

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO
COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN**



MONOGRAFÍA MÉDICA

**DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO CON ASFIXIA
PERINATAL.**

ESTUDIANTE

BEAGLY MARILENA OCHOA DE LEÓN

201743436

TEL: 35742433

CORREO: BEAGLY.O@GMAIL.COM

ASESOR

DRA. LESLY EUNICE DE LEÓN FUENTES

MSC. PEDIATRÍA

COLEGIADO NO. 19,459

REVISOR

DRA. DAMARIS HILDA JUÁREZ RODRÍGUEZ

MSC. PEDIATRÍA

COLEGIADO NO. 11,107

COORDINADOR COTRAG

**PhD. DR. JUAN JOSÉ AGUILAR SÁNCHEZ
EXPERTO EN INVESTIGACIÓN Y EDUCACIÓN**

COLEGIADO NO. 2,343

SAN MARCOS, SEPTIEMBRE DE 2024.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO**

AUTORIDADES UNIVERSITARIAS

MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO

Msc. Juan Carlos López Navarro.	Director
Licda. Astrid Fabiola Fuentes Mazariegos.	Secretario del consejo directivo
Ing. Agr. Roy Walter Villacinda Maldonado.	Representante de Docentes
Lic. Oscar Alberto Ramírez Monzón.	Representante estudiantil
Br. Luis David Corzo Rodríguez.	Representante estudiantil

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO**

MIEMBROS DE LA COORDINACIÓN ACADÉMICA

PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador académico
Ing. Agr. Carlos Antulio Barrios Morales	Coordinador carrera de Técnico en Producción Agrícola e Ingeniero Agrónomo con orientación en Agricultura Sostenible.
Lic. Antonio Etihel Ochoa López	Coordinador carrera de Pedagogía y Ciencias de la Educación.
Licda. Aminta Esmeralda Guillén Ruiz	Coordinadora carrera de Trabajo Social, Técnico y Licenciatura.
Ing. Víctor Manuel Fuentes López	Coordinador carrera Administración de Empresas, Técnico y Licenciatura.
Lic. Mauro Estuardo Rodríguez Hernández	Coordinador carrera de Abogado y Notario y Licenciatura en Ciencias Políticas y Sociales.
Dr. Byron Geovany García Orozco	Coordinador carrera Médico y Cirujano
Lic. Nelson de Jesús Bautista López	Coordinador Pedagogía Extensión Malacatán
Licda. Julia Maritza Gándara González	Coordinadora extensión Malacatán
Licda. Mirna Lisbet de León Rodríguez	Coordinadora extensión Tejutla
Lic. Marvin Evelio Navarro Bautista	Coordinador extensión Tacaná
PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Instituto de Investigación CUSAM
Lic. Mario René Requena	Coordinador área de Extensión

Ing. Oscar Ernesto Chávez Ángel	Coordinador carrera de Ingeniería Civil
Lic. Carlos Edelmar Velásquez González	Coordinador carrera Contaduría Pública y Auditoría
Ing. Miguel Amilcar López López	Coordinador extensión Ixchiguan
Lic. Danilo Alberto Fuentes Bravo	Coordinador carrera de Profesorado en Primaria Bilingüe Intercultural
Lic. Yovani Alberto Cux Chan	Coordinador carrera de Sociología, Ciencias Políticas y Relaciones Internacionales

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO**

COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

Dr. Byron Geovany García Orozco	Coordinador de la Carrera
Ing. Genner Alexander Orozco González	Coordinación área de Ciencias Básicas
Licda. María Elisa Escobar Maldonado	Coordinación área de Ciencias Sociales
PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez	Coordinación área de Investigación
Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco	Coordinación área de Ciencias Clínicas

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO**

MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

Presidente	PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez.
Secretaria	Licda. María Elisa Escobar Maldonado.
Vocales	Ing. Genner Alexander Orozco González. Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruiz. Dra. María Elena Solórzano de León. Dra. María Rebeca Bautista Orozco. Dra. Damaris Hilda Juárez Rodríguez. Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor. Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez. Dra. Jenny Vanessa Orozco Mínchez. Ing. Agr. Roy Walter Villancinda Maldonado. Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco. Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco. Dr. José Manuel Consuegra López. Dr. Allan Cristian Cifuentes López. Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez. Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco. Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez.



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 05 de julio de 2,024

Integrantes de la Comisión de Trabajos de Graduación COTRAG
Carrera: Medico y Cirujano
Centro Universitario de San Marcos
San Marcos.

De manera atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la **ASESORIA** del Trabajo de Graduación titulado **DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO CON ASFIXIA PERINATAL** de la estudiante **Beagly Marilena Ochoa de León**, con carné número **201743436**. Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de Graduación de tesis de la carrera Médico y Cirujano de Centro Universitario de San Marcos, por lo que dicto **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a revisión para su trámite correspondiente y demás procesos de graduación en esta prestigiosa carrera del CUSAM-USAC.

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

f. 

Dra. Lesly E. de León Fuentes MSc. Pediatría Colegiado No. 19,459
--

Dra. Lesly Eunice de León Fuentes
Col.No. 19,459
Pediatra
Asesora de Tesis
San Marcos



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 02 de agosto de 2,024

Integrantes de la Comisión de Trabajos de Graduación COTRAG
Carrera: Médico y Cirujano
Centro Universitario de San Marcos
San Marcos.

De manera atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que en mi calidad de revisora del Trabajo de Graduación titulado **DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO CON ASFIXIA PERINATAL** de la estudiante **Beagly Marilena Ochoa de León**, con carné número **201743436**. Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de Graduación de tesis de la carrera Médico y Cirujano de Centro Universitario de San Marcos, por lo que dicto **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a revisión para su trámite correspondiente y demás procesos de graduación en esta prestigiosa carrera del CUSAM-USAC.

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

f.

Dra. Damaris Hilda Juárez Rodríguez
Revisora de Tesis
Cól. No. 11,107
Pediatra
San Marcos

Damaris H. Juárez Rodríguez
Pediatra
Cól. 11,107

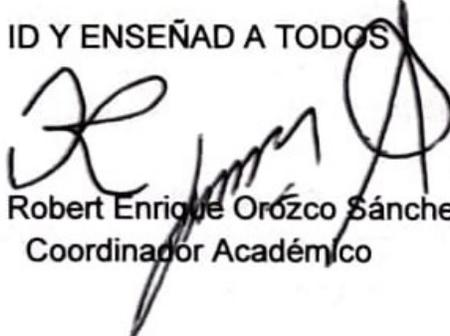
ESTUDIANTE: BEAGLY MARILENA OCHOA DE LEÓN
CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO.
CUSAM, Edificio.

