados desfavorables⁵⁰⁻⁵².

- Normoglucemia

El consumo de glucosa en el cerebro neonatal puede representar el 70% del consumo total de glucosa y aunque el cerebro del recién nacido puede usar otros sustratos (es decir, lactato o cetonas) como fuente de energía, estos sustratos alternativos tienen un suministro impredecible y pueden no compensar por completo la disminución de la disponibilidad de glucosa⁵³.

La hipoglucemia puede aumentar la lesión cerebral en el contexto de hipoxia isquemia; por lo tanto, la glucosa sérica debe mantenerse dentro del rango normal⁵⁴. En un estudio de cohorte retrospectivo de recién nacidos a término con pH arterial umbilical menor de 7, los niños con hipoglucemia (glucosa en sangre 40 mg/dL) tuvieron un mayor riesgo de resultados neurológicos anormales a corto plazo, incluida la muerte o una encefalopatía de moderada a grave^{55,56}. Las observaciones clínicas demuestran una correlación entre concentraciones séricas de glucosa más bajas y estadios Sarnat neonatales más alto⁵⁷.

- Hipercapnia leve permisiva

La hipocapnia es dañina en pacientes con EHI porque disminuye la perfusión cerebral y la liberación de oxígeno de la hemoglobina. La hipocapnia está asociada con la muerte y los resultados deficientes del desarrollo neurológico^{58,59}. Los estudios que utilizan ratas inmaduras (equivalente humano 32-34 semanas de edad gestacional) sugieren que los animales normocápnicos sufren menos lesiones por HI que los animales hipocápnicos y que la hipercapnia leve es protectora⁶⁰.

- Perfusión adecuada.

La presión arterial debe permanecer en un rango seguro para evitar la hipotensión, que puede producir una lesión isquémica secundaria. Los expertos recomiendan que la presión arterial media (MAP) se mantenga dentro del rango crítico de 40 a 60 mmHg⁴.

La dopamina puede no ser el agente de primera línea ideal para los bebés con evidencia de hipertensión pulmonar y EHI debido a que la dopamina aumenta la resistencia vascular sistémica y pulmonar⁶¹. La dobutamina puede reducir la carga y, por lo tanto, disminuir la relación de resistencia vascular sistémica a pulmonar⁶². La epinefrina en dosis bajas a moderadas aumenta el índice cardíaco, sin efectos en la relación entre la presión arterial sistémica y la pulmonar por lo que en los bebés con EHI e hipertensión pulmonar con disfunción cardíaca puede ser la mejor opción para el aumento de la presión arterial⁶². En pacientes con EHI e hipertensión pulmonar, el lactato de milrinona puede ser ventajoso porque la milrinona aumenta la contractilidad miocárdica y actúa como un vasodilatador sistémico y pulmonar⁶³.

- Aire ambiente versus 100% de oxígeno.

La hiperoxia puede tener un efecto perjudicial en los neonatos con EHI porque aumenta el estrés oxidativo y la producción de radicales libres, especialmente durante la fase de reperfusión⁴. La hiperoxia está asociada con la muerte y los malos resultados a largo plazo en los recién nacidos con EHI⁵⁹. Una revisión de la colaboración Cochrane de todos los ensayos aleatorios de aire ambiente versus 100% de oxígeno para la reanimación encontró que no había pruebas suficientes para recomendar el uso de ninguno de los métodos⁶⁴.

- Entrenamiento de reanimación

Un estudio observacional de cohorte en el Southmead Hospital (Bristol, Reino Unido) entre 1998 y 2003 sugirió que existe una asociación entre el entrenamiento en emergencias obstétricas y una menor incidencia de Puntuación de 5 minutos de Apgar de 6 o menos y EHI⁶⁵.

- Manejo de fluidos

El uso injustificado de la terapia con líquidos puede exacerbar el edema cerebral⁶⁶. Sin embargo, las recomendaciones para la restricción juiciosa de líquidos para minimizar el edema cerebral en bebés con EHI se basan en la extrapolación de niños mayores y adultos⁶⁷. Una revisión reciente de la colaboración Cochrane encontró que no hubo ensayos aleatorios que evaluaran el uso de la restricción de líquidos para la lesión perinatal por HI³.

- Equilibrio electrolítico

Los electrolitos séricos, incluidos el sodio, el calcio y el magnesio, deben controlarse y mantenerse dentro del rango normal³.

- Anticonvulsivos

Frecuentemente se utiliza fenobarbital, pero solo el 27% de las convulsiones están controladas⁴. Recientemente, el Topiramato ha emergido como un potencial medicamento anticonvulsivo neonatal, ya que ha funcionado de forma sinérgica con la hipotermia⁶⁸. El Levetiracetam también es un medicamento anticonvulsivo prometedor que disminuye la excitotoxicidad y no induce apoptosis neuronal, pero los investigadores aún no han evaluado su eficacia en grandes ensayos clínicos⁴.

Hipotermia

La hipotermia terapéutica se considera el tratamiento estándar para los recién nacidos con EHI⁴. La hipotermia terapéutica tiene múltiples efectos neuroprotectores, incluida la reducción del metabolismo cerebral, la prevención de las convulsiones, la estabilización de la barrera hematoencefálica, la inhibición del glutamato y la liberación de NO, la reducción selectiva de la apoptosis y la supresión de la activación de la microglia⁵.

La hipotermia debe emplearse en recién nacidos prematuros tardíos (≥ 36 semanas de gestación), de término y tardíos con EHI moderada a grave⁶⁹. La hipotermia como tratamiento para los recién nacidos prematuros con EHI no se ha estudiado ampliamente, pero un estudio retrospectivo reciente de lactantes de 34 a 35 semanas de edad gestacional mostró un aumento

de la mortalidad y la morbilidad en comparación con los recién nacidos enfriados con EHI nacido a término⁷⁰.

Los datos de la literatura indican que el tratamiento con hipotermia debe iniciarse en las primeras 6 horas después de la aparición de una lesión hipóxico-isquémica y, en general, debe prolongarse durante 72 horas. Sin embargo, se encontró un mejor resultado motor a los 18-20 meses de edad en aquellos recién nacidos asfixiados que se habían enfriado en las primeras 3 horas de vida⁷¹, lo cual sugiere que la hipotermia debe iniciarse lo antes posible después del nacimiento en aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Existen dos tipologías diferentes de terapia de hipotermia activa: enfriamiento selectivo de la cabeza o de cuerpo total. La primera modalidad consiste en el enfriamiento externo de la cabeza, mientras que la segunda utiliza un pequeño colchón lleno de líquido refrigerante que envuelve al cuerpo del recién nacido^{72,73}. Aunque los 2 métodos de enfriamiento son igualmente efectivos, los médicos utilizan predominantemente el enfriamiento de todo el cuerpo debido a su costo reducido y facilidad de uso.

El tratamiento de hipotermia consiste en disminuir la temperatura corporal del bebé a entre 33 °C y 36.5 °C⁷⁴. Los bebés generalmente se enfrían durante 48 a 72 horas y luego se recalientan lentamente hasta prevenir complicaciones (p. ej., hipotensión)⁷⁵.

Se ha demostrado que los bebés que recibieron hipotermia tuvieron una reducción significativa en el riesgo de mortalidad, discapacidad del desarrollo neurológico moderada a grave, parálisis cerebral, déficit visual grave, retraso cognitivo y retraso psicomotor a los 12 y 18 meses de edad^{72,76-78}. Otro ensayo demostró una reducción significativa en la muerte, muerte o discapacidad severa, y muerte o parálisis cerebral entre los 6 y 7 años⁷⁹.

Los efectos secundarios más frecuentemente observados son la bradicardia, la trombocitopenia, la hipotensión, las convulsiones, las lesiones cutáneas y la hemorragia pulmonar⁸⁰. En cuanto a la bradicardia y la trombocitopenia, se ha considerado que no son tan significativas si se comparan con los beneficios de la hipotermia⁶⁹.

Eritropoyetina (Epo)

Es una proteína endógena, sintetizada en el hígado fetal que además de estimular la eritropoyesis influye en la respuesta inmune del cuerpo⁸¹. Los receptores Epo (EpoR) se expresan ampliamente en todo el sistema nervioso central en varios tipos de células, incluidas las células progenitoras, los astrocitos, los oligodendrocitos y la microglía⁸²⁻⁸⁴.

Los modelos neonatales en animales sugieren que dentro de las primeras 24 horas después de un evento hipóxico-isquémico, los receptores de Epo aumentan significativamente, pero la Epo está solo ligeramente elevada⁸⁵. La Epo tiene un efecto antioxidante al disminuir la lesión mediada por el óxido nítrico y efectos antioxidantes directos, así como un efecto antiinflamatorio, disminuye la apoptosis por inducción de factores antiapoptóticos y la lesión celular excitotóxica por disminución de la toxicidad del glutamato⁸⁶⁻⁹⁰.

La administración de EPO (300 U/kg o 500 U/kg) a los neonatos con EHI dentro de las primeras 48 horas de vida postnatal y la administración continuada en días alternos durante 2 semanas redujo la muerte y el riesgo de discapacidad a los 18 meses de edad en los bebés con EHI moderado, pero no en aquellos con EHI grave que recibieron Epo⁹¹. La Epo en dosis más altas (2500 U/kg) dentro de las 4 a 6 horas del nacimiento y administración continuada durante un el total de 5 dosis también mejoró el resultado neurológico a los 6 meses para los bebés con EHI en comparación con los bebés de control con EHI⁹².

Células madre

Las células madre derivan predominantemente de dos fuentes: células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea (BM-MSC) y células madre mesenquimáticas derivadas de la sangre del cordón umbilical (UCB-MSC)^{15,92}. La terapia con células madre del cordón umbilical puede tener efectos protectores principalmente sobre la inflamación, la apoptosis, el estrés oxidativo y puede mejorar la regeneración⁹³, ya que se reducen las neuronas que mueren en los ganglios basales, pero no en la corteza cerebral, inhiben la apoptosis en los ganglios basales, disminuyen el tamaño de la lesión cerebral, reducen la activación microglial que conduce a una inflamación disminuida⁹⁴⁻⁹⁶.

Las células madre de los donantes no duran mucho tiempo en el cerebro, pero tienen efectos paracrinos al secretar factores tróficos e inmunomoduladores que aumenta la proliferación de células progenitoras y la supervivencia de neuronas y células madre neuronales⁹⁷⁻⁹⁹. Específicamente en un modelo prematuro de lesión hipóxica global, las células madre mesenquimales IV redujeron la inflamación cerebral mediante la inducción de la tolerancia de las células T¹⁰⁰.

A diferencia de la hipotermia, la terapia basada en células puede proporcionar una ventana terapéutica más larga, ya que la reparación y la regeneración tienen lugar durante largos períodos de tiempo.

Xenón

Es un gas anestésico que cruza la barrera hematoencefálica. El xenón es un antagonista que reducen la excitotoxicidad al no permitir que el exceso de glutamato se una a los receptores de NMDA, protegiendo a las neuronas de múltiples maneras, incluida la antiapoptosis y la reducción de las lesiones mediadas por calcio^{3,101}.

Cuando a los modelos neonatales de animales se les administró xenón al 50% después de la lesión hipóxico-isquémica, los animales neonatales tuvieron menos lesión cerebral en la corteza/materia blanca, hipocampo, ganglios basales y tálamo en comparación con los animales no tratados con xenón⁷². Sin embargo, en el tratamiento combinado de xenón e hipotermia inmediatamente después de la lesión en modelos animales no hubo diferencias entre los resultados a corto y largo plazo del grupo que recibió insulto hipóxico-isquémico¹⁰³⁻¹⁰⁵.

El ensayo de hipotermia de cuerpo total más xenón (TOBY-Xe) se realizó en el Reino Unido. Se inscribieron noventa y dos niños (36-43 semanas de gestación), 46 de los cuales fueron asignados aleatoriamente a hipotermia terapéutica solamente y de 46 a 30% de Xe más hipotermia. Los resultados primarios fueron basados en MRSI/RM: anisotropía fraccionada (FA) preservada en la extremidad posterior de la cápsula interna determinada dentro de los 15 días del nacimiento y evaluación talámica. El ensayo TOBY-Xe se activó de manera adecuada para detectar cambios en la FA, pero recibió el poder para detectar cambios en las proporciones talámicas. No se detectaron diferencias significativas entre los grupos. Según estos resultados, los autores consideraron que es poco probable que la hipotermia temprana más el 30% de Xe durante las 24 horas comenzadas a las 12 horas de edad mejoren los resultados clínicos en comparación con la hipotermia sola, por lo que la inscripción se interrumpió de forma temprana¹⁰⁶.

Argón

Es un gas noble significativamente menos costoso, que ha demostrado una neuroprotección significativa en modelos animales de EHI. En un extenso modelo con lechón y lesión isquémica, se mostró aumento de neuroprotección hipotérmica con uso de argón, demostrando reducción de la muerte de células cerebrales¹⁰⁷.

Melatonina

La melatonina es una neurohormona derivada del aminoácido triptófano y secretada por la glándula pineal, bien conocida por su papel en la modulación del ritmo circadiano. Además de esto, desempeña un papel importante en el desarrollo glial normal y tiene efectos antiapoptóticos, antiinflamatorios y antioxidantes. La melatonina puede estimular directamente los receptores de melatonina de alta afinidad acoplados a la proteína G de la membrana celular que activan numerosas cascadas de segundo mensajero, que varían en función de las células, los tejidos y las especies. Además, puede inducir actividades intracelulares independientes del receptor al atacar proteínas de unión al calcio, proteínas del citoesqueleto y andamiaje, y los componentes de la señalización mitocondrial. para el tratamiento de neonatos con EHI^{108,109}.

En un modelo de cochinito con lesión neonatal por HI, la melatonina utilizada junto con la hipotermia disminuyó en gran medida la lesión inducida por HI medida por espectroscopia de resonancia magnética¹¹⁰. Además, la melatonina disminuye los niveles de citoquinas inflamatorias y estimula enzimas antioxidantes, como la glutatión peroxidasa y la reductasa, la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la superóxido dismutasa¹¹¹. La melatonina disminuye el área del infarto, mejora la supervivencia neuronal, reduce la gliosis reactiva y mejora la lesión de la sustancia blanca¹¹². También se mejora el desarrollo neurológico a largo plazo en un modelo neonatal de rata de hipoxia-isquemia cuando se usan dosis de 5 y 15 mg/kg.^{113,114}

Cannabinoides

El sistema endocannabinoide ha sido reconocido como un importante mecanismo neuroregulador que podría ayudar en la protección contra lesiones cerebrales. Se ha demostrado que la activación de este sistema disminuye la excitotoxicidad del glutamato y la

activación de las vías de microglía y muerte celular⁹. El uso de un agonista (WIN-55212) del subtipo 1 del receptor de cannabinoides (CBD 1) y del subtipo 2 del receptor de cannabinoides (CB2) en un modelo de roedor de EHI neonatal demostró efectos protectores al prevenir la liberación de glutamato, la acumulación de factor de necrosis tumoral alfa y la inducción de la óxido nítrico sintetasa (iNOS), lo que redujo la muerte celular¹¹⁵. En otro modelo de roedores, WIN promovió la proliferación de células madre neurales en la zona subventricular y la generación a corto plazo y la migración de los neuroblastos al caudado lesionado adyacente¹¹⁶. Además, el uso de agonistas promueve la generación, supervivencia y diferenciación de oligodendrocitos, contribuyendo así a reparar la lesión de la materia blanca¹¹⁶. En los lechones recién nacidos asfixiados, la administración intravenosa de CBD mejoró la oxigenación cerebral e indujo una recuperación parcial del EEG después de la HI¹¹⁷.

Alopurinol

Es un inhibidor de la xantina oxidasa que se está investigando como un agente potencial para el uso en el tratamiento del EHI. Los estudios preclínicos en varios roedores¹¹⁸ y modelos de mamíferos¹¹⁹ de EHI han mostrado efectos neuroprotectores con el uso solo y recientemente, como complemento de hipotermia terapéutica (TH)¹²⁰. Hasta la fecha, solo se han publicado unos pocos ensayos pequeños en neonatos humanos y una revisión Cochrane en 2012 no reveló diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de muerte o una combinación de muerte o discapacidad grave del desarrollo neurológico¹²¹. Sin embargo, un seguimiento de dos ensayos controlados aleatorios realizados con anterioridad a los 4-8 años sugirió un efecto neuroprotector del tratamiento con alopurinol neonatal en el subgrupo de lactantes moderadamente asfixiados¹²². Se está evaluando el uso adicional de alopurinol prenatal en embarazos con riesgo de lesión isquémica hipóxica. Un estudio aleatorizado ciego de 53 embarazos con evidencia de hipoxia fetal demostró niveles más bajos en la sangre del cordón umbilical de S-100B, un marcador a corto plazo de lesión cerebral¹²³; sin embargo, los resultados beneficiosos a largo plazo aún no se han demostrado de manera concluyente.