Atentamente transcribo a usted el Punto **QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS, inciso a) subinciso a.11) del Acta No. 016-2024**, de sesión ordinaria celebrada por la Coordinación Académica, el 18 de septiembre de 2024, que dice:

“QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS: a) ORDENES DE IMPRESIÓN. CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO. a.11) La Coordinación Académica conoció Providencia No. CMCUSAM-81-2024, de fecha 17 septiembre de 2024, suscrita por el Dr. Byron Geovany García Orozco, Coordinador Carrera Médico y Cirujano, a la que adjunta solicitud de la estudiante: BEAGLY MARILENA OCHOA DE LEÓN, Carné No. 201743436, en el sentido se le **AUTORICE IMPRESIÓN DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO CON ASFIXIA PERINATAL**, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO. La Coordinación Académica en base a la opinión favorable del Asesor, Comisión de Revisión y Coordinador de Carrera, **ACORDÓ: AUTORIZAR IMPRESIÓN DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO CON ASFIXIA PERINATAL**, la estudiante: BEAGLY MARILENA OCHOA DE LEÓN, Carné No. 201743436, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO.”

Atentamente,

ID Y ENSEÑAD A TODOS


PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez
Coordinador Académico



c.c. Archivo
REOS/ejl

DEDICATORIA

A DIOS

Dador de vida y salud.

Por acompañarme en cada noche de desvelo y darme sabiduría para saber afrontar todas las adversidades que se cruzaron en el camino de mi formación y permitirme alcanzar mi anhelo.

A MIS PADRES

Marilena Yanett de León Calderón.

Quién ha sabido formarme en principios y valores a través de la humildad y amor que me han servido para resolver las adversidades con paciencia y sabiamente.

Antonio Etihel Ochoa López.

Quién a través de su experiencia supo instruirme en el camino del saber y ha servido como fuente de inspiración.

A MI HERMANO

Ángel André Castillo de León.

Por ser el pilar que da sustento a mi vida a través de una cálida espera al llegar a casa.

A MI ASESORA Y REVISORA

Dra. Lesly de León y Dra. Damaris Juárez.

Médicas pediatras que representan el mayor exponente como ejemplos a seguir. Por el tiempo, la paciencia y el conocimiento compartido para la elaboración del trabajo graduación.

A MI CASA DE ESTUDIOS

A la Tricentenaria Universidad de San Carlos de Guatemala y, en especial al Centro Universitario de San Marcos por brindarme la oportunidad de recibir una educación de calidad y permitir mi formación como profesional dedicada a procurar la salud de la población guatemalteca.

INDICE GENERAL

Contenido	No. Página
1. TÍTULO.....	xv
2. RESUMEN.....	xvi
3. INTRODUCCIÓN.....	1
4. NOMBRE DEL PROBLEMA.....	3
5. ARBOL DE PROBLEMAS.....	4
6. OBJETIVOS.....	5
6.1. General.....	5
6.2. Específicos.....	5
7. CUERPO DE LA MONOGRAFÍA.....	6
7.1. Capítulo I El recién nacido a término.....	6
7.1.1. Transición de la vida fetal a la vida extrauterina.....	7
7.1.2. Evaluación inicial del recién nacido a término.....	16
7.2. Capítulo II Asfixia Perinatal.....	20
7.2.1. Epidemiología de la asfixia perinatal.....	21
7.2.2. Factores de riesgo de asfixia perinatal.....	21
7.2.3. Etiología de la asfixia perinatal.....	28
7.3. Capítulo III Evento Hipóxico Isquémico.....	33
7.3.1. Fisiopatología del evento y la progresión a asfixia.....	35
7.3.2. Diagnóstico de la asfixia.....	38
7.3.3. Abordaje Inicial.....	40
7.4. Capítulo IV Disfunción Multiorgánica.....	42
7.4.1. Diagnóstico de la disfunción multiorgánica.....	43
7.4.2. Sistema Nervioso.....	48
7.4.3. Sistema Cardiovascular.....	52
7.4.4. Sistema Renal.....	58
7.4.5. Sistema Endocrino.....	62
7.4.6. Sistema Respiratorio.....	69
7.4.7. Sistema Gastrointestinal.....	71
7.4.8. Hepatitis Hipóxica y trastornos en la coagulación.....	73

7.4.9.	Sistema Inmunológico	74
7.5.	Capítulo V Complicaciones y Secuelas de la Disfunción Multiorgánica	78
7.5.1.	Infecciones Nosocomiales	79
7.5.2.	Insuficiencia Orgánica Crónica	80
7.5.3.	Estancia prolongada en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales	82
7.5.4.	Discapacidad en la infancia	83
7.6.	Capítulo VI Tratamiento actualizado de la Disfunción Multiorgánica	84
7.6.1.	Manejo en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales	86
7.6.2.	Manejo hidroelectrolítico	87
7.6.3.	Hipotermia Terapéutica	89
7.7.	Capítulo VII Prevención de la Disfunción Multiorgánica	90
7.8	Capítulo VIII Discusión y resultados	92
8.	CONCLUSIONES	99
9.	RECOMENDACIONES	100
10.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	101
11.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	102
12.	ANEXOS	109

INDICE DE FIGURAS

Figura 1	Árbol de problemas de la monografía médica.	4
Figura 2	Circulación fetal y neonatal.....	10
Figura 3	Eventos que impactan la salud neonatal.	30
Figura 4	Niveles de catecolaminas en el neonato asfíctico.	35
Figura 5	Patrones de lesión cerebral en encefalopatía hipóxico-isquémica.	52
Figura 6	Diferencia entre asfixia y normoxia en el miocito cardíaco.....	55
Figura 7	Electrocardiograma del recién nacido con miocardiopatía hipóxica	57
Figura 8	Fisiopatología del síndrome de aspiración de meconio por asfixia.....	70
Figura 9	Mediadores inflamatorios y estrés hipóxico en asfixia perinatal	76

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Escala Apgar para la evaluación inicial del recién nacido.....	18
Tabla 2	Factores asociados con un incremento del riesgo de muerte fetal.	23
Tabla 3	Marcadores del evento hipóxico-isquémico agudo.	34
Tabla 4	Sistema de Puntuación NEOMOD modificado.....	45
Tabla 5	Estadificación KDIGO para Lesión Renal Aguda Neonatal.....	60
Tabla 6	Cronograma de actividades de la monografía médica.....	101

1. TÍTULO

DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO CON ASFIXIA PERINATAL.

2. RESUMEN

Con el objetivo de describir las características de la lesión a los diferentes órganos tras un evento de asfixia perinatal y, así mismo los criterios para su diagnóstico se realizó una revisión de la literatura reportada entre los años 2020 a 2024 en el motor de búsqueda PubMed. Tomando en consideración únicamente al grupo de estudio, es decir los recién nacidos a término. Se seleccionó artículos en inglés y español, publicados en fechas a partir del año 2020 excluyendo aquellos publicados hace más de 5 años y libros de texto cuya última fecha de edición fuese anterior al 2020; con la finalidad de conocer que ocurre en los diferentes órganos y sistemas del recién nacido tras la asfixia perinatal.

La recopilación de información se realizó durante los meses de septiembre a diciembre del año 2023 hasta abril del año 2024 mediante las palabras clave y múltiples combinaciones de las mismas ((asphyxia) AND (newborn)) AND (organ)) AND (injury)) AND (hipoxia). Generando también un mayor número de datos al combinar con el órgano en específico de interés, a modo de ejemplo: ((asphyxia) AND (newborn)) AND (kydney), obteniendo datos cada vez más puntuales de series de casos, revisiones sistemáticas y estudios retrospectivos.