Vasopresina

El uso de vasopresina como alternativa a la epinefrina en la reanimación neonatal se está evaluando en estudios preclínicos. Este medicamento tiene un potencial neuroprotector, ya que los estudios en ratas y cobayos han demostrado que la vasopresina activa las interneuronas del hipocampo, lo que silencia la actividad neuronal sincrónica¹²⁴. Esto puede reducir la demanda de energía neuronal, por lo que se está considerando como un tratamiento neuroprotector.

Poscondicionamiento isquémico remoto (RIPC)

El concepto de condicionamiento isquémico remoto implica la administración de pequeños ataques isquémicos letales, alejados del área de la lesión, que activan vías de reparación endógenas que potencialmente ayudan a reducir la magnitud de la lesión isquémica original. En la EHI neonatal implica insultos isquémicos condicionados en la extremidad poco después del insulto isquémico hipóxico inicial. El músculo esquelético isquémico libera varios compuestos endógenos que activan no solo las vías neuronales y humorales, sino también la respuesta inflamatoria sistémica¹²⁵. El RIPC retrasado ha mejorado significativamente los

déficits motores sensoriales a largo plazo en un modelo neonatal de rata HI¹²⁶. Debido a la facilidad de aplicación que facilita el uso incluso en entornos de bajos recursos, esta modalidad es muy prometedora tanto como un complemento a la hipotermia terapéutica y también como una terapia primaria en bebés que pueden tener EHI leve y no se enfrían.

Monosialogangliósidos

Los gangliósidos son esfingolípidos que cumplen una función importante en el mantenimiento de la integridad de la membrana celular. En un modelo de rata de lesión isquémica hipóxica neonatal, se observaron contenidos reducidos de gangliósidos, fosfolípidos y colesterol en el hipocampo¹²⁷. Se ha demostrado que la terapia con monosialogangliósidos protege contra la lesión apoptótica¹²⁸ y atenúa la lesión cerebral¹²⁹.

Sulfato de magnesio (MgSO₄)

Es un antagonista del receptor de NMDA que se cree reduce el daño excitotóxico después de un ataque isquémico hipóxico. Actualmente se está utilizando ampliamente en partos prematuros ya que se han observado niveles bajos de magnesio en los lactantes con EHI¹³⁰. Un estudio prospectivo, longitudinal, controlado con placebo del uso de MgSO₄ en lactantes con asfixia grave, sin tratamiento con hipotermia, reveló resultados alentadores a corto plazo en comparación con el tratamiento de apoyo estándar¹³¹. Un metanálisis de cinco ensayos controlados aleatorios pequeños que evaluaron MgSO₄ en EHI concluyó que había una mejoría en los resultados a corto plazo sin un aumento significativo en los efectos secundarios¹³².

Topiramato

El topiramato bloquea los canales de sodio y calcio que dependen del voltaje y también inhibe la ruta del glutamato excitador al tiempo que mejora los efectos inhibidores del ácido gamma-aminobutírico (GABA)⁹. Los datos a corto plazo y de seguridad respaldan su uso en combinación con hipotermia para explorar los posibles efectos neuroprotectores¹³³. Aunque la administración de topiramato en recién nacidos con EHI es segura, no redujo la frecuencia combinada de mortalidad y discapacidad neurológica grave¹³⁴. Los modelos de roedores neonatales que usan topiramato muestran que es eficaz para suprimir las convulsiones inducidas por HI y que actúa para extender la ventana terapéutica de la hipotermia^{135,136}.

N Acetil L Cisteína (NAC)

La NAC es un potente antioxidante que contiene tiol y precursor del glutatión¹³⁷. También es un eliminador de radicales libre de oxígeno. Los efectos neuroprotectores de la NAC incluyen la restauración de la glutatión y la reducción de la muerte celular apoptótica, las citoquinas inflamatorias y la sintasa de óxido nítrico inducible^{138,139}.

Se ha utilizado dosis de 100 mg/kg administrados intraperitonealmente 30 minutos antes de la lesión en el día 7 postnatal y una vez al día hasta el día 44 postnatal, lo que resultó en una mejoría de la función motora y la mielinización del cuerpo calloso¹⁴⁰. Cuando se combina con hipotermia, la NAC a 50 mg/kg reduce el volumen del infarto y mejora la expresión de la mielina y los resultados funcionales después de una lesión cerebral isquémica hipóxica¹⁴¹.

Polifenoles

Los polifenoles son moléculas naturales con estructuras fenólicas variables que están enriquecidas en vegetales, frutas, té, vino y otros alimentos. La mayoría de los polifenoles tienen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas.

- Resveratrol

Es un compuesto polifenólico no flavonoide, natural cuyas fuentes dietéticas incluyen uvas, soja y granadas. El resveratrol proporciona neuroprotección a través de múltiples vías. Los efectos antioxidantes del resveratrol se deben a su estructura de estilbeno con 2 anillos de fenol, lo que le permite eliminar una variedad de radicales libres e inducir la expresión de varias enzimas antioxidantes a través de la activación del factor nuclear (derivado de eritroide 2)¹⁴². El resveratrol también reduce el factor inducible por hipoxia 1-a, Bax y caspasa-3 al tiempo que aumenta los niveles de Bcl2 anti-apoptótico en las células PC12¹⁴³. Sus efectos antiinflamatorios se deben a la regulación del factor nuclear kappaB, ciclooxigenasa 1 y 2, y sintasa de óxido nítrico inducible. El resveratrol también modula la excitotoxicidad al inhibir la activación de los receptores de kainita postsináptica y NMDA¹⁴⁴.

- Curcumina

Es un polifenol presente en los rizomas de *Curcuma longa* (zingiberaceae). El efecto neuroprotector fue el resultado de reducción de la apoptosis neuronal, el estrés oxidativo y las citocinas proinflamatorias¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Los efectos antiinflamatorios de la curcumina se deben a la inhibición de la señalización del factor nuclear kappa B, que conduce a la reducción de las citocinas y enzimas proinflamatorias^{147,148}. La curcumina también inhibe la activación de NMDA, que es un mecanismo importante para lesión cerebral excitotóxica¹⁴⁹.

Litio

El litio es un elemento químico con el número atómico 3 que está presente en plantas, mariscos y vertebrados. Las sales de litio se han utilizado para el tratamiento de trastornos bipolares y otros trastornos psiquiátricos¹⁵. Los mecanismos subyacentes de neuroprotección en modelos isquémicos adultos incluyen la prevención de la excitotoxicidad inducida por el receptor NMDA^{150,151}, inducción de la vía de supervivencia de las células de fosfatidilinositol 3-quinasa/Akt, inhibición de la glucógeno sintasa quinasa-3b y aumento de la expresión de Bcl-2¹⁵². Estas vías conducen a la inhibición de la apoptosis y la estimulación de la neurogénesis¹⁵³.

En los últimos años, el litio ha sido investigado en lesiones cerebrales neonatales. Los estudios preclínicos realizados mostraron una reducción del tamaño del infarto y una mejoría a largo plazo después de una lesión cerebral. El litio redujo la lesión cerebral neonatal mediante la reducción de la apoptosis, la inflamación y la inducción de neurogénesis. Cuando se administró litio 5 días después de la lesión isquémica hipóxica neonatal, redujo la pérdida de tejido en un 38.7%, aumentó la neurogénesis y redujo la hiperactividad motora¹⁵⁴⁻¹⁵⁷.

Azitromicina

Estudios preclínicos en modelos de ictus isquémico han revelado que la azitromicina tiene un efecto neuroprotector¹⁵⁸. Los resúmenes recientes han investigado la posibilidad de usar azitromicina en el EHI neonatal solo y como complemento de la hipotermia¹⁵⁹.

Deferoxamina

Es un agente quelante del hierro que también inhibe las prolihidroxilasas responsables de la degradación del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1). El efecto neuroprotector visto en el cultivo de células en modelos de roedores in vivo puede deberse a la reducción de la formación de radicales libres mediada por hierro y la estabilización de HIF-1¹⁶⁰.

Transfusión placentaria

El hierro desempeña un papel importante en la mielinización cerebral¹⁶¹. Por lo tanto los bebés que se someten a un pinzamiento tardío del cordón umbilical tienen una concentración media de ferritina 45% más alta a los cuatro meses de edad¹⁶² lo que puede impartir un efecto neuroprotector¹⁶³.

Ácido docosahexaenoico

El ácido docosahexaenoico (DHA) es un ácido graso poliinsaturado de cadena larga que se encuentra comúnmente en los huevos, el pescado y los aceites de pescado¹⁶⁴. El DHA puede inhibir la apoptosis, reducir el estrés oxidativo¹⁶⁵ y reducir la inflamación en las áreas del cuerpo estriado y el hipocampo después de una lesión hipóxico-isquémica¹⁶⁶. Los animales neonatales que recibieron DHA 4 horas antes de la lesión hipóxico-isquémica demostraron una reducción significativa en la histopatología relacionada con la pérdida de volumen del hemisferio y el impacto en el hipocampo¹⁶⁴.

PRONÓSTICO

De los bebés afectados del 15 a 20% mueren en el período neonatal¹.

Hasta el 25% de los sobrevivientes se quedan con déficits neurológicos permanentes¹.

Aproximadamente del 50 al 60% de los pacientes severamente afectados sufren convulsiones en las primeras 6 a 12 horas de vida¹⁶⁷.

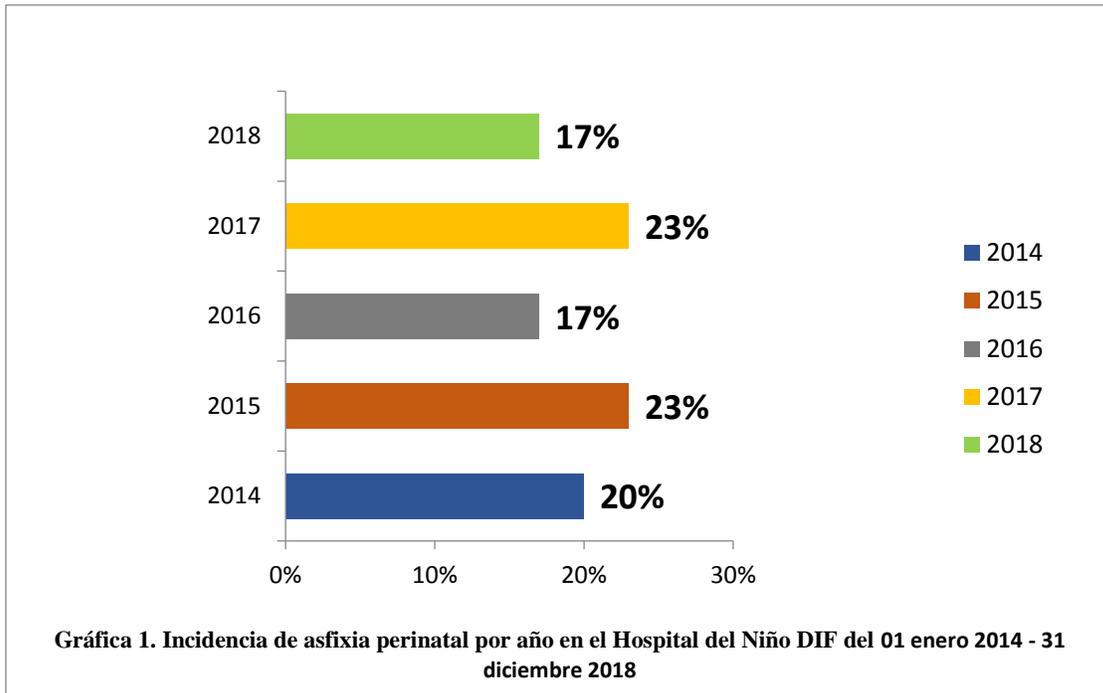
La asfixia perinatal leve no conlleva ningún riesgo de mortalidad ni minusvalía moderada o severa; aunque entre un 6 y 24% presentan leves retrasos en el desarrollo psicomotor¹⁶⁷.

En la asfixia moderada, el riesgo de mortalidad neonatal está cerca al 3% y el de minusvalías moderadas o graves en los supervivientes muestra una amplia variabilidad: entre el 20 y 45%¹⁶⁷.

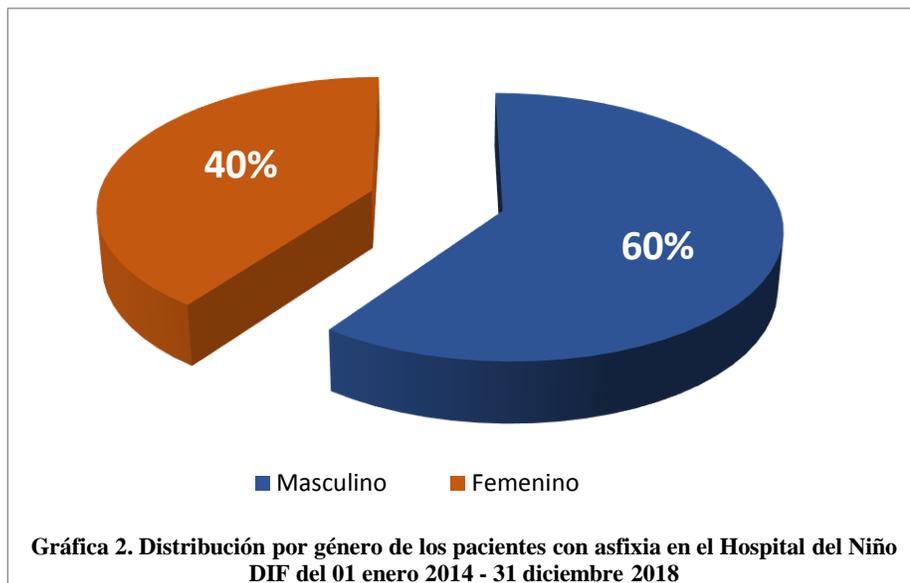
En la asfixia severa, la mortalidad es muy elevada (50-75%) y prácticamente todos los supervivientes desarrollan secuelas neurológicas¹⁶⁷.

RESULTADOS

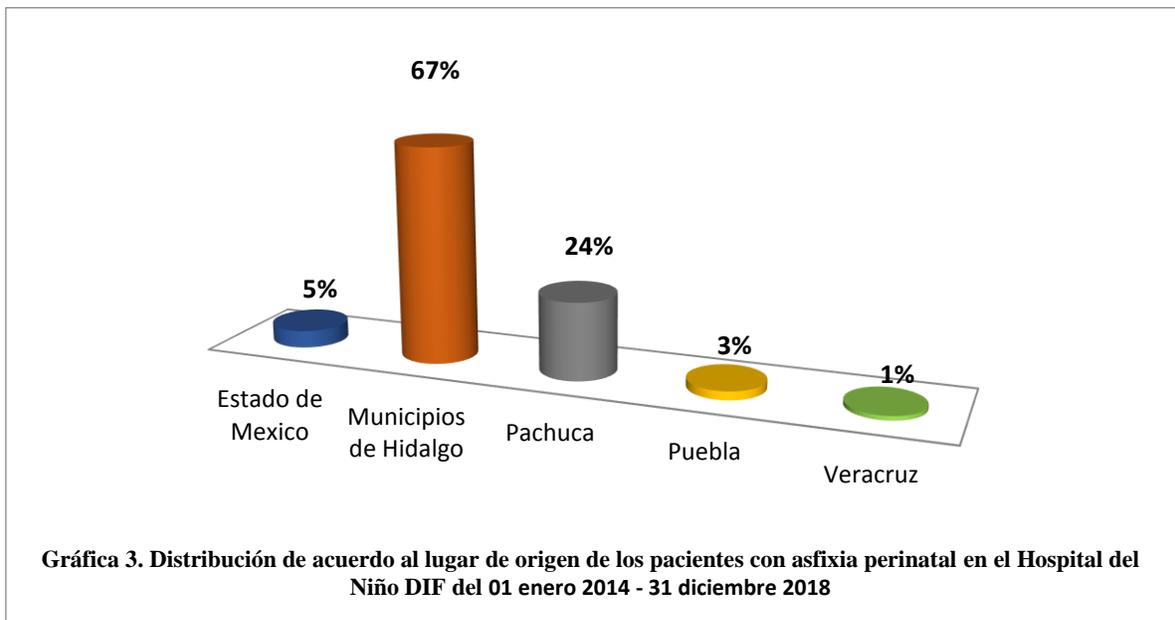
En el estudio se analizaron 796 expedientes electrónicos correspondientes a los pacientes que ingresaron al área de neonatología del hospital del niño DIF del 01 de enero de 2014 al 31 de diciembre 2018 de los cuales en 150 se estableció el diagnóstico de asfixia perinatal, lo que corresponde a una incidencia del 18.8%. Como se puede observar en la gráfica 1, el mayor número de casos de asfixia se registró en el 2015 y 2017 con un 23%.



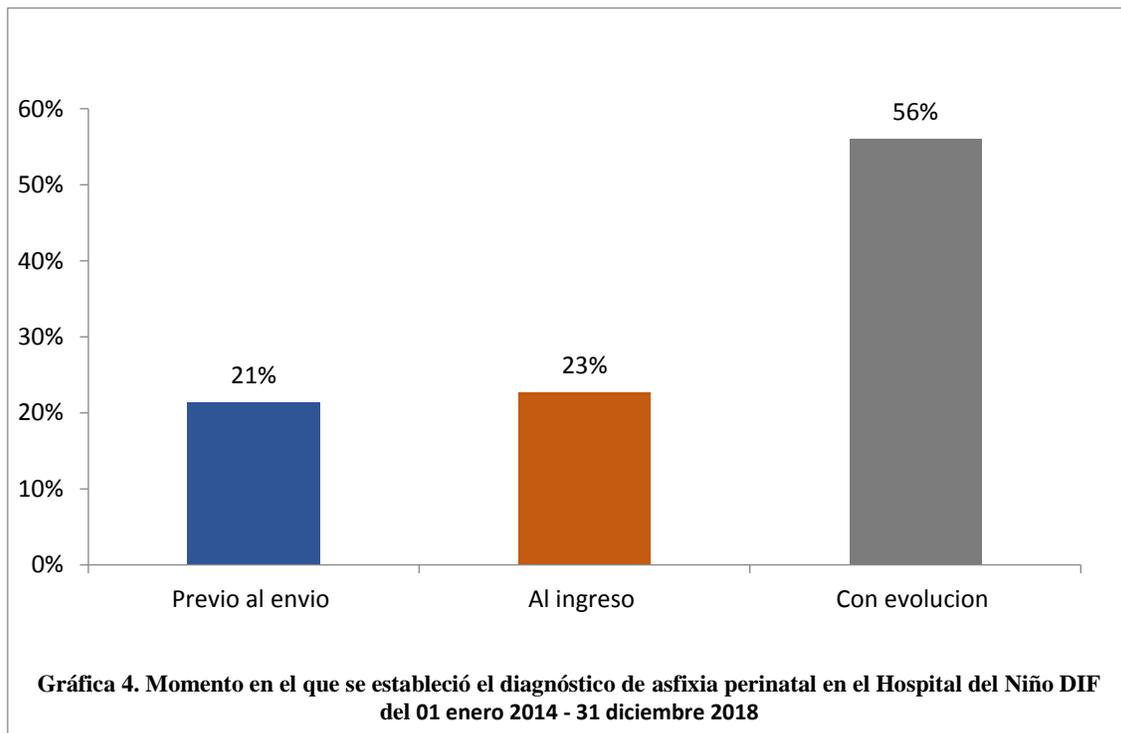
De los 150 pacientes con diagnóstico de asfixia perinatal, el 60% corresponden al género masculino y 40% al género femenino, tal como se representa en la gráfica 2.



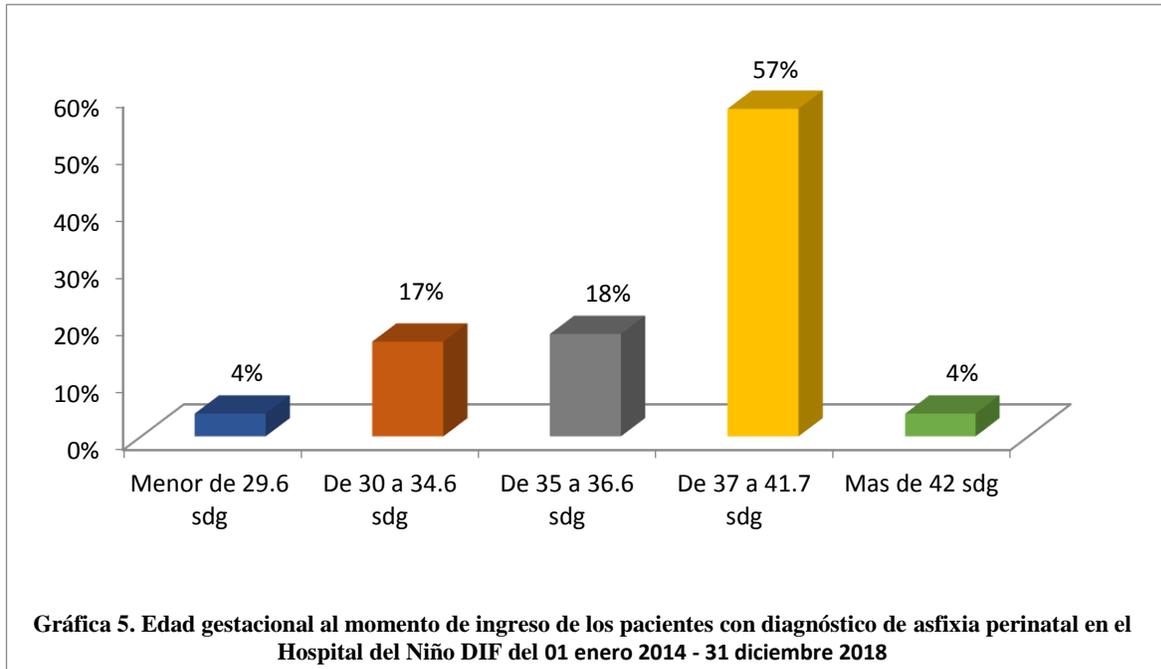
El mayor número de casos fueron derivados de los diversos municipios del estado de Hidalgo (gráfica 3), con un mayor número de casos de: IMSS de Ixmiquilpan, IMSS de Metepec y Hospital General de Actopan.



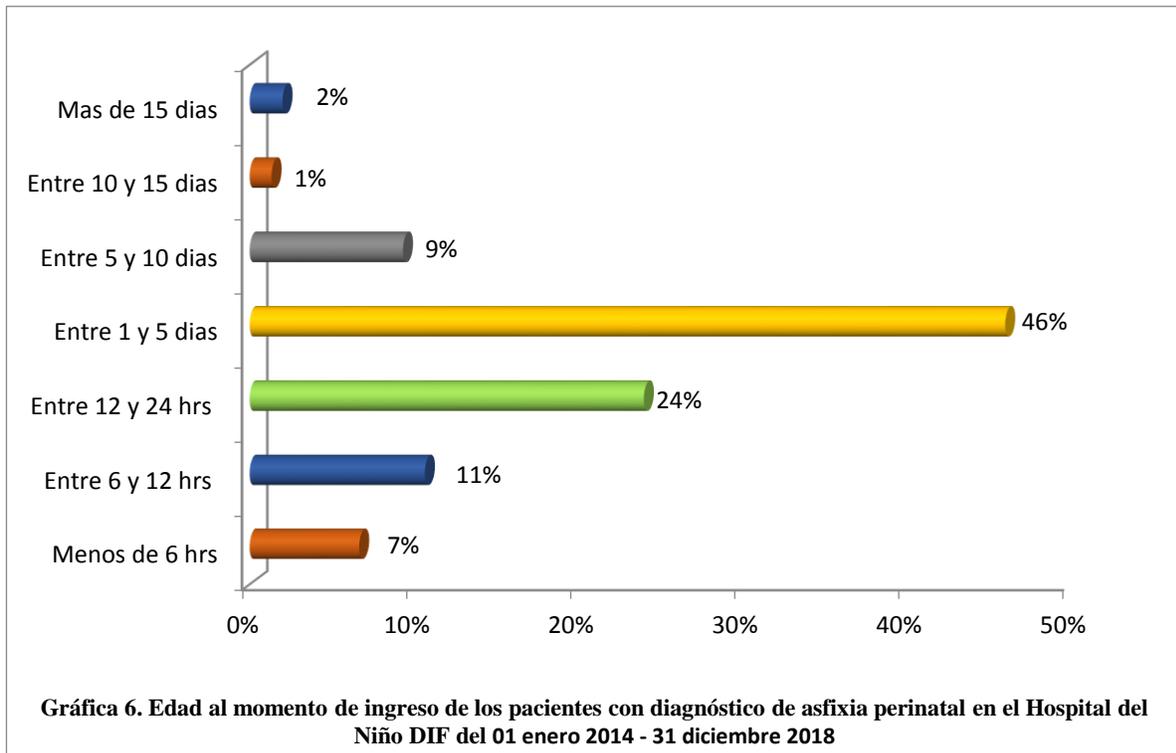
El diagnóstico de asfixia se estableció durante su estancia en nuestra unidad por su evolución clínica en el 56% de los casos, en el 23% al momento de su ingreso y solo el 21% fue referido con dicho diagnóstico tal como lo muestra la gráfica 4.



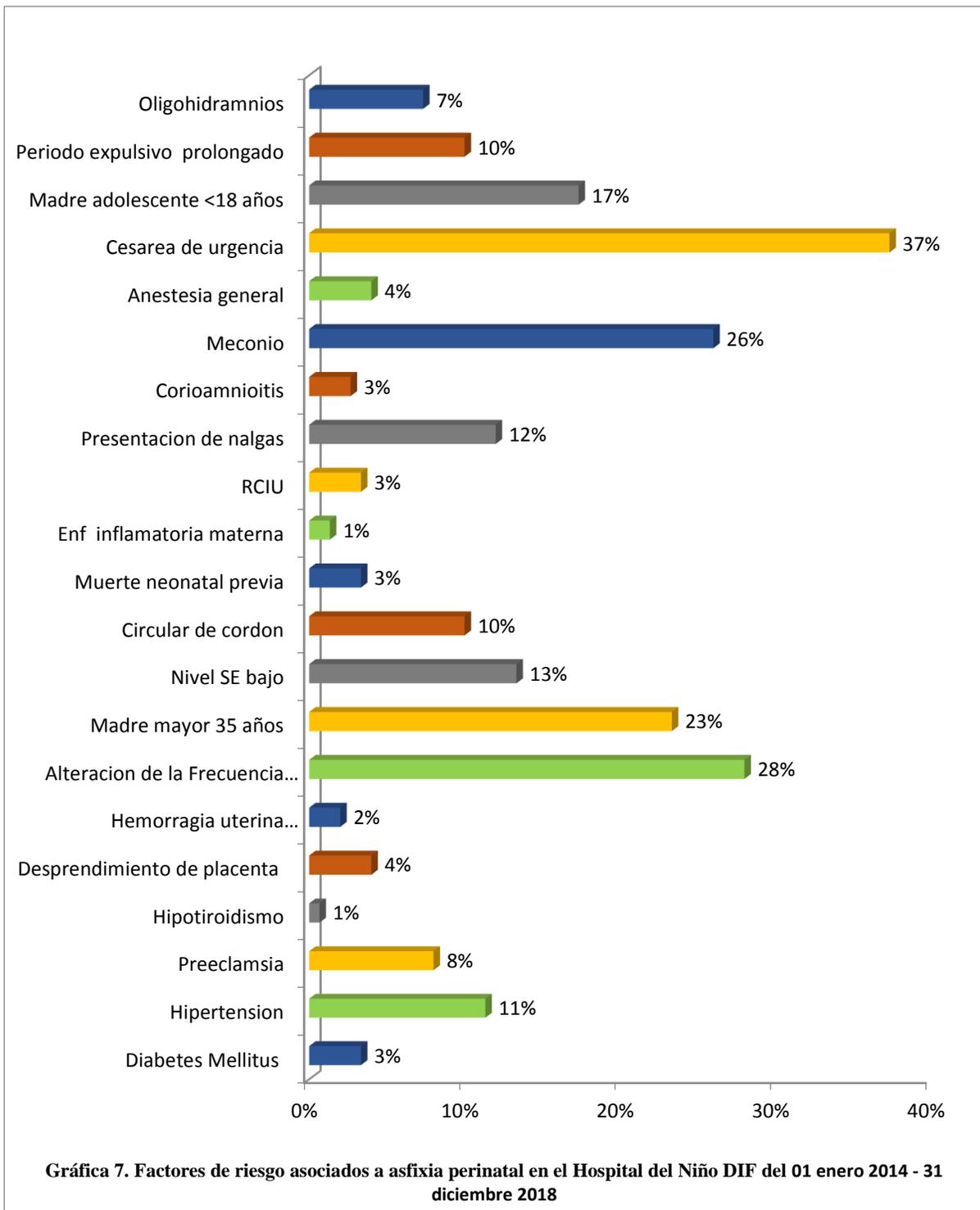
El mayor número de casos de asfixia se presentó en pacientes de término (57%) y solo en el 4% de los casos se presentó en pacientes prematuros extremos menores de 30 sdg. (gráfica 5).



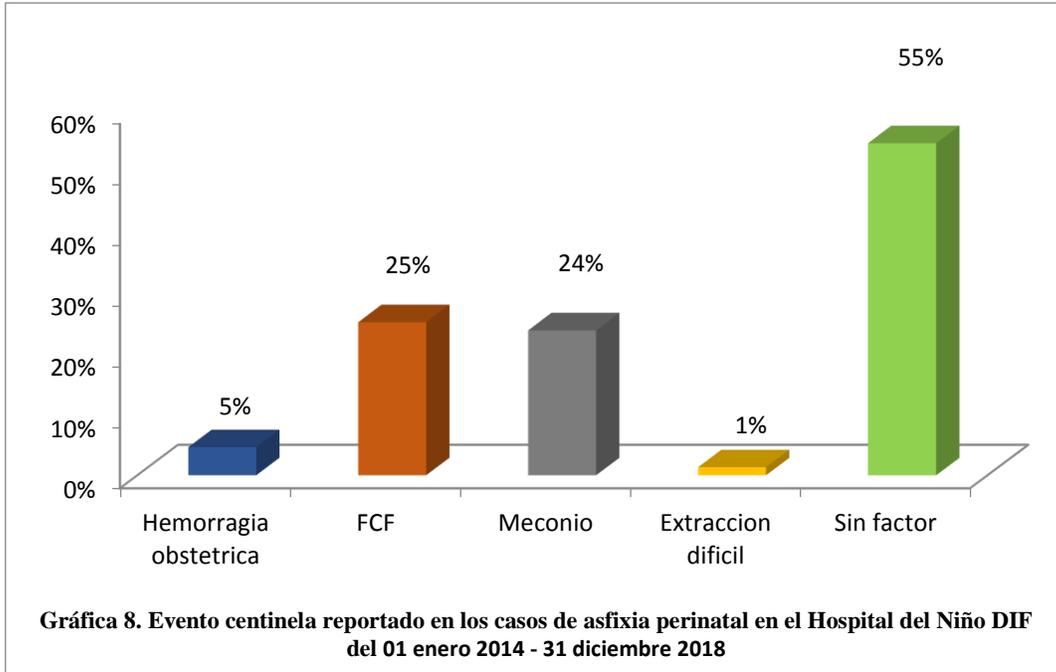
El 46% de los pacientes con asfixia ingresaron entre el 1er y 5to día de vida, el 24% entre las 12 y 24 horas de vida y solo el 7% ingreso en las primeras 6 hrs. de vida.



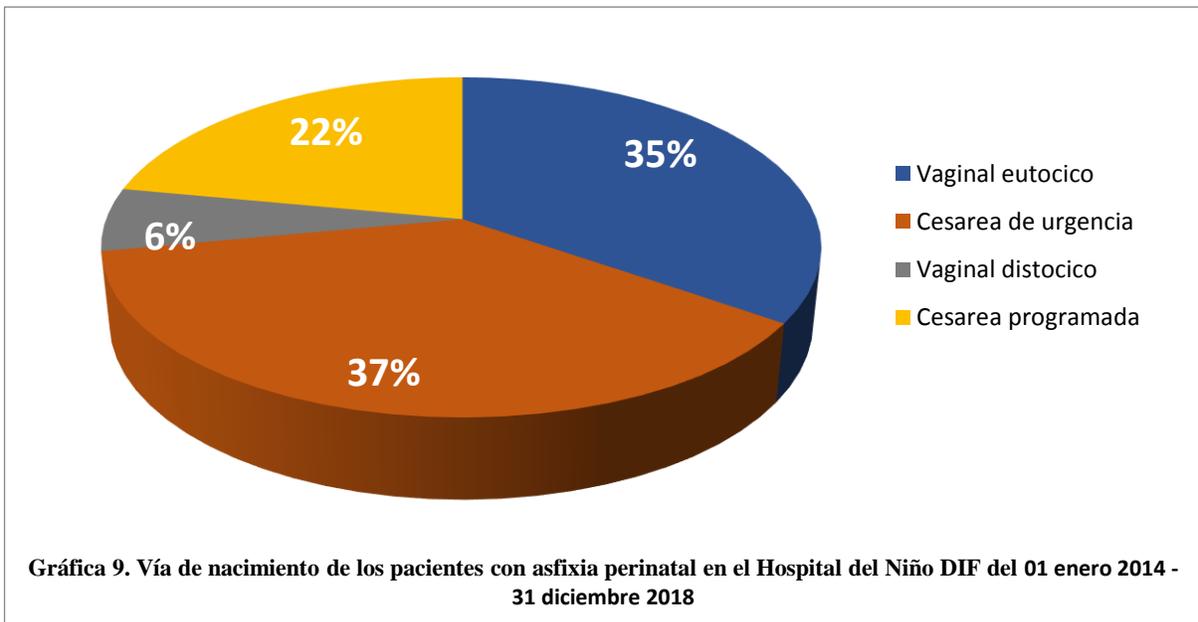
Existen diversos factores de riesgo que se han relacionado con la asfixia perinatal; en la gráfica 7 podemos observar los más frecuentes en nuestra población encontramos: cesárea de urgencia, alteraciones en la frecuencia cardiaca fetal, presencia de meconio, madre mayor de 35 años de edad y madre adolescente menor de 18 años de edad.