Con dichos resultados se conformó una red de datos que incluyó un total de 67 artículos los cuales fueron escogidos según los criterios de inclusión y exclusión. Posterior a la recolección de toda la información, se procedió al análisis y la interpretación mediante la lectura, el subrayado, el resumen y la elaboración de mapas conceptuales, mapas mentales y cuadros sinópticos con la finalidad de comprender los aspectos fundamentales de la misma y dada la naturaleza descriptiva de la revisión basar la construcción de las conclusiones en el criterio de la autora, en el contexto de la literatura existente.

Los órganos más afectados resultan ser aquellos con una alta tasa de consumo energético: hígado, riñón y corazón. Siendo el riñón el primer órgano afectado. Sin embargo, el sistema endocrino, gastrointestinal, inmune, y respiratorio pueden verse igualmente afectados compartiendo mecanismos fisiopatológicos, pero con distinciones individuales en su respuesta ante la hipoxia. El mecanismo compartido por todos los sistemas es la inflamación.

La anticipación temprana de una falla multiorgánica a través de la puesta en marcha de actitudes de diagnóstico y manejo preventivo en la unidad de cuidado intensivo y sala de recién nacidos es crucial para un tratamiento óptimo, que reducirá la mortalidad y mejorará el resultado neurológico y del resto de órganos, además de posibilitar una adecuada recuperación y pronto retorno a casa. El diagnóstico a través de evaluación física, estudios de laboratorio e imágenes determina el nivel de afectación orgánica y su correlación con el grado de encefalopatía hipóxico isquémica. La afectación es directamente proporcional a la severidad de la misma según hallazgos en esta revisión.

Palabras clave: Asfixia, neonato, lesión, órgano, hipoxia.

ABSTRACT

With the aim of describing the characteristics of the injury to the different organs after a perinatal asphyxia event and, likewise, the criteria for its diagnosis, a review of the literature reported between 2020 and 2024 in the PubMed search engine was carried out. Taking into consideration only the study group, i.e. term newborns. We selected articles in English and Spanish, published from the year 2020 onwards, excluding those published more than 5 years ago and textbooks whose last edition date was prior to 2020; with the aim of finding out what happens in the different organs and systems of the newborn after perinatal asphyxia.

The collection of information was carried out during the months of September to December of the year 2023 until April of the year 2024 using the keywords and multiple combinations of the same (((asphyxia) AND (newborn)) AND (organ)) AND (injury)) AND (hypoxia). Also generating a greater number of data by combining with the specific organ of interest, for example: ((asphyxia) AND (newborn)) AND (kydney), obtaining more and more timely data from case series, systematic reviews and retrospective studies.

With these results, a data network was formed that included a total of 67 articles, which were selected according to the inclusion and exclusion criteria. After collecting all the information, we proceeded to the analysis and interpretation by reading, underlining, summarizing and preparing concept maps, mind maps and synoptic tables in order to understand the fundamental aspects of the information and, given the descriptive nature of the review, to base the construction of the conclusions on the author's criteria, in the context of the existing literature.

The most affected organs are those with a high rate of energy consumption: liver, kidney and heart. The kidney is the first organ affected. However, the endocrine, gastrointestinal, immune, and respiratory systems can be equally affected, sharing pathophysiological mechanisms, but with individual distinctions in their response to hypoxia. The mechanism shared by all systems is inflammation.

Early anticipation of multiorgan failure through the implementation of diagnostic and preventive management attitudes in the intensive care unit and nursery is crucial for optimal treatment, which will reduce mortality and improve neurological and other organ outcomes, in addition to enabling adequate recovery and early return home. Diagnosis through physical evaluation, laboratory studies and imaging determines the level of organ involvement and its correlation with the degree of hypoxic ischemic encephalopathy. The involvement is directly proportional to its severity according to findings in this review.

Key words: Asphyxia, newborn, injury, organ, hypoxia.

3. INTRODUCCIÓN

La Organización de las Naciones Unidas (ONU) en el año 2015 propone que para el año 2030 debiera lograrse una reducción de la mortalidad neonatal en todos los países a menos de 12 por cada 1000 nacimientos.¹ En Guatemala la mortalidad neonatal asciende a 31 por cada 1000 partos. La asfixia perinatal en nuestro país se estima que llega a ser de 45-47 por cada 1000 nacimientos, de los cuáles 5-7 experimentan una asfixia perinatal severa que eleva dicha tasa de mortalidad.² Las repercusiones de un evento asfíctico en el período perinatal pueden ser desde efectos tan leves como una inadvertida dificultad para el aprendizaje hasta parálisis cerebral infantil. El conocimiento de las características del daño provocado a múltiples órganos debido a esta condición, y de los criterios para el diagnóstico de la Falla Orgánica Múltiple (FOM) en los recién nacidos a término que se asfixian, puede ayudar a mejorar la calidad de vida de este grupo de pacientes.

El período perinatal resulta ser un período crítico, casi tanto como el período que rodea la concepción. La criticidad de este período radica en que es el momento en el que ocurre la transición desde el entorno fetal dentro del útero materno al mundo exterior. Al no llevarse a cabo con precisión tal acontecimiento las consecuencias para el neonato son inmensurables, principiando con el riesgo de muerte inminente, o en su defecto, los riesgos derivados del daño a órganos y sistemas, en especial del cerebro que pueden ser permanentes.

La inadecuada transición a la vida extrauterina que priva al feto o neonato de oxígeno tiene como resultado el cuadro de asfixia perinatal, la cual se define como la condición en la que se produce un intercambio inadecuado de gases o insuficiencia en el flujo sanguíneo que conduce a hipoxemia e hipercapnia persistentes que ocurre en la proximidad del trabajo de parto y el parto.² Resulta ser una complicación común en los servicios de labor y partos, sala de operaciones, así como también en emergencia; tanto así que la OMS estima que entre 4 y 9 millones de recién nacidos por año padecen asfixia al nacer. Se estima además que, de los datos a nivel mundial en mortalidad neonatal, el 29% se debe a asfixia perinatal.¹

Durante la asfixia, la falta de oxígeno obliga al neonato a preservar una perfusión y oxigenación suficiente para el cerebro, el corazón y las glándulas suprarrenales a expensas de la redistribución del gasto cardíaco a estos órganos centrales de alta prioridad. El costo por preservar la vida: La disfunción multiorgánica. Esta condición se define por la ocurrencia de daño simultáneo a dos o más órganos o sistemas secundario a un evento agudo, en este contexto, la asfixia en el neonato. Ocurre una considerable afectación del cerebro, riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas además de trastornos hematológicos y en el sistema inmune.³ Los diferentes sistemas y órganos del recién nacido, aunque a término, son aún inmaduros lo que los vuelve susceptibles a la lesión

por hipoxia. Por tanto, la asfixia perinatal como cualquier falla orgánica posterior se asocia con un alto riesgo de complicaciones graves reversibles en algunos casos, pero de por vida en otros.