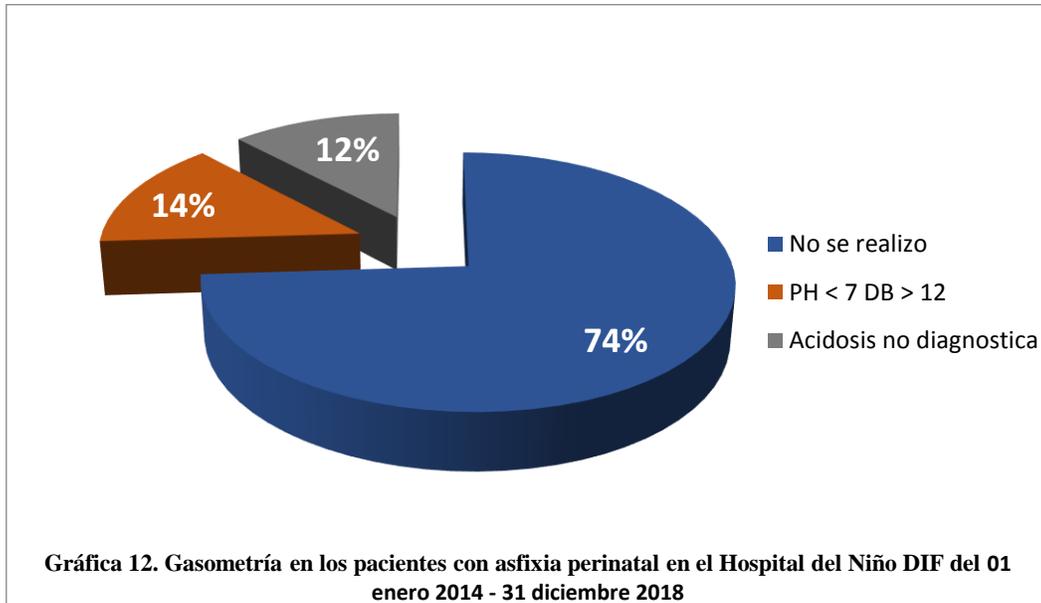
En la literatura se han descrito diversos factores que actúan como eventos centinela para asfixia perinatal. La gráfica 8 muestra los eventos centinela más frecuentes, entre los cuales la hemorragia obstétrica se presentó en el 5% de los casos, el 25% presentó alteraciones en la frecuencia cardiaca fetal, 24% líquido meconial y solo el 1% extracción difícil al nacimiento.



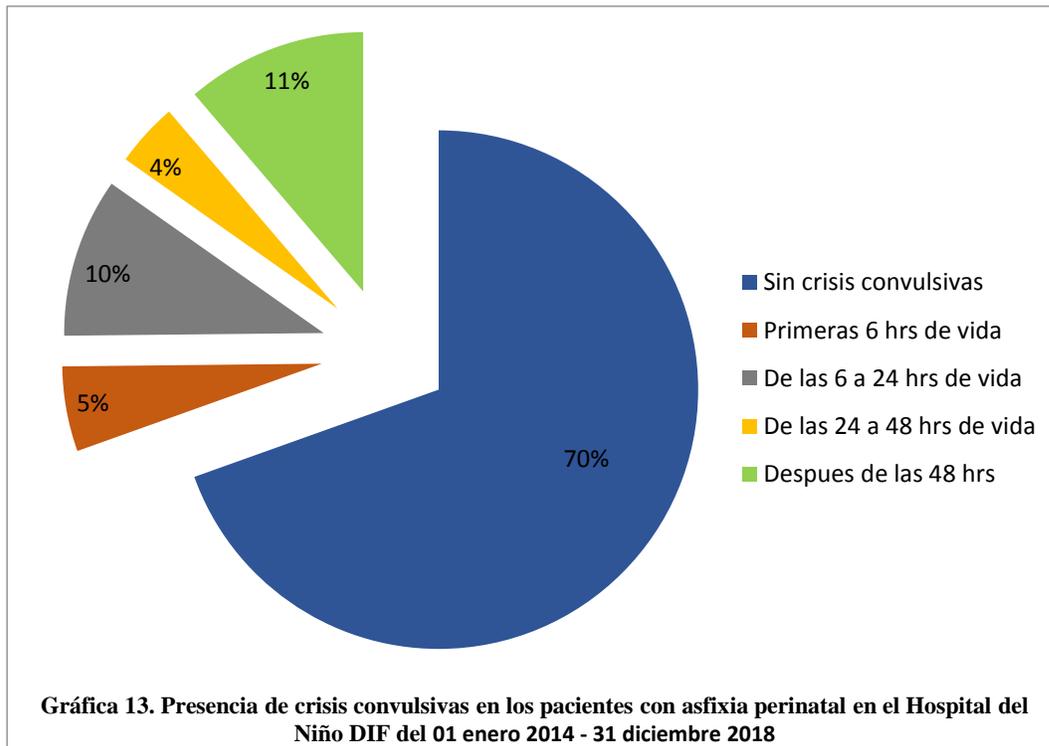
El 37% de los casos nacieron vía abdominal por alguna situación de urgencia, el 22% vía abdominal programada, el 35% de los casos nacieron vía vaginal de manera eutócica y solo el 6% presentó un parto distócico (gráfica 9).



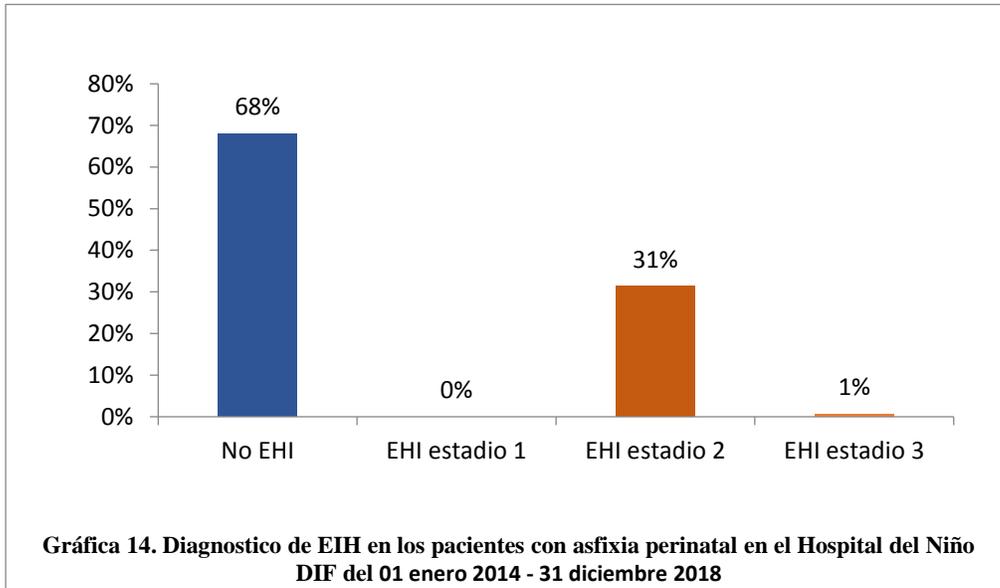
En la gráfica 12 se observa como la gasometría arterial solo se realizó en el 26% de los pacientes, demostrándose acidosis metabólica diagnóstica de asfixia en el 53% de los casos con pH menor de 7 y déficit de base mayor de 12.



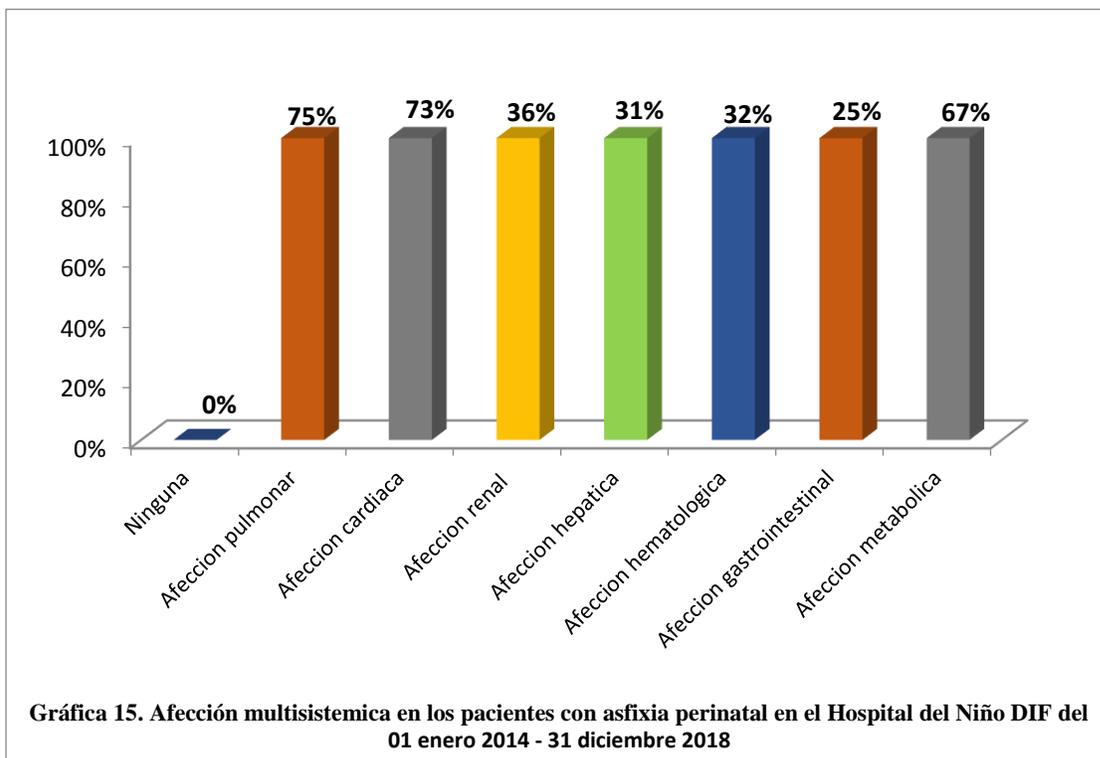
En la gráfica 13 podemos observar como en el 30% de los pacientes se diagnosticaron crisis convulsivas en algún momento de su estancia hospitalaria, pero solo en el 5% se presentaron en las primeras 6 hrs. de vida.



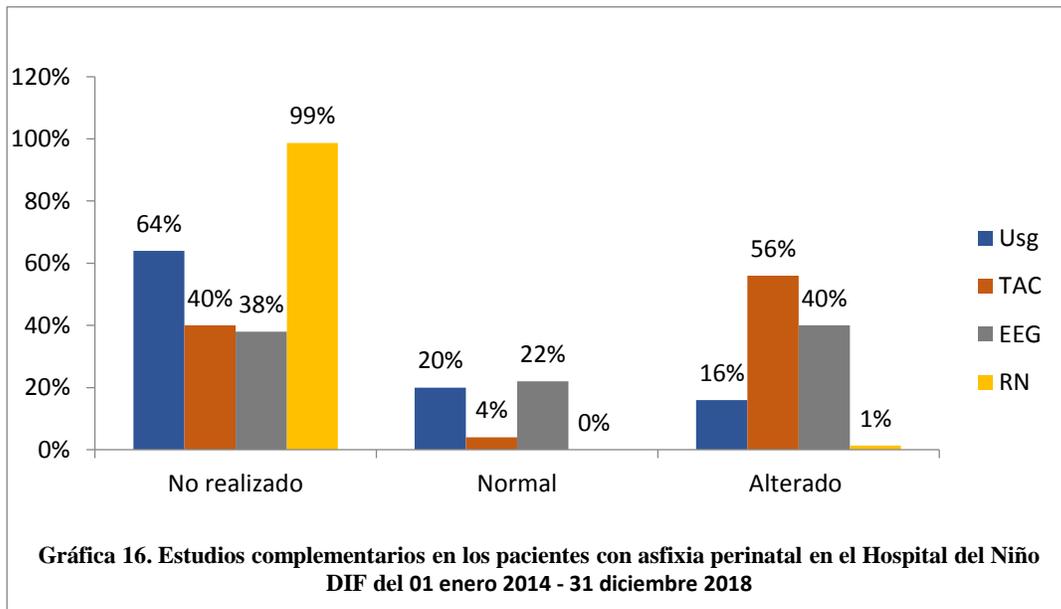
Se diagnosticó encefalopatía hipóxico-isquémica estadio 2 por la presencia de crisis convulsivas en el 31% de los casos y solo en el 1% de los casos encefalopatía hipóxico-isquémica estadio 3 como se muestra en la gráfica 14.



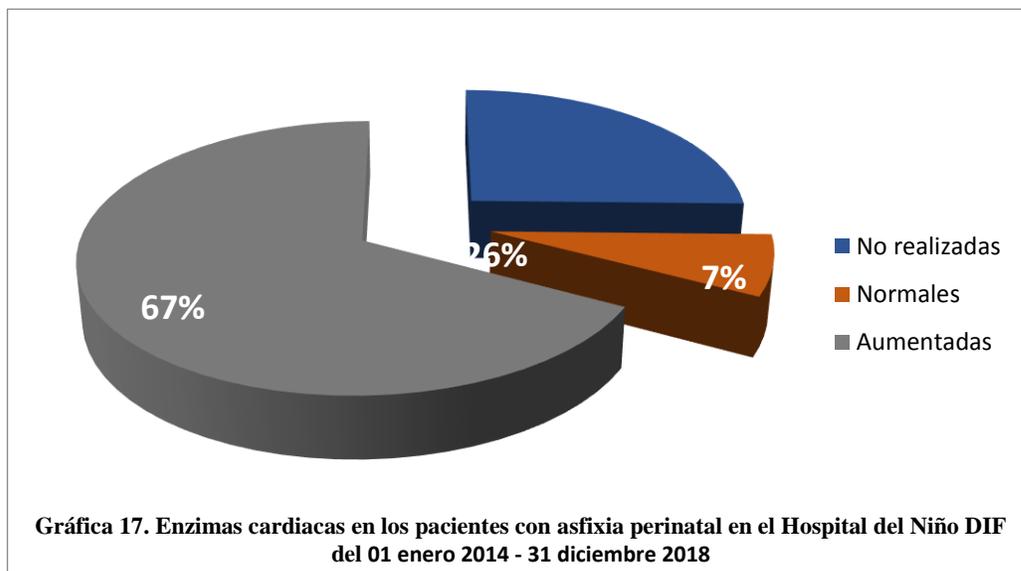
Todos los pacientes con diagnóstico de asfixia presentaron afección multisistémica como se muestra en la gráfica 15, siendo las más frecuentes: pulmonar (73%), cardíaca (73%) metabólica (67%).



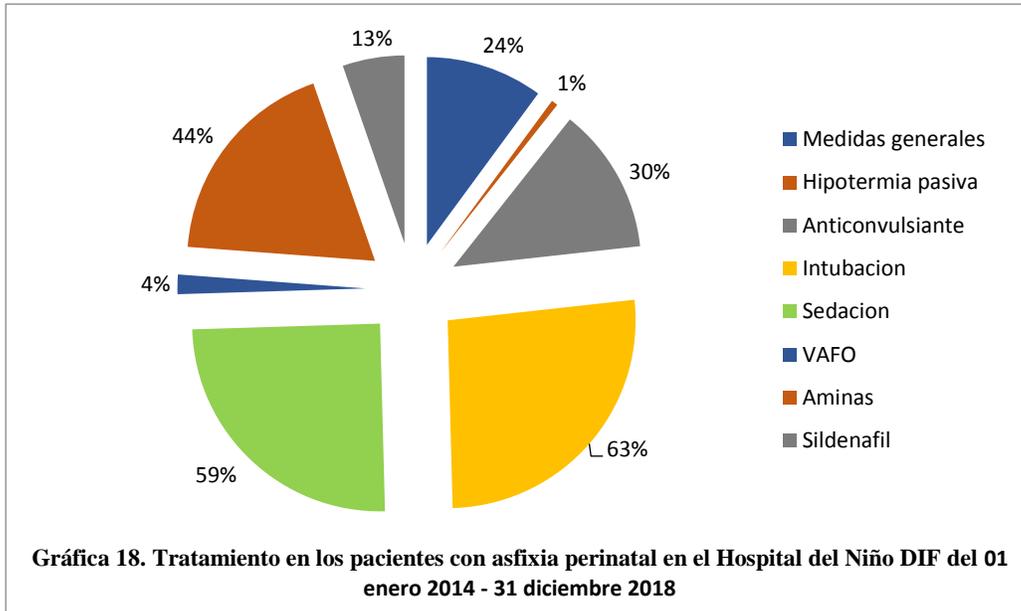
Dentro del protocolo diagnóstico de los pacientes con asfixia existen diversos estudios complementarios de imagen que pueden realizarse. Como muestra la gráfica 16 solo al 1% de los casos se les realizó resonancia magnética reportándose alterada; la tomografía se realizó en el 60% encontrándose alterada en el 93% de los casos; finalmente al 36% se les realizó ultrasonido transfontanelar el cual se encontró alterado en el 44% de los casos. Por otro lado, al 62% se les realizó electroencefalograma de los cuales en el 64.5% se reportó alguna alteración.



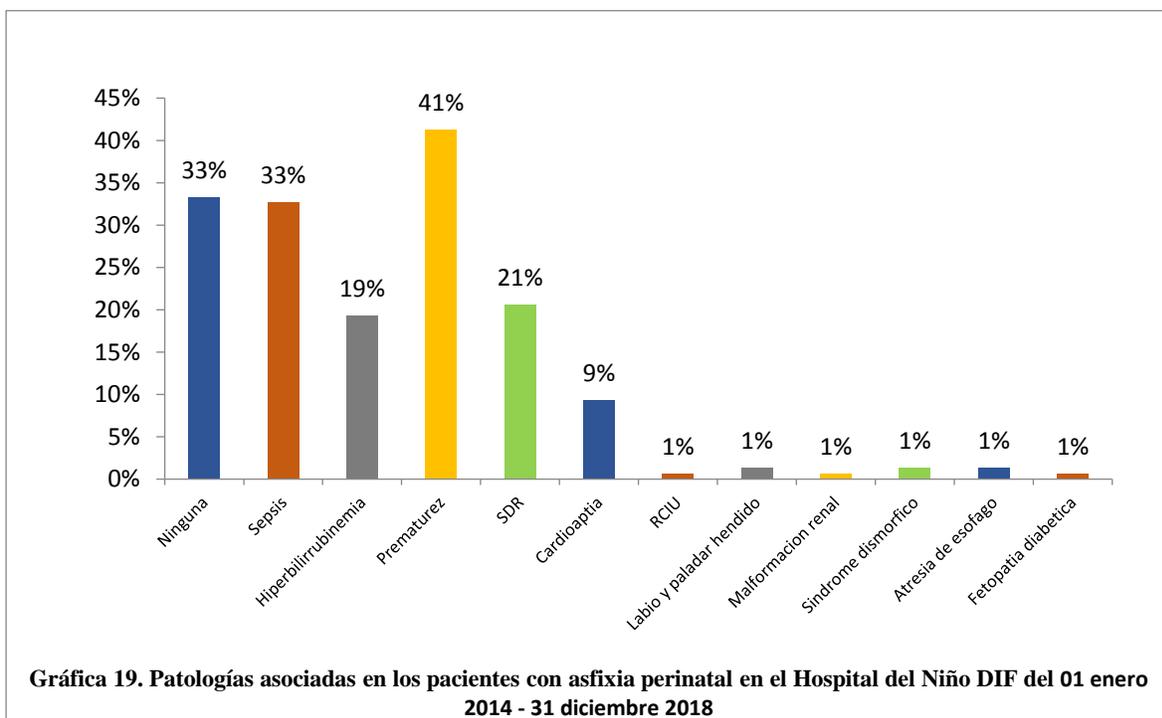
Las enzimas cardíacas solo se realizaron en el 74% de los casos, de los cuales se encontraron niveles séricos incrementados en el 90% (gráfica 17).



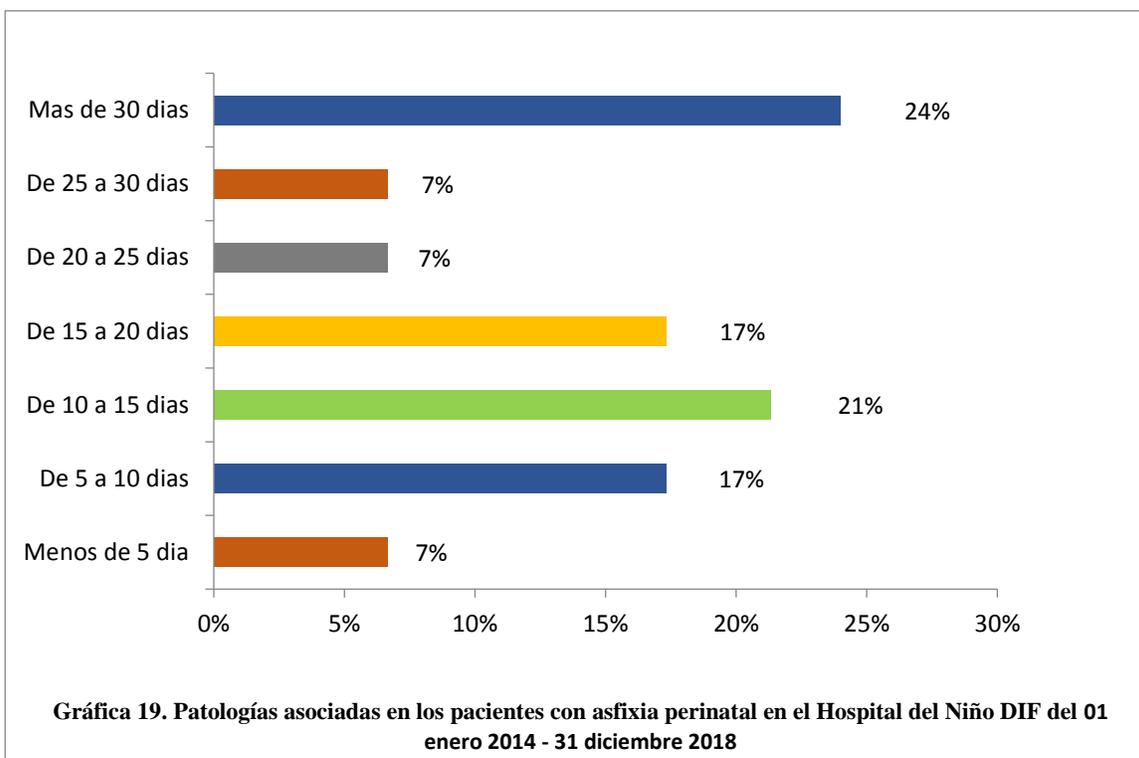
La gráfica 18 muestra como del total de pacientes con asfixia perinatal el 13% requirió manejo con sildenafil y el 4% de ventilación de alta frecuencia, en el 30% de los casos se inició manejo con anticonvulsivante; el 44% requirió apoyo aminérgico y el 63% requirió intubación endotraqueal.



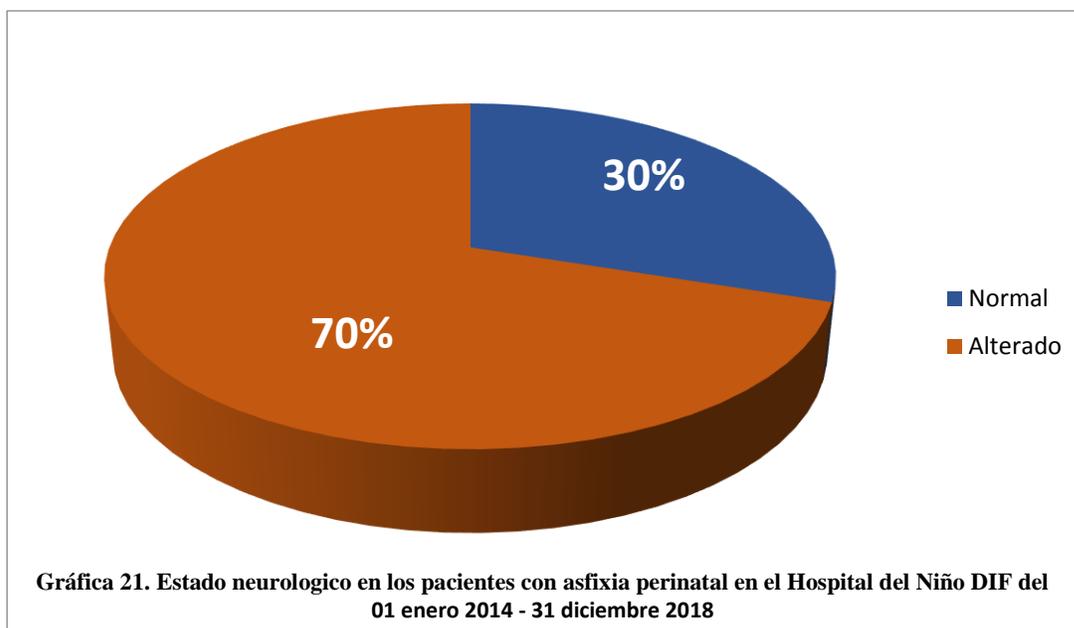
En la gráfica 19 se observa que el diagnóstico de asfixia perinatal no fue el único en nuestra población de estudio, ya que, se encontraron algunas otras patologías asociadas, dentro de las más frecuentes: prematuridad (41%), sepsis (33%), SDR (21%), hiperbilirrubinemia (19%), cardiopatía (9%).



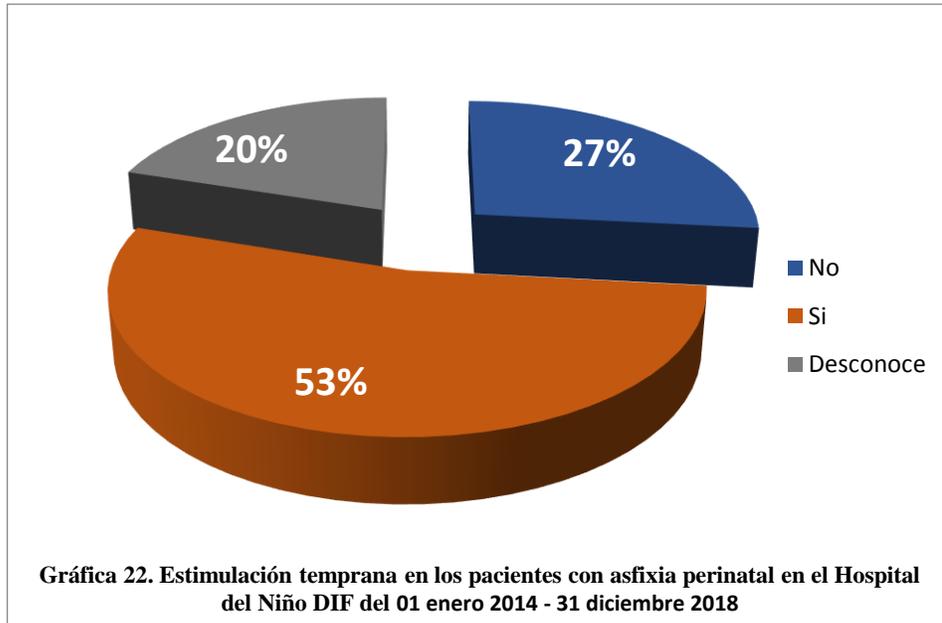
La estancia hospitalaria se representa en la grafica 20; en el 24% de los casos mayor a 30 días; en el 21% de los casos de 10 a 15 días y con el 17% de los casos entre 5 y 10 días además de 15 a 20 días.



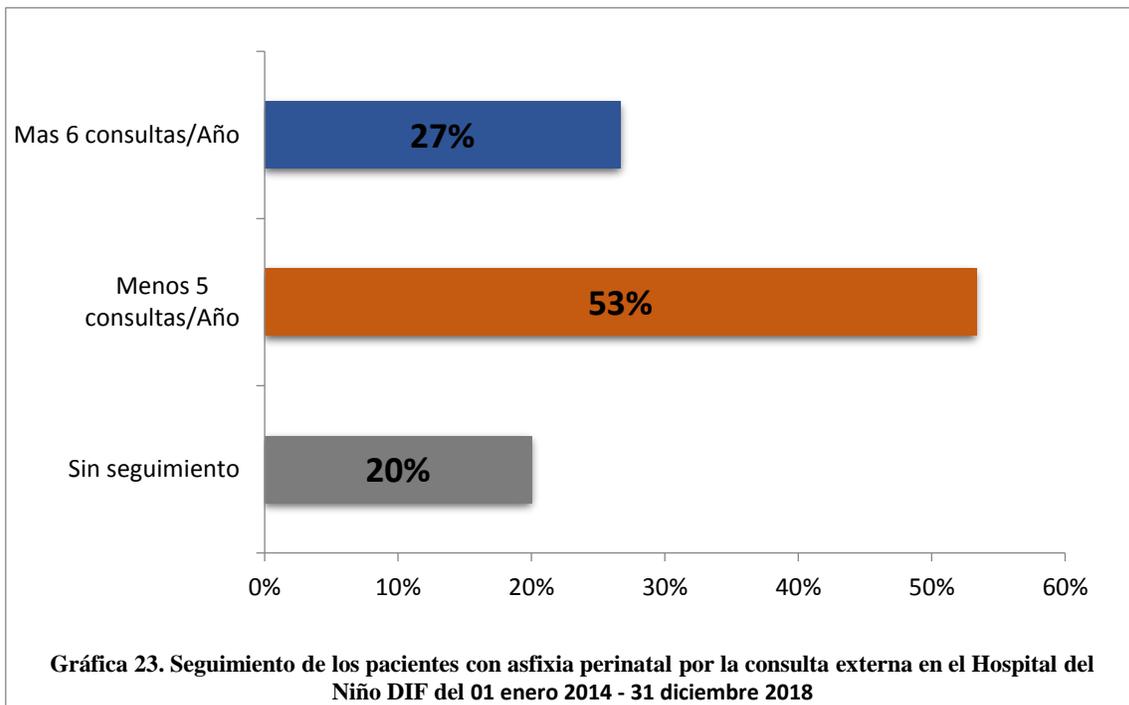
Al momento del egreso solo el 30% se encontraban con estado neurológico normal, sin evidencia de complicaciones y/o secuelas (gráfica 21).



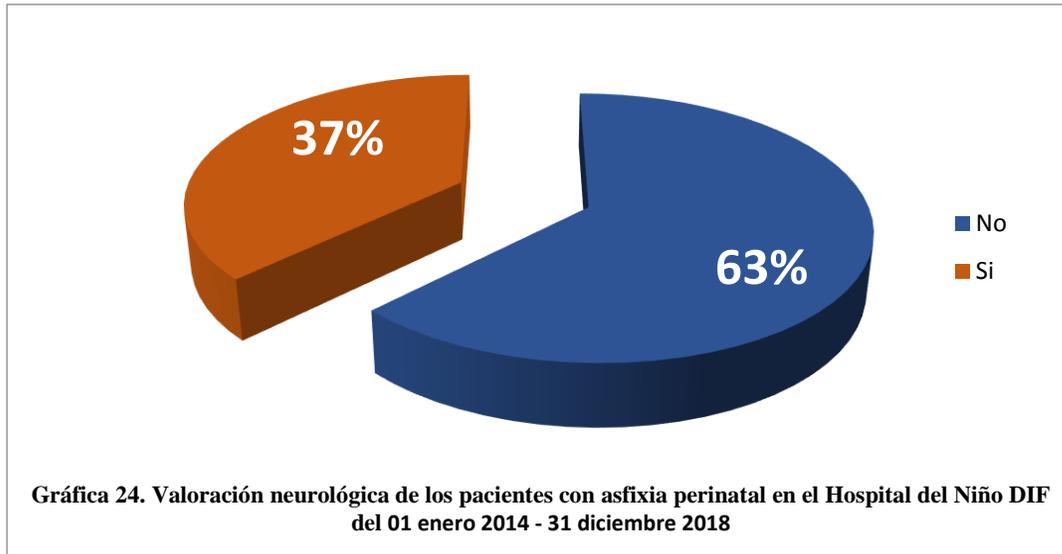
Posterior al egreso solo el 53% de los pacientes continuó con estimulación temprana en algún centro de rehabilitación y en el 20% se desconoce ya que no acudieron a sus consultas de seguimiento como lo representa la gráfica 22.