Un adecuado control prenatal asociado a una adecuada reanimación al nacer no solo salva la vida del neonato sino también previene secuelas neurológicas a largo plazo. Según datos estadísticos en Guatemala de los partos atendidos en la comunidad y trasladados sin vida a servicios de salud un 61% corresponde a casos de asfixia perinatal, seguido en un 29% casos de malformaciones congénitas y otras con porcentajes poco significativos.¹ El personal encargado de recibir y reanimar al neonato debe tener el conocimiento apropiado sobre las complicaciones de la inadecuada transición, la falla ventilatoria inicial y tomar en consideración que el tiempo es el principal factor determinante del desarrollo de secuelas por hipoxia.

Por ello, resulta trascendental la interpretación del comportamiento de cada órgano y sistema en el neonato asfíctico, así como la determinación del nivel de dicha afectación, correlacionándolo con las herramientas idóneas para estratificar el daño provocado, por ejemplo, una encefalopatía hipóxico-isquémica. Recopilar la evidencia científica más relevante que impulse la creación de estrategias actualizadas no solo para el diagnóstico sino también para el tratamiento, permitirá una reducción en la tasa de mortalidad neonatal y mejor calidad de vida en estos pacientes.

4. NOMBRE DEL PROBLEMA

DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA EN EL NEONATO ASFÍCTICO.

5. ARBOL DE PROBLEMAS

Figura 1 Árbol de problemas de la monografía médica.



Fuente: Elaboración propia, 2023.

6. OBJETIVOS

6.1. General

Describir las características del daño multiorgánico y los criterios para el diagnóstico de Falla Orgánica Múltiple en el recién nacido a término con asfixia perinatal.

6.2. Específicos

1. Identificar los procesos fisiopatológicos que llevan a la lesión multiorgánica tras el evento hipóxico-isquémico.
2. Determinar el nivel de afectación orgánica según el grado de encefalopatía hipóxico isquémica.
3. Recopilar las estrategias más actualizadas para el diagnóstico y tratamiento de lesión orgánica en el recién nacido asfíctico.

7. CUERPO DE LA MONOGRAFÍA

7.1. Capítulo I El recién nacido a término

Un recién nacido a término es un neonato que cumplió 37 semanas de gestación y menos de 42 semanas, quien según la fisiología tiene la capacidad de sobrevivir en el entorno extrauterino siempre y cuando no sea producto de un embarazo de riesgo. Los recién nacidos englobados en este grupo cuentan con las herramientas necesarias para completar satisfactoriamente las diferentes adaptaciones sistémicas y en el tiempo adecuado tras el nacimiento.

La estimación obstétrica de la edad gestacional no siempre es fiable y al momento del nacimiento es necesaria su determinación porque en la evaluación pueden existir discrepancias entre el peso, la altura y la circunferencia cefálica que justifican una estrecha observación clínica o pruebas de laboratorio, ya que puede tratarse de un recién nacido a término con patologías que modifican las características físicas o neurológicas esperadas. Si la edad gestacional estimada del recién nacido es inconsistente con los parámetros de crecimiento, se debe realizar una evaluación formal mediante una evaluación de Dubowitz-Ballard, la cual resulta ser la herramienta de puntuación más utilizada en la práctica contemporánea porque basa la caracterización del recién nacido según el grado de maduración física y neurológica.⁴

En posición de reposo normal los codos, las caderas y las rodillas del recién nacido a término sano están firmemente flexionadas, se espera que fije la mirada y siga la cara del examinador, pero esto puede requerir un tiempo considerable. Se observa un adecuado patrón respiratorio; puede estar presente un soplo sistólico fisiológico, transitorio o inocente atribuido en la mayoría de ocasiones a un conducto arterioso persistente (CAP) o a estenosis pulmonar periférica. Si hay un CAP al nacer, el soplo desaparece cuando se cierra, generalmente 15 horas después del nacimiento. Además, puede presentar acrocianosis en los primeros minutos de vida atribuido al cambio en la circulación.^{4,5}

En la piel existen diversas manifestaciones que no precisamente representan un motivo de preocupación ya que la mayoría de condiciones son benignas, sin embargo, es pertinente la observación minuciosa y detallada del tamaño, localización, forma, distribución y evolución en el tiempo de las mismas. El llanto es fuerte y puede presentar temblores finos benignos en la mayoría de ocasiones, durante los períodos de alerta y cuando se asustan, lloran o se enfadan y desaparecen al tercer día de vida.⁶

El nacimiento resulta ser un período crítico y aunque es considerado como el más natural de todos los procesos o cambios fisiológicos a los que se somete el humano, resulta en una paradoja: los recién nacidos son los pacientes más sanos y también más vulnerables en medicina, esto debido a que se exponen a cambios tan drásticos que suponen un reto a su supervivencia y que a la vez facilitan su adaptación y acoplamiento a la vida extrauterina.

7.1.1. Transición de la vida fetal a la vida extrauterina

Se define transición como el proceso de adaptación fisiológica de la vida fetal a la vida neonatal y resulta ser bastante complejo. Para sobrepasar el proceso de transición de manera exitosa, el feto es sometido a necesarios cambios en su fisiología conforme progresa la gestación y se acerca el momento del nacimiento. Cuando ocurre la separación feto-madre, el neonato se vuelve responsable de la funcionalidad de todo el organismo.⁶

El feto existe en el entorno protegido del útero, donde la temperatura está estrechamente controlada, los pulmones están llenos de líquido, la respiración fetal continua no es esencial, y el órgano de intercambio de gases es la placenta. La transición que se produce al nacer requiere que el recién nacido aumente la producción de calor continua, sustituya el líquido pulmonar por aire/oxígeno y aumente significativamente la respiración pulmonar para que pueda producirse el intercambio gaseoso en los pulmones.

Ciertos cambios fisiológicos tras la separación de la placenta, acontecen de manera inmediata como el inicio de la respiración y el cambio de la circulación fetal a la neonatal. La pérdida de la placenta de baja presión y su capacidad para facilitar el intercambio gaseoso, la circulación y el manejo de desechos fetales genera una necesidad de adaptación fisiológica.⁷ Los elementos clave necesarios para una transición satisfactoria a la vida extrauterina implican cambios en la termorregulación, la respiración y la circulación.

En el útero, la temperatura central del feto es aproximadamente 0.5°C superior a la de la madre y se pierde a través de la placenta y la piel. Tras el nacimiento, el gradiente de temperatura entre el recién nacido y el entorno es mucho mayor, y el calor se pierde rápidamente por radiación, convección, conducción y evaporación. Para adaptarse a la mayor pérdida de calor, el recién nacido debe producirlo a través de otros mecanismos, como la lipólisis del tejido adiposo pardo.⁴

Algunos aspectos de esta transición ocurren inmediatamente después del nacimiento, como la separación de la placenta, el inicio de la respiración y la transición de la circulación intrauterina a la circulación neonatal. Otros ocurren en cuestión de minutos e incluyen adaptaciones cardiopulmonares, neurológicas, glucémicas y térmicas de las que depende la supervivencia en la vida extrauterina. Sin embargo, otros aspectos se desarrollan en horas a días tras el nacimiento. Estos incluyen las adaptaciones endocrinas, metabólicas e inmunológicas. La transición en el ciclo de vida humano del feto dependiente, al recién nacido independiente es compleja, e involucra a todos los sistemas del cuerpo.⁶

7.1.1.1. Transición Respiratoria

En el medio intrauterino, el pulmón fetal es un órgano que carece de funcionalidad respiratoria, sin embargo, se mantiene abierto y estable debido a que se encuentra ocupado en su totalidad por líquido pulmonar. Tal sustancia se produce en el pulmón y no se trata de líquido amniótico. Se drena hacia el líquido amniótico debido a que mantienen una presión hidrostática muy parecida. Una transición pulmonar exitosa requiere de eventos que permitirán una adecuada adaptación, los más importantes son:

- Aireación, que implica llenar de aire al pulmón estable.
- Ventilación de los espacios aéreos,
- Apertura del lecho vascular pulmonar
- Relación equilibrada entre ventilación del espacio aéreo y perfusión vascular a nivel alveolar.