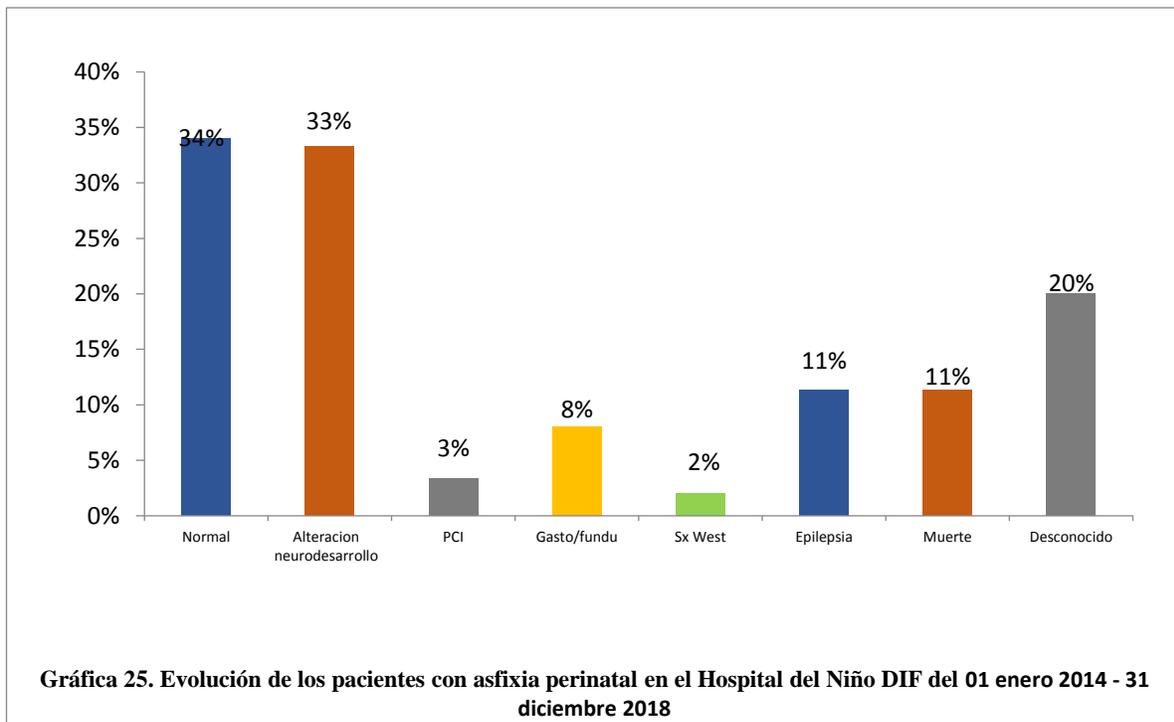
En el 20% de los casos se perdió el seguimiento por la consulta externa ya que no acudieron a ninguna cita y el 53% acudió a menos de 5 consultas en el año siguiente al egreso (gráfica 23).



Solo el 37% de los pacientes con diagnóstico de asfixia perinatal fueron valorados en alguna ocasión por el servicio de neurología (gráfica 24).



En la gráfica 25 podemos observar como al final de los 5 años de nuestra revisión, solo el 34% de los pacientes fueron diagnosticados con desarrollo neurológico normal; el 33% presentó algún grado de alteración neurológica; el 11% falleció, el 11% fue diagnosticado con epilepsia, el 8% requirió de gastrostomía y funduplicatura, el 3% presentó parálisis cerebral infantil y el 2% síndrome de West.



ANALISIS

La literatura refiere que la asfixia perinatal se presenta en 1 a 8 casos por cada 1000 recién nacidos, cifra que se incrementa hasta 26 casos por 1000 recién nacidos en los países en desarrollo⁴, sin embargo, en nuestro estudio encontramos una mayor incidencia (18.8%) con un predominio en el género masculino del 60%.

En nuestra sala se ingresan pacientes provenientes tanto del estado de Hidalgo como de estados vecinos (Puebla, Veracruz y estado de México), pero el mayor número de pacientes son provenientes de los municipios aledaños a la capital del estado, con un mayor índice de referencia la clínica IMSS de Metepec e Ixmiquilpan y en 3er lugar el Hospital general de Actopan.

Existen diversos factores que pueden desencadenar un evento asfíctico, en nuestra población se identificaron como los más frecuentes: la realización de cesárea urgente, hemorragia obstétrica, alteraciones en la frecuencia cardíaca, presencia de líquido meconial y edad materna (menor de 18 y/o mayor de 35 años).

No se ha establecido una edad gestacional en la cual sea más frecuente la asfixia perinatal, pero de acuerdo a nuestros resultados esta es más frecuente en los recién nacidos de término y solo en el 4% de los casos se presenta en los postérmino.

Encontramos una alta incidencia de cesáreas (59%) de las cuales el 62.7% fueron realizadas de manera urgente. Después del nacimiento, de acuerdo con la literatura aproximadamente del 4 % al 10 % de los recién nacidos a término y prematuros tardíos recibirán ventilación a presión positiva (VPP) y solamente del 1 al 3 de cada 1000 recibirá compresiones torácicas o medicamentos de emergencia¹⁶⁸, sin embargo, podemos observar que en nuestra población de estudio fue necesaria la ventilación con presión positiva en un 36% de los casos.

El último consenso del 2002 establece los 4 criterios esenciales para establecer diagnóstico de asfixia⁴, sin embargo, en nuestra población al 74% no se les realizó gasometría arterial para determinar la presencia de acidosis metabólica; el 31% fue diagnosticado como encefalopatía hipóxica isquémica estadio 2 por la clínica; solo el 3% presentó al final parálisis cerebral infantil. Es importante destacar que, aunque la calificación de Apgar es considerada un criterio adicional en el 18% de los pacientes no fue referida en el resumen de envió.

Dentro de los diversos estudios que se pueden realizar para complementar el abordaje diagnóstico, se ha establecido que la resonancia magnética permite identificar entre el 75 y 100% de las lesiones por asfixia⁴⁴, sin embargo, solo en el 1% de los casos se realizó dicho estudio. Podemos observar que el estudio realizado con mayor frecuencia es la tomografía axial computarizada, misma que no es tan específica para identificar las lesiones por asfixia y que además expone a radiación a los pacientes.

El diagnóstico no se realizó de forma oportuna ya que solo en el 21% de los casos fue referido como tal, lo cual dificulta el inicio de un manejo y traslado oportuno, lo cual incrementa la estancia hospitalaria, llegando a reportarse mayor de 30 días en el 24% de los pacientes. Solo el 7% se ingresó en las primeras 6 horas de vida, tiempo ideal para brindar una terapéutica con hipotermia; la cual ha demostrado una reducción significativa en el riesgo de mortalidad, discapacidad del desarrollo neurológico, parálisis cerebral, déficit visual, retraso cognitivo y retraso psicomotor a los 12 y 18 meses de edad^{72, 76-78}.

Se reporta que hasta el 50-60% de los casos presentaran crisis convulsivas en las primeras 6 a 12 horas de vida¹⁶⁷, en nuestro caso solo se identificaron en el 15% de los casos ya que el electroencefalograma no se realizó en todos los pacientes.

El seguimiento de los pacientes con asfixia perinatal es muy irregular, ya que, solo el 37% de los casos fueron valorados en algún momento por el servicio de neurología y solo el 53% recibió estimulación temprana y seguimiento por la consulta externa. De los pacientes con diagnóstico de asfixia perinatal, al final de la revisión, solo el 34% fueron clasificados con estado neurológico normal, el 11% fue diagnosticado con epilepsia, el 8% requirió de gastrostomía/funduplicatura y el 3% con parálisis cerebral infantil. La mortalidad por asfixia perinatal en nuestra población es del 11% por debajo de la reportada en la literatura (15 al 20%)¹.

Para finalizar es importante hacer mención que nuestra población con diagnóstico de asfixia presento otras comorbilidades que pudieron influir en la evolución final; destacando la prematurez en el 41% de los casos, sepsis en el 33%, síndrome de dificultad respiratoria en el 21% e hiperbilirrubinemia en el 19%.

CONCLUSIONES

Este proyecto nos permitió determinar la incidencia de asfixia perinatal y de encefalopatía hipóxica isquémica en nuestro hospital. Identificamos los factores de riesgo que con mayor frecuencia contribuyeron a desencadenar un evento asfíctico, lo que permitirá detectar a los pacientes de riesgo, además se analizaron los criterios esenciales ya determinados por el consenso del 2002 considerados en nuestra unidad para establecer diagnóstico de asfixia perinatal de forma temprana e identificamos las principales complicaciones multisistémicas a fin de brindar un tratamiento integral y oportuno que ayude a disminuir la mortalidad, así como las secuelas neurológicas a largo plazo.

Al tener conocimiento de la evolución de los pacientes con asfixia perinatal se podrán determinar medidas que nos ayuden a dar un mejor seguimiento neurológico posterior al egreso que mejore el pronóstico a largo plazo de nuestra población pediátrica.

RECOMENDACIONES

Capacitar a los médicos encargados de la atención materna para que puedan identificar de forma oportuna a las pacientes con factores de riesgo que pudieran desencadenar un evento asfíctico.

Reforzar la capacitación en reanimación neonatal en el personal encargado de la atención del recién nacido en las unidades de referencia.

Contar con gasómetro funcional en las unidades médicas capacitadas para atención del recién nacido, lo que permitirá diagnosticar a los pacientes con asfixia perinatal de forma temprana.

Capacitar sobre los criterios diagnósticos, clasificación y manejo de la encefalopatía hipóxico isquémica a fin de brindar protección neurológica en los pacientes con alto riesgo de mortalidad y complicaciones.

Contar con personal capacitado disponible en las diversas unidades médicas para evaluar a los pacientes candidatos a hipotermia terapéutica.

Facilitar el traslado de los pacientes a un centro médico con la capacidad de atención integral y especializada.

Realizar electroencefalograma y resonancia magnética de forma temprana, así como valoración por el servicio de neurología en los pacientes con diagnóstico de asfixia perinatal.

Contar con un centro hospitalario con los recursos para proporcionar hipotermia terapéutica.

Contar con una consulta de seguimiento neurológico posterior al egreso, a fin de evaluar, detectar y tratar las deficiencias en el neurodesarrollo.

REFERENCIAS

- 1.- Krakauer GM, Gowen Jr. Birth Asphyxia. StatPearls Publishing 2019.
Revisado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430782/>
- 2.- Hassell KJ., Ezzati M., Alonso-Alconada D, Hausenloy DJ, Robertson NJ. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015;100: F541–F552.
- 3.- Glass HC., Ferrier DM. Treatment of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Newborns. Child Neurology 2018.24(1):57-71.
- 4.- Douglas-Escobar M., Weiss MD. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Review for the Clinician. JAMA Pediatrics 2015 Volume 169, Number 4: 397-403.
- 5.- Antonucci R., Porcella A., Pilloni MD. Perinatal asphyxia in the term newborn. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2014;3(2): e030269.
- 6.- Robertson CM, Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic- ischemic encephalopathy. Paediatr Child Health 2006; 11:278-82.
- 7.- Rainaldi, MA., Perlman JM. Pathophysiology of Birth Asphyxia. Clin Perinatol 43 (2016).
- 8.- Nair J., Kumar V. Current and Emerging Therapies in the Management of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Neonates. Children 2018, 5, 99.
- 9.- Perlman JM. Pathogenesis of hypoxic-ischemic brain injury. Journal of Perinatology (2007)27.
- 10.- Allen KA., Brandon DH. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments. Newborn Infant Nurs Rev. 2011 September 1; 11(3): 125–133.
- 11.- Johnston MV., Fatemi A., Wilson MA., Northington F. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. Lancet Neurol 2011; 10: 372–82.
12. Fleiss B, Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? Lancet Neurol 2012; 11:556–66.
13. Northington FJ, Chavez-Valdez R, Martin LJ. Neuronal cell death in neonatal hypoxia-ischemia. Ann Neurol 2011;69(5):743–58.
14. Muraskas JK, Morrison JC. A proposed evidence-based neonatal work-up to confirm or refute allegations of intrapartum asphyxia. Obstet Gynecol. 2010;116(2 pt 1):261-8.

- 15.- Parikh P., Sandra E. Juul SE. Neuroprotective Strategies in Neonatal Brain Injury. *The Journal of Pediatrics* 2018, volumen 192: 22-32.
- 16.- Lapointe A, Barrington KJ. Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn. *J Pediatr.* 2011;158(2 Suppl): e19-24.
- 17.- Phelan JP, Korst LM, Martin GI. Application of criteria developed by the Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy to acutely asphyxiated neonates. *Obstet Gynecol.* 2011; 118:824-30.
- 18.- Hankins GD, Koen S, Gei AF, Lopez SM, Van Hook JW, Anderson GD. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2002;99(5 Pt 1): 688-91.
- 19.- Banerjee M, Majumdar SK, Shahidullah MD. Relationships of Urinary Beta2- microglobulin in Neonates with Impaired Renal Function in Different Stages of Hypoxic Ischaemic Encephalopathy. *Bangladesh J Child Health.* 2013;37(1):22-6.
- 20.- Karlo J, Vishnu Bhat B, Koner BC, Adhisivam B. Evaluation of Renal Function in Term Babies with Perinatal Asphyxia. *Indian J Pediatr.* 2014; 81:243-7.
- 21.- Treiber M, Gorenjak M, Balon BP. Serum Cystatin-C as a Marker of Acute Kidney Injury in the Newborn After Perinatal Hypoxia/ Asphyxia. *Ther Apher Dial.* 2014;18(1):57-67.
- 22.- Kanik E, Ozer EA, Bakiler AR, Aydinlioglu H, Dorak C, Dogrusoz B, Kanik A, Yaprak I. Assessment of myocardial dysfunction in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: is it a significant predictor of mortality? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(3):239-42.
- 23.- Agrawal J, Shah GS, Poudel P, Baral N, Agrawal A, Mishra OP. Electrocardiographic and enzymatic correlations with outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ital J Pediatr.* 2012; 38:33.
- 24.- Rai R, Tripathi G, Singh DK. Nucleated RBC Count as Predictor of Neurological Outcome in Perinatal Asphyxia. *Indian Pediatrics.* 2014; 51:231-2.
- 25.- Massaro AN, Jeromin A, Kadom N, Vezina G, Hayes RL, Wang KKW, Streeter J, Johnston MV. Serum Biomarkers of MRI Brain Injury in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy Treated with Whole-Body Hypothermia: A Pilot Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14:310.
26. Michetti, F.; Gazzolo, D. S100b protein in biological fluids: A tool for perinatal medicine. *Clin. Chem.* 2002, 48, 2097–2104.
- 27.- Gazzolo D, Frigiola A, Bashir M, Iskander I, Mufeed H, Aboulgar H, Venturini P, Marras M, Serra G, Frulio R, Michetti F, Petraglia F, Abella R, Florio P. Diagnostic accuracy of S100B urinary

testing at birth in full-term asphyxiated newborns to predict neonatal death. *PloS One*. 2009;4(2): e4298.

28. Risso FM, Serpero LD, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, Frulio R, Michetti F, Florio P, Bashir M, Iskander I, Mufeed H, Aboulgar H, Gazzolo D. Perinatal asphyxia: kidney failure does not affect S100B urine concentrations. *Clin Chim Acta*. 2012;413(1-2): 150-3.

29. Nagdyman N, Kömen W, Ko H, Müller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatric Res*. 2001; 49:502-6.

30.- Qian J, Zhou D, Wang YW. Umbilical artery blood S100b protein: a tool for the early identification of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Eur J Pediatr*. 2009;168(1):71.

31.- Zaigham, M.; Lundberg, F.; Olofsson, P. Protein s100b in umbilical cord blood as a potential biomarker of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated newborns. *Early Hum. Dev*. 2017, 112, 48–53.

32.- Celtik C, Acunas B, Oner N, Pala O. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev*. 2004;26(6):398-402.

33.- Massaro, A.N.; Wu, Y.W.; Bammler, T.K.; Comstock, B.; Mathur, A.; McKinstry, R.C.; Chang, T.; Mayock, D.E.; Mulkey, S.B.; Van Meurs, K.; et al. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J. Pediatr*. 2018, 194, 67–75.

34.- Imam SS, Gad GI, Atef SH, Shawky MA. Cord blood brain derived neurotrophic factor: diagnostic and prognostic marker in full-term newborns with perinatal asphyxia. *Pak J Biol Sci*. 2009;12(23): 1498-504.

35.- Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, De Luca T, Assumma M, Signore F, Pacifico L. Umbilical cord interleukin-6 levels are elevated in term neonates with perinatal asphyxia. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(4): 352-8.

36. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: The Western Australian case-control study. *BMJ*. 1998;317(7172):1554-1558.

37. Nelson KB, Bingham P, Edwards EM, et al. Antecedents of neonatal encephalopathy in the Vermont Oxford Network Encephalopathy Registry. *Pediatrics*. 2012;130(5):878-886.

38. Harteman JC, Nikkels PG, Benders MJ, Kwee A, Groenendaal F, de Vries LS. Placental pathology in full-term infants with hypoxic-ischemic neonatal encephalopathy and association with magnetic resonance imaging pattern of brain injury. *J Pediatr*. 2013;163(4):968-95.

- 39.- Rutherford MA, Pennock JM, Dubowitz LMS. Cranial ultrasound and magnetic resonance in imaging in hypoxic-ischaemic encephalopathy: a comparison with outcome. *Dev Med Child Neurol.* 1994; 36:813-25.
- 40.- Daneman A, Epelman M, Blaser S, Jarrin JR. Imaging of the brain in full-term neonates: does sonography still play a role? *Pediatr Radiol.* 2006;36(7):636-46.
- 41.- Taylor G. Doppler of the neonatal and infant brain. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, et al. (Eds.). *Diagnostic ultrasound.* 3rd ed. St Louis, MO: Elsevier Mosby, 2005, 1703-22.
- 42.- Chau V, Poskitt KJ, Sargent MA, Lupton BA, Hill A, Roland E, Miller SP. Comparison of computer tomography and magnetic resonance imaging scans on the third day of life in term newborns with neonatal encephalopathy. *Pediatrics.* 2009; 123:319-26.
- 43.- Barnette AR, Horbar JD, Soll RF, Pfister RH, Nelson KB, Kenny MJ, Raju TN, Bingham PM, Inder TE. Neuroimaging in the evaluation of neonatal encephalopathy. *Pediatrics.* 2014;133(6): e1508-17.
- 44.- Kudrevičienė A, Lukoševičius S, Laurynaitienė J, Marmienė V, Tamelienė R, Basevičius A. Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Hypoxic Full-Term Newborns. *Medicina (Kaunas).* 2013;49(1):42-9.
- 45.- Wintermark P, Hansen A, Gregas MC, Soul J, Labrecque M, Robertson RL, Warfield SK. Brain perfusion in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(11):2023-9.
- 46.- Jose A, Matthai J, Paul S. Correlation of EEG, CT, and MRI Brain with Neurological Outcome at 12 Months in Term Newborns with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *J Clin Neonatol.* 2013;2(3):125-30.
- 47.- Khan RL, Nunes ML, Garcias da Silva LF, da Costa JC. Predictive value of sequential electroencephalogram (EEG) in neonates with seizures and its relation to neurological outcome. *J Child Neurol.* 2008;23(2):144-50.
- 48.- Shankaran S. Neonatal Encephalopathy: Treatment with Hypothermia. *Neoreviews.* 2010;11: e85.
- 49.- Hellstrom-Westas L RI, de Vries LS, Greisen G. Amplitud integrated EEG classification and interpretation in preterm and term infants. *Neoreviews.* 2006(7): e76-87.
- 50.- Perlman JM: Hyperthermia in the delivery: potential impact on neonatal mortality and morbidity. *Clin Perinatol* 2006, 33:55–63, vi.

- 51.- Kammergaard LP, Jorgensen HS, Rungby JA, et al.: Admission body temperature predicts long-term mortality after acute stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 2002, 33:1759–1762.
- 52.- Yager JY, Armstrong EA, Jaharus C, et al.: Preventing hyperthermia decreases brain damage following neonatal hypoxic-ischemic seizures. *Brain Res* 2004, 1011:48–57.
- 53.- McGowan JE, Perlman JM. Glucose management during and after intensive delivery room resuscitation. *Clin Perinatol*. 2006;33(1):183-196, x.
- 54.- Salhab WA, Wyckoff MH, Lupton AR, et al.: Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics* 2004, 114:361–366.
- 55.- Yager JY: Hypoglycemic injury to the immature brain. *Clin Perinatol* 2002, 29:651–674.
- 56.- Salhab WA, Wyckoff MH, Lupton AR, Perlman JM. Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics*. 2004;114(2):361-366.
- 57.- Basu P, Som S, Choudhuri N, Das H. Contribution of the blood glucose level in perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr*. 2009;168(7):833-838.
- 58.- Pappas A, Shankaran S, Lupton AR, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2011;158(5):752-758.e1.
- 59.- Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(1): F49-F52.
- 60.- Vannucci RC, Towfighi J, Heitjan DF, et al.: Carbon dioxide protects the perinatal brain from hypoxic-ischemic damage: an experimental study in the immature rat. *Pediatrics* 1995, 95:868–874.
- 61.- Cheung PY, Barrington KJ. The effects of dopamine and epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in hypoxic anesthetized piglets. *Crit Care*. 2001;5(3):158-166.
- 62.- Cheung PY, Barrington KJ, Bigam D. The hemodynamic effects of dobutamine infusion in the chronically instrumented newborn piglet. *Crit Care Med*. 1999;27(3):558-564.
- 63.- Mc Namara PJ, Laique F, Muang-In S, Whyte He. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Crit Care*. 2006;21(2):217-222.
- 64.- Tan A, Schulze A, O'Donnell CP, et al.: Air versus oxygen for resuscitation of infants at birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, CD002273.

65.- Draycott T, Sibanda T, Owen L, et al.: Does training in obstetric emergencies improve neonatal outcome? BJOG 2006, 113:177–182.

66.- Kimelberg HK. Current concepts of brain edema: review of laboratory investigations. J Neurosurg. 1995;83(6):1051-1059.

67.- Kecskes Z, Healy G, Jensen A: Fluid restriction for term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy following perinatal asphyxia. Cochrane Database Syst Rev 2005, CD004337.

68.- Filippi L, la Marca G, Fiorini P, et al. Topiramate concentrations in neonates treated with prolonged whole-body hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. Epilepsia. 2009;50(11):2355-2361.

69.- Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD003311.

70.- Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, Liao SM, Smyser CD, Mathur AM. Safety and short-term outcomes of therapeutic hypothermia in preterm neonates 34-35 weeks gestational age with hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr 2017;183:37-42.

71.- Thoresen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, Jain A, Cairns P, Harding D, Sabir H. Time Is Brain: Starting Therapeutic Hypothermia within Three Hours after Birth Improves Motor Outcome in Asphyxiated Newborns. Neonatology. 2013;104:228-33.

72.- Shah, PS. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2010. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials.

73.- Ancora G, Pomero G, Lugli L, Ferrari F. Ipotermia come neuro protezione del neonato con asfissia perinatale. Prospettive in pediatria. 2011;41:117-21.

74.- Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al; Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. N Engl J Med. 2012;366(22):2085-2092.

75.- Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. Pediatrics. 1998; 102:885–892.

76.- Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, Whitelaw A, et al. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. Pediatr Res 2011;71:205-9.

77.- Azzopardi D, Strohm B, Fau-Marlow N, Marlow N, Fau-Brocklehurst P, Brocklehurst P, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. N Engl J Med 2014;371:140-9.

- 78.- Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and metaanalysis of trial data. *BMJ*. 2010; 340:c363.
- 79.- Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, et al; Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2085-2092.
- 80.- Jannatdoost A, Assadollahi M, Arshadi M, Asghari M, Mohammadi F. Therapeutic hypothermia head cooling and its adverse effects in newborns with perinatal asphyxia. *Intl Res J Appl Basic Sci*. 2013;5(12):1546-51.
- 81.- Wu, Y.W.; Gonzalez, F.F. Erythropoietin: A novel therapy for hypoxic-ischemic encephalopathy? *Dev. Med. Child. Neurol*. 2015, 57 (Suppl. 3), 34–39.
- 82.- Sugawa, M.; Sakurai, Y.; Ishikawa-Ieda, Y.; Suzuki, H.; Asou, H. Effects of erythropoietin on glial cell development; oligodendrocyte maturation and astrocyte proliferation. *Neurosci. Res*. 2002, 44, 391–403.
- 83.- Nagai, A.; Nakagawa, E.; Choi, H.B.; Hatori, K.; Kobayashi, S.; Kim, S.U. Erythropoietin and erythropoietin receptors in human CNS neurons, astrocytes, microglia, and oligodendrocytes grown in culture. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 2001, 60, 386–392.
- 84.- Juul S: Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic-ischemic brain damage. *Acta Paediatr Suppl* 2002, 91:36–42.
- 85.- Spandou E, Papoutsopoulou S, Soubasi V, et al. Hypoxia-ischemia affects erythropoietin and erythropoietin receptor expression pattern in the neonatal rat brain. *Brain Res*. 2004; 1021:167–172.
- 86.- Maiese, K.; Chong, Z.Z.; Hou, J.; Shang, Y.C. Erythropoietin and oxidative stress. *Curr. Neurovasc. Res*. 2008, 5, 125–142.
- 87.- Sun, Y.; Calvert, J.W.; Zhang, J.H. Neonatal hypoxia/ischemia is associated with decreased inflammatory mediators after erythropoietin administration. *Stroke* 2005, 36, 1672–1678.
- 88.- Juul, S.E.; Beyer, R.P.; Bammler, T.K.; McPherson, R.J.; Wilkerson, J.; Farin, F.M. Microarray analysis of high-dose recombinant erythropoietin treatment of unilateral brain injury in neonatal mouse hippocampus. *Pediatr. Res*. 2009, 65, 485–492.
- 89.- Yis, U.; Kurul, S.H.; Kumral, A.; Tugyan, K.; Cilaker, S.; Yilmaz, O.; Genc, S.; Genc, K. Effect of erythropoietin on oxygen-induced brain injury in the newborn rat. *Neurosci. Lett*. 2008, 448, 245–249.

90.- Dzierżko, M.; Felderhoff-Mueser, U.; Siffringer, M.; Krutz, B.; Bittigau, P.; Thor, F.; Heumann, R.; Bührer, C.; Ikonomidou, C.; Hansen, H.H. Erythropoietin protects the developing brain against n-methyl-d-aspartate receptor antagonist neurotoxicity. *Neurobiol. Dis.* 2004, 15, 177–187.

91.- Zhu C, Kang W, Xu F, et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2009; 124:e218–226.

92.- Mitsialis, S.A.; Kourembanas, S. Stem cell-based therapies for the newborn lung and brain: Possibilities and challenges. *Semin. Perinatol.* 2016, 40, 138–151.

93.- Nabetani, M.; Shintaku, H.; Hamazaki, T. Future perspectives of cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr. Res.* 2018, 83, 356–363.

94. Pimentel-Coelho PM, Magalhaes ES, Lopes LM, et al. Human cord blood transplantation in a neonatal rat model of hypoxic-ischemic brain damage: functional outcome related to neuroprotection in the striatum. *Stem Cells and Development.* 2010; 19:351–358.

95. van Velthoven CT, Kavelaars A, van Bel F, et al. Nasal administration of stem cells: a promising novel route to treat neonatal ischemic brain damage. *Pediatr Res.* 2010; 68:419–422.

96. van Velthoven CT, Kavelaars A, van Bel F, et al. Mesenchymal stem cell treatment after neonatal hypoxic-ischemic brain injury improves behavioral outcome and induces neuronal and oligodendrocyte regeneration. *Brain Behav Immun.* 2010; 24:387–393.

97.- Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem* 2006;98:1076-84.

98.- van Velthoven CT, Kavelaars A, van Bel F, Heijnen CJ. Repeated mesenchymal stem cell treatment after neonatal hypoxia-ischemia has distinct effects on formation and maturation of new neurons and oligodendrocytes leading to restoration of damage, corticospinal motor tract activity, and sensorimotor function. *J Neurosci* 2010;30:9603-11.

99.- van Velthoven CT, Kavelaars A, van Bel F, Heijnen CJ. Mesenchymal stem cell transplantation changes the gene expression profile of the neonatal ischemic brain. *Brain Behav Immun* 2011;25:1342-8.

100.- Jellema, R.K.; Wolfs, T.G.; Lima Passos, V.; Zwanenburg, A.; Ophelders, D.R.; Kuypers, E.; Hopman, A.H.; Dudink, J.; Steinbusch, H.W.; Andriessen, P.; et al. Mesenchymal stem cells induce t-cell tolerance and protect the preterm brain after global hypoxia-ischemia. *PLoS ONE* 2013, 8, e73031.

101.- Dinse A, Fohr KJ, Georgieff M, et al. Xenon reduces glutamate-, AMPA-, and kainate-induced membrane currents in cortical neurones. *Br J Anaesth.* 2005; 94:479–485.

- 102.- Dingley J, Tooley J, Porter H, et al. Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia-ischemia. *Stroke*. 2006; 37:501–506.
- 103.- Hobbs C, Thoresen M, Tucker A, et al. Xenon and hypothermia combine additively, offering long-term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia. *Stroke*. 2008; 39:1307–1313.
- 104.- Faulkner, S.; Bainbridge, A.; Kato, T.; Chandrasekaran, M.; Kapetanakis, A.B.; Hristova, M.; Liu, M.; Evans, S.; De Vita, E.; Kelen, D.; et al. Xenon augmented hypothermia reduces early lactate/N-acetylaspartate and cell death in perinatal asphyxia. *Ann. Neurol*. 2011, 70, 133–150.
- 105.- Chakkarapani, E.; Dingley, J.; Liu, X.; Hoque, N.; Aquilina, K.; Porter, H.; Thoresen, M. Xenon enhances hypothermic neuroprotection in asphyxiated newborn pigs. *Ann. Neurol*. 2010, 68, 330–341.
- 106.- Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:145-53.
- 107.- Broad, K.D.; Fierens, I.; Fleiss, B.; Rocha-Ferreira, E.; Ezzati, M.; Hassell, J.; Alonso-Alconada, D.; Bainbridge, A.; Kawano, G.; Ma, D.; et al. Inhaled 45–50% argon augments hypothermic brain protection in a piglet model of perinatal asphyxia. *Neurobiol. Dis.* 2016, 87, 29–38.
- 108.- Alonso-Alconada D, Alvarez A, Arteaga O, Martinez-Ibarguen A, Hilario E. Neuroprotective effect of melatonin: a novel therapy against perinatal hypoxia-ischemia. *Int J Mol Sci* 2013;14:9379-95.
- 109.- Biran V, Phan Duy A, Decobert F, Bednarek N, Alberti C, Baud O. Is melatonin ready to be used in preterm infants as a neuroprotectant? *Dev Med Child Neurol* 2014;56:717-23.
- 110.- Robertson, N.J.; Faulkner, S.; Fleiss, B.; Bainbridge, A.; Andorka, C.; Price, D.; Powell, E.; Lecky-Thompson, L.; Thei, L.; Chandrasekaran, M.; et al. Melatonin augments hypothermic neuroprotection in a perinatal asphyxia model. *Brain* 2013, 136, 90–105.
- 111.- Lee MY, Kuan YH, Chen HY, et al. Intravenous administration of melatonin reduces the intracerebral cellular inflammatory response following transient focal cerebral ischemia in rats. *J Pineal Res.* 2007;42(3):297-309.
- 112.- Alonso-Alconada D, Alvarez A, Lacalle J, Hilario E. Histological study of the protective effect of melatonin on neural cells after neonatal hypoxia-ischemia. *Histol Histopathol* 2012;27.

113.- Carloni S, Perrone S, Buonocore G, Longini M, Proietti F, Balduini W. Melatonin protects from the long-term consequences of a neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats. *J Pineal Res* 2008;44:157-64.

114.- Revuelta M, Arteaga O, Montalvo H, Alvarez A, Hilario E, Martinez-Ibarguen A. Antioxidant treatments recover the alteration of auditory evoked potentials and reduce morphological damage in the inferior colliculus after perinatal asphyxia in rat. *Brain Pathol* 2016;26:186-98.

115.- Fernandez-Lopez, D.; Martinez-Orgado, J.; Nunez, E.; Romero, J.; Lorenzo, P.; Moro, M.A.; Lizasoain, I. Characterization of the neuroprotective effect of the cannabinoid agonist win-55212 in an in vitro model of hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats. *Pediatr. Res.* 2006, 60, 169–173.

116.- Fernandez-Lopez, D.; Pradillo, J.M.; Garcia-Yebenes, I.; Martinez-Orgado, J.A.; Moro, M.A.; Lizasoain, I. The cannabinoid win55212-2 promotes neural repair after neonatal hypoxia-ischemia. *Stroke* 2010, 41, 2956–2964.

117.- Alvarez, F.J.; Lafuente, H.; Rey-Santano, M.C.; Mielgo, V.E.; Gastiasoro, E.; Rueda, M.; Pertwee, R.G.; Castillo, A.I.; Romero, J.; Martinez-Orgado, J. Neuroprotective effects of the nonpsychoactive cannabinoid cannabidiol in hypoxic-ischemic newborn piglets. *Pediatr. Res.* 2008, 64, 653–658.

118.- Yamaguchi, M.; Okamoto, K.; Kusano, T.; Matsuda, Y.; Suzuki, G.; Fuse, A.; Yokota, H. The effects of xanthine oxidoreductase inhibitors on oxidative stress markers following global brain ischemia reperfusion injury in C57BL/6 mice. *PLoS ONE* 2015, 10, e0133980.

119.- Marro, P.J.; Mishra, O.P.; Delivoria-Papadopoulos, M. Effect of allopurinol on brain adenosine levels during hypoxia in newborn piglets. *Brain Res.* 2006, 1073–1074, 444–450.

120.- Rodriguez-Fanjul, J.; Duran Fernandez-Feijoo, C.; Lopez-Abad, M.; Lopez Ramos, M.G.; Balada Caballe, R.; Alcantara-Horillo, S.; Camprubi Camprubi, M. Neuroprotection with hypothermia and allopurinol in an animal model of hypoxic-ischemic injury: Is it a gender question? *PLoS ONE* 2017, 12, e0184643.