La aireación permite la estabilidad y apertura del pulmón en todo el ciclo de respiración. Es necesario conservar un adecuado volumen de aire al final de la espiración, también llamado: Capacidad Residual Funcional (CRF) para permitir que el intercambio gaseoso continúe durante la espiración. Sin embargo, el neonato posee una CRF reducida y consume el doble de oxígeno que los adultos. El volumen de cierre es mayor que la CRF en los neonatos, de tal manera que las vías respiratorias más pequeñas tienden a cerrarse durante la espiración, limitando el intercambio gaseoso, lo que lo vuelve susceptible a desaturaciones de oxígeno.⁷

El establecimiento de la ventilación posibilita la renovación constante de los gases en los espacios aéreos. En un intento de movilizar más volumen cada minuto, los recién nacidos aumentan su frecuencia respiratoria para ahorrar la energía que se necesitaría para generar una mayor presión, mientras movilizan el volumen de aire necesario para mantener el dióxido de carbono (Co₂) dentro del rango normal.⁶ La mayor proporción ventilación minuto y la CRF reducida puede generar fatiga respiratoria, aunado a que poseen una cantidad sustancial de fibras de músculo diafragmático de contracción lenta.

Cuando se abre el lecho vascular pulmonar el gas existente en los espacios aéreos se intercambia con los gases que llegan al pulmón a través de la circulación. Tal intercambio gaseoso es idóneo cuando existe un equilibrio entre la ventilación y la perfusión en cada unidad de intercambio. Si existen unidades pulmonares mal expandidas o con inadecuada ventilación, no se da una saturación completa de la hemoglobina por oxígeno ya que no se repuso lo suficiente para saturarla. Tal situación se puede normalizar si se mejora la aireación en las unidades de intercambio pulmonar y aumentando la concentración de oxígeno.

En cuestiones anatómicas la vía respiratoria y el pulmón del feto son capaces de mantener la vida a partir de la semana 22 o 23 de gestación, pero la transición se ve

realmente afectada en esta etapa tan temprana de la vida. Este dato sirve para demostrar la poderosa capacidad de supervivencia de un feto tan pequeño. En el recién nacido existe una extensión de espacio muerto mucho mayor que la del adulto, así como menos cantidad de alvéolos, los cuales son más gruesos y menos eficientes en el intercambio gaseoso. Además, los neonatos respiran por la nariz de forma obligada y tienen conductos nasales más estrechos, lo que explica una resistencia básica de las vías respiratorias que deben superar.

Tienen también, la cabeza más grande y el cuello más corto en relación al resto del cuerpo. Todo ello resulta ser un desafío ya que la necesidad al nacer es urgente. La posibilidad de succión del neonato es gracias a su lengua grande, la epiglotis larga, móvil, glotis estrecha y aritenoides grandes. Tales estructuras permiten un canal para la respiración nasal compuesto por la epiglotis y el paladar blando, mientras la leche pasa por la parte posterior de la lengua a través de la epiglotis. Esta característica anatómica le facilita la respiración mientras se alimenta, pero al ser un cartílago colapsable y tener tejido más dócil, el neonato se vuelve susceptible al edema, haciendo que la intubación neonatal sea aún más desafiante.^{6,7}

7.1.1.2. Transición cardiovascular

La circulación fetal es única porque el intercambio de gases se produce en la placenta. Cuando su función como fuente de intercambio de gases y nutrición del feto acaba, en el sistema cardiovascular acontecen cambios complejos, comenzando con la apertura del lecho vascular y el cambio de una circulación paralela a una en serie. Al perder a la placenta de baja presión hay un incremento en la resistencia vascular sistémica (RVS) y una disminución de la resistencia vascular pulmonar (RVP). El gasto cardiaco se duplica y con ello un incremento en el flujo sanguíneo a órganos con la finalidad de obtener un mayor metabolismo, favorecer el trabajo respiratorio y propiciar la termogénesis.⁶

La saturación media de oxihemoglobina fetal ronda el 50%, con un rango entre el 20% y el 80% en distintos puntos de la circulación fetal. Tras el nacimiento, la saturación de oxihemoglobina aumenta gradualmente durante los primeros 5 a 15 minutos de vida hasta alcanzar el 90% o más, a medida que los espacios aéreos eliminan el líquido pulmonar. La saturación normal de oxígeno (SpO₂) de la sangre en la aurícula izquierda fetal es aproximadamente del 65%. De la sangre expulsada del ventrículo izquierdo, el 60% llega a las coronarias y al cerebro.⁴

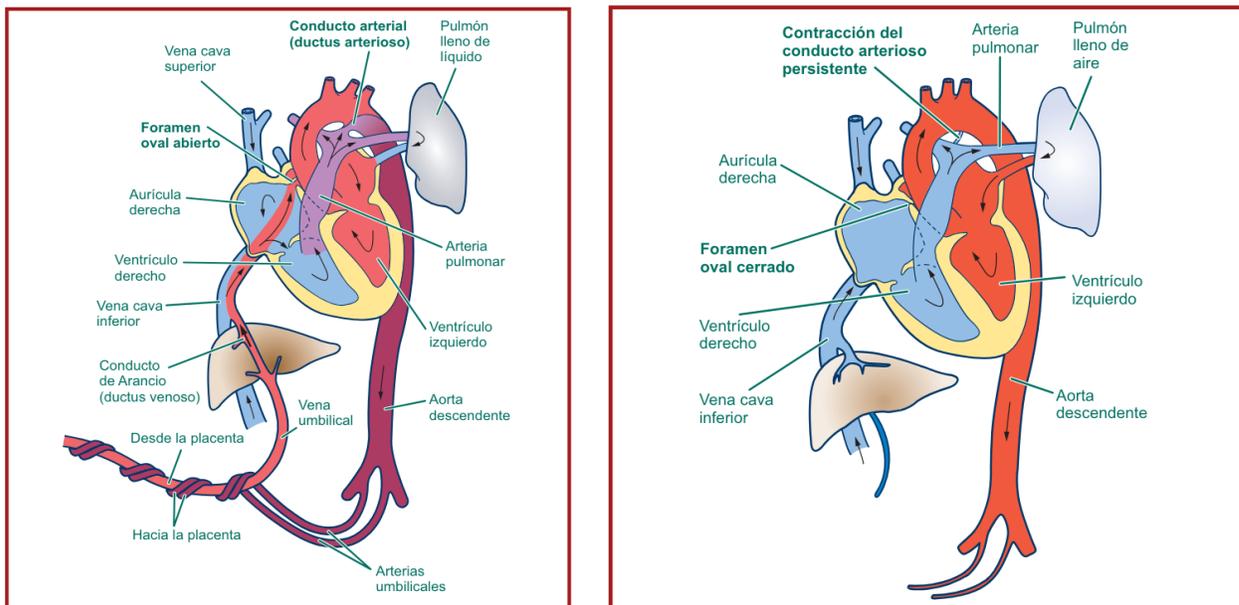
Al pinzar el cordón umbilical se reduce súbitamente el flujo sanguíneo a la aurícula derecha y comienza el llenado de la circulación pulmonar con la respiración, de igual forma aumenta el retorno de sangre y la presión en la aurícula izquierda. Al incrementarse la presión sistémica se fuerza al colgajo del foramen oval contra la pared de la aurícula