121.- Chaudhari, T.; McGuire, W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012, CD006817.

122.- Kaandorp, J.J.; van Bel, F.; Veen, S.; Derks, J.B.; Groenendaal, F.; Rijken, M.; Roze, E.; Venema, M.M.; Rademaker, C.M.; Bos, A.F.; et al. Long-term neuroprotective effects of allopurinol after moderate perinatal asphyxia: Follow-up of two randomised controlled trials. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* 2012, 97, F162–F166.

- 123.- Torrance, H.L.; Benders, M.J.; Derks, J.B.; Rademaker, C.M.; Bos, A.F.; Van Den Berg, P.; Longini, M.; Buonocore, G.; Venegas, M.; Baquero, H.; et al. Maternal allopurinol during fetal hypoxia lowers cord blood levels of the brain injury marker s-100b. *Pediatrics* 2009, 124.
- 124.- Spoljaric, A.; Seja, P.; Spoljaric, I.; Virtanen, M.A.; Lindfors, J.; Uvarov, P.; Summanen, M.; Crow, A.K.; Hsueh, B.; Puskarjov, M.; et al. Vasopressin excites interneurons to suppress hippocampal network activity across a broad span of brain maturity at birth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2017, 114, E10819–E10828.
- 125.- Lim, S.Y.; Hausenloy, D.J. Remote ischemic conditioning: From bench to bedside. *Front. Physiol.* 2012, 3, 27.
- 126.- Drunalini Perera, P.N.; Hu, Q.; Tang, J.; Li, L.; Barnhart, M.; Doycheva, D.M.; Zhang, J.H.; Tang, J. Delayed remote ischemic postconditioning improves long term sensory motor deficits in a neonatal hypoxic ischemic rat model. *PLoS ONE* 2014, 9, e90258.
- 127.- Ramirez, M.R.; Muraro, F.; Zylbersztejn, D.S.; Abel, C.R.; Arteni, N.S.; Lavinsky, D.; Netto, C.A.; Trindade, V.M. Neonatal hypoxia-ischemia reduces ganglioside, phospholipid and cholesterol contents in the rat hippocampus. *Neurosci. Res.* 2003, 46, 339–347.
- 128.- Ferrari, G.; Anderson, B.L.; Stephens, R.M.; Kaplan, D.R.; Greene, L.A. Prevention of apoptotic neuronal death by gm1 ganglioside. Involvement of trk neurotrophin receptors. *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 3074–3080.
- 129.- Ballough, G.P.; Cann, F.J.; Smith, C.D.; Forster, J.S.; Kling, C.E.; Filbert, M.G. GM1 monosialoganglioside pretreatment protects against soman-induced seizure-related brain damage. *Mol. Chem. Neuropathol.* 1998, 34, 1–23.
- 130.- Ilves, P.; Kiisk, M.; Soopold, T.; Talvik, T. Serum total magnesium and ionized calcium concentrations in asphyxiated term newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr.* 2000, 89, 680–685.
- 131.- Bhat, M.A.; Charoo, B.A.; Bhat, J.I.; Ahmad, S.M.; Ali, S.W.; Mufti, M.U. Magnesium sulfate in severe perinatal asphyxia: A randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2009, 123, e764–e769.
- 132.- Tagin, M.; Shah, P.S.; Lee, K.S. Magnesium for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *J. Perinatol.* 2013, 33, 663–669.
- 133.- Filippi, L.; Poggi, C.; la Marca, G.; Furlanetto, S.; Fiorini, P.; Cavallaro, G.; Plantulli, A.; Donzelli, G.; Guerrini, R. Oral topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia: A safety study. *J. Pediatr.* 2010, 157, 361–366.

134.- Filippi, L.; Fiorini, P.; Catarzi, S.; Berti, E.; Padrini, L.; Landucci, E.; Donzelli, G.; Bartalena, L.; Fiorentini, E.; Boldrini, A.; et al. Safety and efficacy of topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia (NeoNATI): A feasibility study. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2018, 31, 973–980.

135.- Liu Y, Barks JD, Xu G, et al.: Topiramate extends the therapeutic window for hypothermia-mediated neuroprotection after stroke in neonatal rats. *Stroke* 2004, 35:1460–1465.

136.- Koh S, Jensen FE: Topiramate blocks perinatal hypoxia-induced seizures in rat pups. *Ann Neurol* 2001, 50:366–372.

137.- Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med* 1989;6:593-7.

138.- Khan M, Sekhon B, Jatana M, Giri S, Gilg AG, Sekhon C, et al. Administration of N-acetylcysteine after focal cerebral ischemia protects brain and reduces inflammation in a rat model of experimental stroke. *J Neurosci Res* 2004;76:519-27.

139.- Wang X, Svedin P, Nie C, Lapatto R, Zhu C, Gustavsson M, et al. N-acetylcysteine reduces lipopolysaccharide-sensitized hypoxic-ischemic brain injury. *Ann Neurol* 2007;61:263-71.

140.- Park D, Shin K, Choi E-K, Choi Y, Jang J-Y, Kim J, et al. Protective effects of N-acetyl-L-cysteine in human oligodendrocyte progenitor cells and restoration of motor function in neonatal rats with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;2015:1-10.

141.- Jatana M, Singh I, Singh AK, Jenkins D. Combination of systemic hypothermia and n-acetylcysteine attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Pediatr Res* 2006;59:684-9.

142.- Kesharwani V, Atif F, Yousuf S, Agrawal SK. Resveratrol protects spinal cord dorsal column from hypoxic injury by activating Nrf-2. *Neuroscience* 2013;241:80-8.

143.- Agrawal M, Kumar V, Kashyap MP, Khanna VK, Randhawa GS, Pant AB. Ischemic insult induced apoptotic changes in PC12 cells: protection by trans resveratrol. *Eur J Pharmacol* 2011;666:5-11.

144.- Gao ZB, Chen XQ, Hu GY. Inhibition of excitatory synaptic transmission by trans-resveratrol in rat hippocampus. *Brain Res* 2006;1111:41-7.

145.- 106. Zhao J, Yu S, Zheng W, Feng G, Luo G, Wang L, et al. Curcumin improves outcomes and attenuates focal cerebral ischemic injury via antiapoptotic mechanisms in rats. *Neurochem Res* 2009;35:374-9.

146.- Dohare P, Garg P, Jain V, Nath C, Ray M. Dose dependence and therapeutic window for the neuroprotective effects of curcumin in thromboembolic model of rat. *Behav Brain Res* 2008;193:289-97.

147.- Liu Z-J, Liu W, Liu L, Xiao C, Wang Y, Jiao J-S. Curcumin protects neuron against cerebral ischemia-induced inflammation through improving PPAR-gamma function. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:1-10.

148.- Zhu H, Bian C, Yuan J, Chu W, Xiang X, Chen F, et al. Curcumin attenuates acute inflammatory injury by inhibiting the TLR4/MyD88/NF-kB signaling pathway in experimental traumatic brain injury. *J Neuroinflammation* 2014;11:59.

149.- Huang H-C, Chang P, Lu S-Y, Zheng B-W, Jiang Z-F. Protection of curcumin against amyloid-beta-induced cell damage and death involves the prevention from NMDA receptor-mediated intracellular Ca²⁺ elevation. *J Recept Signal Transduct Res* 2015;35:450.

150.- Chalecka-Franaszek E, Chuang DM. Lithium activates the serine/threonine kinase Akt-1 and suppresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:8745-50.

151.- Hashimoto R, Hough C, Nakazawa T, Yamamoto T, Chuang D-M. Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *J Neurochem* 2002;80:589-97.

152.- Chen RW, Chuang DM. Long term lithium treatment suppresses p53 and bax expression but increases Bcl-2 Expression: a prominent role in neuroprotection against excitotoxicity. *J Biol Chem* 1999;274:6039-42.

153.- Yan X-B, Hou H-L, Wu L-M, Liu J, Zhou J-N. Lithium regulates hippocampal neurogenesis by ERK pathway and facilitates recovery of spatial learning and memory in rats after transient global cerebral ischemia. *Neuropharmacology* 2007;53:487-95.

154.- Li Q, Li H, Roughton K, Wang X, Kroemer G, Blomgren K, et al. Lithium reduces apoptosis and autophagy after neonatal hypoxia-ischemia. *Cell Death Dis* 2010;1:e56.

155.- Gold AB, Herrmann N, Lanctot KL. Lithium and its neuroprotective and neurotrophic effects: potential treatment for post-ischemic stroke sequelae. *Curr Drug Targets* 2011;12.

156.- Li H, Li Q, Du X, Sun Y, Wang X, Kroemer G, et al. Lithium-mediated long-term neuroprotection in neonatal rat hypoxia-ischemia is associated with anti-inflammatory effects and enhanced proliferation and survival of neural stem/progenitor cells. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31:2106-15.

157.- Huo K, Sun Y, Li H, Du X, Wang X, Karlsson N, et al. Lithium reduced neural progenitor

apoptosis in the hippocampus and ameliorated functional deficits after irradiation to the immature mouse brain. *Mol Cell Neurosci* 2012;51:32-42.

158.- Amantea, D.; Certo, M.; Petrelli, F.; Tassorelli, C.; Micieli, G.; Corasaniti, M.T.; Puccetti, P.; Fallarino, F.; Bagetta, G. Azithromycin protects mice against ischemic stroke injury by promoting macrophage transition towards m2 phenotype. *Exp. Neurol.* 2016, 275 Pt 1, 116–125.

159.- Barks, J.L.Y.; Silverstein, F. Repurposing Azithromycin for Neonatal Neuroprotection: Next Steps; PAS: Toronto, ON, Canada, 2018.

160.- Hamrick SE, McQuillen PS, Jiang X, et al.: A role for hypoxia-inducible factor-1alpha in desferoxamine neuroprotection. *Neurosci Lett* 2005, 379:96–100.

161.- Georgieff, M.K. Nutrition and the developing brain: Nutrient priorities and measurement. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, 85, 614S–620S.

162.- Andersson, O.; Hellstrom-Westas, L.; Andersson, D.; Domellof, M. Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: A randomised controlled trial. *BMJ* 2011, 343, d7157.

163.- Katheria, A.C.; Lakshminrusimha, S.; Rabe, H.; McAdams, R.; Mercer, J.S. Placental transfusion: A review. *J. Perinatol.* 2017, 37, 105–111.

164.- Berman DR, Mozurkewich E, Liu Y, et al. Docosahexaenoic acid pretreatment confers neuroprotection in a rat model of perinatal cerebral hypoxia-ischemia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200:305, e301–306.

165.- Suganuma H, Arai Y, Kitamura Y, et al. Maternal docosahexaenoic acid-enriched diet prevents neonatal brain injury. *Neuropathology.* 2010; 30:597–605.

166.- Zhang W, Hu X, Yang W, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation confers long term neuroprotection against neonatal hypoxic-ischemic brain injury through anti-inflammatory actions. *Stroke.* 2010; 41:2341–2347.

167.- García-Alix A, Quero-Jimenez J. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Asociación Española de Pediatría* 2008.

168.- Libro de texto sobre Reanimación neonatal 7ma edición.

ANEXOS

1.- Formato de recolección de datos:

Año	Num	Expediente	Referencia	DX	EI	EG	Genero	Factores de riesgo	Apgar	VN	RENO	EHI	CC	GASA
			Estado de Mexico	Previo al ervio	Menos de 6 hrs	Menor de 29.6 sdg	Masculino	Diabetes Mellitus	De 0 a 3	Vaginal eutocico	Basica	No EHI	Sin crisis convulsivas	No se realizo
			Municipios de Hidalgo	Al ingreso	Entre 6 y 12 hrs	De 30 a 34.6 sdg	Femenino	Hipertension	De 4 a 6	Cesarea de urgencia	O2 suplementario	EHI estadio 1	Primeras 6 hrs de vida	PH < 7 DB > 12
			Pachuca	Con evolucion	Entre 12 y 24 hrs	De 35 a 36.6 sdg		Preeclamsia	Mas de 7	Vaginal distocico	VPP	EHI estadio 2	De las 6 a 24 hrs de vida	Acidosis no diagnostica
			Puebla		Entre 1 y 5 dias	De 37 a 41.7 sdg		Hipotiroidismo	Desconocido	Cesarea programada	Intubacion	EHI estadio 3	De las 24 a 48 hrs de vida	
			Veracruz		Entre 5 y 10 dias	Mas de 42 sdg		Desprendimiento de placenta			Avanzada		Despues de las 48 hrs	
					Entre 10 y 15 dias			Hemorragia uterina (acretismo)						
					Mas de 15 dias			Alteracion de la Frecuencia cardiaca fetal						
								Madre mayor 35 años						
								Nivel SE bajo						
								Circular de cordon						
								Muerte neonatal previa						
								Erf inflamatoria materna						
								RCU						
								Presentacion de nalgas						
								Corioamniotits						
								Meconio						
								Anestesia general						
								Cesarea de urgencia						
								Madre adolescente <18 años						
								Periodo expulsivo prolongado						
								Oligohidramnios						
								Ruptura uterina						
								Enfermedad neurologica						
								Tx de infertilidad						
								Prolapso de cordon						
								Anomalia pulmonar						
								Anomalia neurologica						
								Anomalia cardiovascular						

DX: Diagnostico EI: edad al ingreso EG: edad gestacional VN: via de nacimiento RENO: reanimación neonatal EHI: encefalopatía hipóxico isquémica CC: crisis convulsivas GASA: gasometría arterial EC: evento centinela FCF: frecuencia cardiaca fetal USG: ultrasonido t

EC	FCF	Afeccion	Comorbilidad	USG	TAC	EEG	RM	Tx	EZ	EN	ET	DE	Neuro	Seguimiento	Evolución
Hemorragia obstetrica	Normal	Ninguna	Ninguna	No realizado	No realizado	No realizado	No realizado	Medidas generales	No realizadas	Normal	No	Menos de 5 dia	No	Sin seguimiento	Normal
FCF	Alterada	Afeccion pulmonar	Sepsis	Normal	Normal	Normal	Normal	Hipotermia pasiva	Normales	Alterado	Si	De 5 a 10 dias	Si	Menos 5 consultas/Año	Alteracion
Meconio		Afeccion cardiaca	Hiperbilirubinemia	Alterado	Alterado	Alterado	Alterado	Anticonvulsivante	Aumentadas		Desconoce	De 10 a 15 dias		Mas 6 consultas/Año	PCI
Extraccion difcil		Afeccion renal	Prematurez					Intubacion				De 15 a 20 dias			Gasto/fundu
Sin factor		Afeccion hepatica	Sindrome de dificultad respiratoria					Sedacion				De 20 a 25 dias			Sx West
		Afeccion hematologica	Cardioaptia					VAFO				De 25 a 30 dias			Epilepsia
		Afeccion gastrointestinal	RCU					Aminas				Mas de 30 dias			Muerte
		Afeccion metabolica	Labio y paladar hendido					Sildenafil							Desconocido
			Malformacion renal												
			Sindrome dismorfico												
			Atresia de esofago												
			Fetopatia diabetica												

lo transfonterelar TAC: tomografia axial computarizada EEG: electroencefalograma RM: resonancia magnética Tx: tratamiento EZ: enzimas cardiacas EN: estado neurologico al egreso ET: estimulación temprana DE: dias de estancia hospitalaria VN: valoración neurológica

2.- Cronograma de actividades:

	Julio 2019	Agosto 2019	Septiembre 2019	Octubre 2019	Noviembre 2019	Diciembre 2019	Enero 2019	Febrero 2019
Aprobación protocolo investigación	x							
Recolección de datos		x	x					
Análisis de resultados				x				
Presentación de protocolo					x			

3.- Consideraciones éticas

Aspectos éticos y marco legal

Esta tesis fue revisada y aprobada por el comité de ética de la coordinación de enseñanza del Hospital del Niño DIF Hidalgo y fue realizada bajo la ley 17 de investigación en salud fracción I de los Estados Unidos Mexicanos.

Respecto al Tratado de Helsinki, el desarrollo de este trabajo se realizó mediante la revisión de expedientes clínicos de donde se obtuvieron los datos requeridos para la conformación de este perfil epidemiológico sobre pacientes con asfixia perinatal. No se realizaron modificaciones en el tratamiento que pudieran poner en riesgo la integridad del paciente, únicamente se valoraron de forma objetiva los datos para llevar a cabo un perfil epidemiológico.

En cuanto a los principios operacionales del Tratado de Helsinki, se espera que, con esta tesis actualmente concluida, se obtenga un beneficio para las futuras generaciones que presenten la patología estudiada. Se realizó este trabajo con la finalidad de su publicación para que pueda estar al alcance de cualquier interesado al tema. Éste trabajo se realizó sin ningún conflicto de interés.

Conflicto de interés

El autor de este trabajo de investigación declara no tener ningún conflicto de interés.