promoviendo un cierre funcional. Sin embargo, puede reabrirse si la presión auricular derecha supera a la de la presión en el lado izquierdo.

El conducto arterioso también se cierra, pero el mecanismo fisiológico es distinto. El incremento de las resistencias eleva la presión en la arteria aorta, mientras que reducción de la resistencia pulmonar reduce la presión en la arteria pulmonar, como resultado tras el parto, el flujo sanguíneo se redirige de la aorta hasta la pulmonar atravesando el conducto arterioso. Tras unas cuantas horas de vida neonatal, la pared muscular del conducto se contrae y en un plazo de 7 u 8 días esta vasoconstricción es tal que se interrumpe el flujo sanguíneo bloqueando su paso por el conducto. Esto se denomina cierre funcional del conducto arterioso. Posteriormente entre un mes y cuatro meses, el conducto se da la oclusión anatómica por completo secundario a fibrosis en su luz.

En la vida fetal la sangre que fluye del abdomen del feto se une a la sangre oxigenada de la vena umbilical y atraviesan el conducto venoso localizado por debajo del corazón, pero encima del hígado evitándose el consumo de oxígeno por este órgano. Al nacer la sangre de la vena umbilical se interrumpe por el pinzamiento del cordón y en un plazo de 3 horas la pared muscular del conducto interrumpe el flujo y sus paredes se cierran por contracción. Tal circunstancia genera una presión en la vena porta que pasa de ser 0 a 6-10mmHg, con ello el paso hepático se hace obligatorio, las diferencias en ambas circulaciones se exponen en la Figura 2. ⁸

Figura 2 Circulación fetal y neonatal.



Fuente: Asociación Americana del Corazón, 2020.

7.1.1.3. Transición Endocrina

Los recién nacidos tienen una mayor relación entre la superficie corporal y el peso, lo que los somete a perder calor corporal más fácilmente. Tienen un mecanismo compensatorio deficiente para prevenir la pérdida de calor, ya que no pueden temblar ni utilizar mecanismos vasoconstrictores. Nacen con tejido adiposo pardo, lo que permite la regulación térmica sin escalofríos, un proceso que consume oxígeno. Al nacer, los cambios cardiorrespiratorios y el estímulo frío en la piel activan la termogénesis en el tejido adiposo pardo. La grasa parda produce calor desacoplando el metabolismo oxidativo de la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP) en las mitocondrias, con la liberación de calor. Este proceso está modulado por las mismas hormonas que modulan la preparación fetal para el nacimiento y el período de transición.

Se debe evitar la hipotermia en los recién nacidos, ya que induce una respuesta de estrés, lo que provoca una cascada de eventos, que incluyen aumento de la demanda de oxígeno, vasoconstricción pulmonar, acidosis metabólica con vasoconstricción periférica e hipoxia tisular. Hay un aumento de la hormona de estimulación tiroidea (TSH) inmediatamente después del nacimiento, lo que provoca un aumento en la liberación de T4 y T3. La presencia de TSH es esencial para el desarrollo de la función neurológica adecuada y el crecimiento del recién nacido. La función tiroidea es parte del cribado neonatal.⁷

Durante la mayor parte del embarazo, la concentración de glucosa en el feto es 2/3 del nivel de azúcar en sangre de la madre, el límite inferior, es de aproximadamente 54 mg/dl. Aunque el hígado fetal es capaz de llevar a cabo la gluconeogénesis al principio del embarazo, el feto no produce glucosa durante la regulación homeostática normal. Básicamente se satisfacen las necesidades energéticas del feto a través de la transferencia de glucosa, aminoácidos, ácidos grasos libres, cetonas y glicerol a través de la placenta. A medida que se acerca el término del embarazo, se acumulará cada vez más glucosa y otros sustratos como glucógeno y grasa en respuesta a factores similares a la insulina y niveles bajos de glucagón fetal.

Cuando se detiene el flujo sanguíneo en el cordón umbilical, también se detiene el suministro de glucosa al feto a partir de la madre, provocando una caída fisiológica de las concentraciones de glucosa. Este "valle" de glucosa es normal para recién nacidos sanos, pero puede ser motivo de preocupación en los que nacen con enfermedades o en riesgo. En neonatos sanos, los niveles de glucosa inducen respuestas contra regulatorias y un retorno a los niveles normales de glucosa lo que regula la función del cerebro y el desarrollo saludable del mismo asegurando una transición exitosa.

La contra regulación es una adaptación fundamental que casi nunca falla en los recién nacidos sanos, e incluye los siguientes procesos fundamentales en el metabolismo: Producción de nueva glucosa a partir de fuentes internas: glucogenólisis y

gluconeogénesis; utilización de combustibles alternativos como sustratos para el metabolismo cerebral: lactato, cetonas, aminoácidos y ácidos grasos y reducción en el uso de glucosa por parte del cuerpo en respuesta a la disponibilidad limitada. En los recién nacidos a término sanos el punto más bajo sucede entre las primeras dos horas de vida. Entre las dos y cuatro horas se recupera y hasta las 72 horas alcanza niveles similares a los del adulto. ⁶

7.1.1.4. Transición Neuroconductual

La adaptación neuroconductual más urgente y crítica en el neonato es el establecimiento de una respiración regular. Para respirar el recién nacido necesita de una actividad coordinada en respuesta a receptores mecánicos y químicos. Un sistema nervioso y respiratorio en buen estado posibilitan el mantenimiento de un estricto pH sanguíneo y adecuado intercambio gaseoso a través de una actividad respiratoria adecuada, es por ello que el impulso respiratorio es bastante fuerte en el momento del nacimiento.

Al acercarse el nacimiento, el feto es cada vez más hábil en el control y modulación de los neuro comportamientos debido a la autorregulación cerebral, el cual se considera un mecanismo protector de la perfusión sanguínea cerebral en el contexto de una presión arterial extrema. Se desarrolla durante la vida intrauterina y durante todo el proceso de nacer. Pero resulta ser un desafío en las primeras horas y días de vida. Tal autorregulación está sujeta a la facilitación materna en el control de la actividad motora y del estado fisiológico. En los adultos se produce en el rango de presión arterial media 60-100mmHg y en el neonato el límite inferior de normalidad es de 30mmHg, se desconoce el límite superior.

La barrera hematoencefálica no está completamente desarrollada y es débil, es por ello que los medicamentos, en especial liposolubles, la penetran con mayor facilidad. La médula espinal se extiende hasta L3, dos segmentos por debajo de donde termina la médula adulta. En el recién nacido, el saco dural termina en S4 en comparación con S2 en un adulto. Además, también tienen una mayor cantidad de líquido cefalorraquídeo (LCR) y mielinización inmadura, lo que puede acortar y disminuir la potencia de los anestésicos locales en el LCR. ⁷

El recién nacido normal muestra signos de adecuada regulación neuroconductual los cuales son: movimientos de flexión y extensión suaves, predominancia del sueño silencioso, menor movimiento extensivo, mejora de la sincronización motora y de estado debido a niveles más bajos de cortisol. En un 60% de neonatos se presentan ciertos temblores finos en períodos de alerta o al dormir, enfado o susto, la mayoría son benignos y desaparecen en el día 3. ⁶

7.1.1.5. Transición Renal

El desarrollo del riñón comienza en la quinta semana de gestación y son capaces de producir orina a partir de la semana 16 de embarazo. La nefrogénesis finaliza alrededor de las semanas 34 a 36 de gestación, lo que significa que el número de nefronas no aumentará posteriormente. Después de nacer, la resistencia vascular renal (RVR) disminuye a medida que aumenta la presión arterial media. Inicialmente, sólo el 3 al 7% del gasto cardíaco se dedica al flujo sanguíneo renal (FSR), pero esto continúa aumentando hasta el 10% después de la primera semana de vida. La tasa de filtración glomerular (TFG) es sólo del 20 al 30% de la tasa de filtración glomerular de los adultos, por lo que los neonatos se exponen a efectos adversos de los medicamentos excretados por los riñones. ⁷

Los riñones del recién nacido no concentran la orina porque la función tubular no está completamente desarrollada, además el intercambio de líquido es libre con la madre por lo que no es necesaria la función de concentración y ello provoca una producción de orina inicialmente alta. Los niveles bajos en la TFG y el FSR hacen que los recién nacidos tengan dificultades para regular el volumen de líquidos, por lo que la administración de líquidos intravenosos siempre debe basarse en el peso corporal y la evaluación clínica; otra característica es su gran superficie corporal, lo que están sujetos a mayores pérdidas insensibles de líquidos.

La producción de orina aumenta gradualmente a lo largo de la gestación llegando a la producción de 10-20ml por hora. El principal componente del líquido amniótico es la orina por lo que la función excretora renal es fundamental. Posteriormente, el contenido total de agua corporal disminuye durante los primeros días debido a la ingesta mínima de agua y al aumento de la tasa de filtración glomerular. Este proceso produce una pérdida de peso fisiológica normal de 5 a 10% en los lactantes nacidos a término.

En el neonato a término, la mayor cantidad de agua corporal total es líquido extracelular y representa el 75% del peso del recién nacido. Debido al libre movimiento de pequeñas partículas químicas a través de la placenta, las concentraciones de electrolitos y creatinina al nacer reflejan los valores de la madre. En el período posnatal inmediato, la diuresis normal es de aproximadamente 1 ml/kg/h, pero es posible que los neonatos no orinen hasta las 12 a 24 horas de vida. Al tercer día se observa diuresis y la cantidad de excreción alcanza 5-7 ml/kg/h.

La transición saludable de los riñones se promueve mediante la lactancia materna exclusiva, la cual aporta un equilibrio óptimo de agua, sodio, potasio, fósforo y otros nutrientes. Los riñones también controlan el equilibrio ácido-base y los niveles de bicarbonato oscilan entre 20 y 24 mEq/l. Todos los recién nacidos tienen una capacidad limitada para tolerar el estrés metabólico y, si no se encuentran bien, se puede desarrollar

fácilmente acidosis metabólica, ya que la capacidad de adaptación a la hipovolemia, hipotensión y sobrecarga de líquidos es limitada. ^{6,7}

7.1.1.6. Transición gastrointestinal

Los recién nacidos tienen un tiempo de vaciamiento gástrico reducido y un menor tono del esfínter esofágico inferior, lo que provoca reflujo gastroesofágico. La alimentación hipertónica aumenta las demandas de energía intestinal, lo que podría resultar en isquemia intestinal y enterocolitis necrotizante (ECN). La lactancia materna favorece la motilidad intestinal y las primeras deposiciones son de meconio, cuyo color es verde oscuro o negruzco y suele aparecer en 24 a 36 horas. Cuando un recién nacido ingiere calostro, la primera leche materna, el color de las heces se vuelve más claro y la consistencia vuelve a la normalidad.

La inmadurez de la función hepática en el recién nacido afecta además los niveles de glucosa. El almacenamiento de glucógeno ocurre al final de la gestación, pero aún no es suficiente para ayudar al recién nacido en épocas de ayuno prolongado y el aporte energético se basa sobre todo en la lipólisis, hasta que pueda alimentarse adecuadamente. En ocasiones se requiere de infusiones suplementarias de glucosa durante estos períodos a una velocidad de 5 a 8 mg/kg/min para prevenir la hipoglucemia.⁴

El metabolismo del neonato duplica el de los adultos, lo que condiciona una demanda mayor del gasto cardíaco y volumen respiratorio minuto dos veces mayor. Además, el recién nacido cuenta con una capacidad excepcional ya que, si se administra una dieta adecuada el neonato tomará 90% de los aminoácidos para formar proteínas corporales, esto se explica porque la síntesis de proteínas plasmáticas inicia tras el nacimiento y es esencial para la formación de albúmina y alfa feto proteína. A pesar de esto, es 15-20% inferior a la de un niño. ⁸

En el feto, la placenta es la principal vía excretora de la bilirrubina no conjugada (BNC). Después del nacimiento, el hígado del recién nacido debe lidiar con la bilirrubina no conjugada circulante. Además, el recién nacido tiene una carga naturalmente alta debido a la sobreproducción, a una gran masa de eritrocitos y una vida útil reducida de los mismos. La circulación enterohepática permite su reabsorción y excreción del organismo en diferentes formas químicas. En recién nacidos sanos, este proceso facilita la eliminación y da a las heces su color natural. Sin embargo, en los recién nacidos que tienen dificultad para lactar, existe el riesgo de niveles anormalmente altos de bilirrubina y heces muy pálidas, lo que puede ser un signo de enfermedad hepática. ⁶

La ictericia está presente en hasta dos tercios de los recién nacidos sanos, lo que hace que la detección de la ictericia patológica sea un desafío continuo. La ictericia fisiológica

es un proceso autolimitado que puede estar presente en el recién nacido tras cumplidas 24 horas de vida y de igual manera es resultado del aumento de la bilirrubina no conjugada. Las enzimas citocromo p450 se encuentran solo en el 30% de los niveles de los adultos al nacer, lo que resulta en un inadecuado metabolismo de algunos medicamentos.^{6,7}

7.1.1.7. Transición hematológica e inmunitaria

Los recién nacidos nacen con hemoglobina fetal (HbF) que comprende del 70 al 90% de las moléculas de hemoglobina y permanece presente en circulación hasta aproximadamente los tres meses de edad, cuando se reemplaza gradualmente por la hemoglobina adulta (HbA). La HbF tiene una alta afinidad por el oxígeno, lo que hace que la curva de disociación oxígeno-hemoglobina se desplace hacia la izquierda. Por tanto, las presiones arteriales de oxígeno son más bajas en el recién nacido que en el adulto.

La presión parcial de oxígeno a la que la hemoglobina está saturada al 50% con oxígeno unido es de 19 mmHg para los recién nacidos frente a 27 mmHg para los adultos. El 2,3-bisfosfoglicerato (2,3 BPG) se une con menos fuerza a la hemoglobina fetal, lo que también contribuye a este desplazamiento hacia la izquierda. El nivel normal de hemoglobina neonatal es de 18 a 20 g/dl. Debido al hígado inmaduro del recién nacido, los factores de coagulación dependientes de la vitamina K son deficientes durante los primeros meses de vida, por lo que la vitamina K se administra en la sala de partos para prevenir la enfermedad hemorrágica del recién nacido.⁶

Los desafíos en lo que concierne a la inmunidad a los que se enfrenta el neonato durante la transición incluyen: Infecciones maternas, exposición a antibióticos antes o después del nacimiento, contacto piel a piel retardado, necesidad de oxígeno suplementario o ventilación mecánica, intervenciones médicas y de enfermería, nutrición artificial y complementos nutricionales e infecciones neonatales. Tras el nacimiento además, en un 50% de recién nacidos aparece una erupción elevada, caracterizada por pápulas eritematosas rodeadas por un anillo eritematoso y es conocido como eritema tóxico neonatal. Este tipo de padecimiento es causado por la reacción de la piel del recién nacido a la flora comensal de la piel. La respuesta es mediada por macrófagos neonatales.

El recién nacido adquiere por herencia gran parte de la inmunidad de la madre, mediante el traspaso de anticuerpos por la placenta. Sin embargo, no son suficientes ya que su capacidad para producirlos por su cuenta es limitada. En el período neonatal, las inmunoglobulinas decrecen hasta un 50% la concentración al nacer y con ello el descenso en la actividad del sistema inmunológico. La concentración de gammaglobulinas alcanza la normalidad aproximadamente a los 12-20 meses de edad.

A pesar de la disminución de las inmunoglobulinas, que representan el grupo más grande de gammaglobulinas, los anticuerpos heredados protegen al lactante de enfermedades como la polio, difteria y sarampión. Es por ello que no es necesario vacunarlos contra tales padecimientos antes de los 6 meses. En relación a las alergias en los recién nacidos a término no son comunes. No obstante, cuando comienzan a formar sus propios anticuerpos pueden desencadenar reacciones alérgicas que pueden ser graves como eccema, trastornos digestivos y anafilaxia. Conforme a su crecimiento el desarrollo inmunitario protege contra tales estados. ⁸

7.1.2. Evaluación inicial del recién nacido a término

En la sala de partos, el objetivo principal de la evaluación inicial es el reconocimiento de aquellos neonatos con anomalías significativas que puedan llevarle a la morbilidad grave o mortalidad temprana, si no se detectan de manera oportuna. Por ello, resulta trascendental una evaluación óptima y sistematizada para determinar el estado del paciente al nacer, tomando en cuenta si se trata de un recién nacido “normal” o es un recién nacido en “riesgo”.

Es posible identificar a los recién nacidos en riesgo si se conoce los antecedentes gineco obstétricos y médicos maternos, el curso del embarazo, antecedentes familiares, las condiciones psicosociales, las condiciones del parto en el período de dilatación y expulsivo y todo aquello que sirva para anticipar el desenlace tras el nacimiento. Es por ello que el pediatra se vuelve un periodista de investigación. Se espera identificar antes del parto: factores de riesgo médicos neonatales tempranos y factores de riesgo de problemas psicosociales que no permitan el alta al no considerarse seguro para el neonato. ⁴

La vida del recién nacido está determinada por la calidad de la atención que recibe en las primeras horas. En todos los partos debe estar presente por lo menos una persona realmente calificada, encargada de llevar a cabo los pasos iniciales del cuidado de un recién nacido, cuya única responsabilidad sea la atención del neonato. Si existen factores de riesgo presentes se debería contar con 2 personas calificadas. La cantidad de miembros del equipo depende del riesgo, la cantidad de neonatos nacidos y el entorno. Dentro de los miembros debe incluirse a un miembro capacitado en intubación endotraqueal, compresiones torácicas, acceso vascular y administración de medicamentos. ⁹

Los cuidados inmediatos del recién nacido durante la evaluación inicial, comienzan con la determinación de la edad gestacional, el patrón respiratorio, las características del llanto y el tono muscular. El recién nacido que respira sin dificultad, llora vigorosamente al nacer y tienen buen tono muscular, se debe cubrir con una manta caliente y llevar a

apego piel a piel con su progenitora, algunos no requieren estimulación táctil o succión de rutina. Si no hay un adecuado esfuerzo respiratorio o surge apnea tras el nacimiento está indicada la estimulación táctil que puede propiciar el inicio de una respiración efectiva, posicionando la cabeza a fin de garantizar la apertura de la vía aérea. Tal intervención se limita a secar al neonato y/o frotar espalda y planta de los pies.^{9,10}

La determinación de la edad gestacional es prioritaria debido a que los recién nacidos a término tempranos categorizados entre las semanas 37 0/7 y 38 6/7 tienen una tasa de morbilidad mayor que los neonatos a término tardíos nacidos entre 39 y 42 semanas de gestación. Los recién nacidos a término tempranos tienen un mayor riesgo de hipoglucemia, necesidad de asistencia respiratoria, incluida intubación y ventilación mecánica, necesidad de administración de líquidos o antibióticos por vía intravenosa, hiperbilirrubinemia en comparación con los neonatos más maduros.¹¹

Si durante la evaluación inicial se visualiza líquido obstruyendo la vía aérea, la boca y nariz pueden aspirarse con ayuda de una perilla de aspiración neonatal. Posteriormente, es necesario evaluar la frecuencia auscultando la región precordial, ya que se considera el mejor indicador de una adecuada ventilación. Además, se debe tomar oximetría de pulso para conocer el grado de saturación de oxígeno o la necesidad de iniciar suplementario.¹²

Al minuto de nacimiento, se pinza y corta el cordón umbilical. Para recién nacidos a término, podría pinzarse tardíamente el cordón con un retraso entre 30 y 60 segundos, lo cual podría mejorar los valores hematológicos, pero también aumentar el riesgo de hiperbilirrubinemia y necesidad de fototerapia. Si el recién nacido establece una respiración regular, se lleva a cabo a una adecuada transición cardiovascular lo que se traduce en un tono de piel rosado.⁹

La puntuación de Apgar de 10 puntos, independientemente de la causa subyacente, se ha utilizado de forma rutinaria en todo el mundo durante más de 60 años para evaluar rápida y sumariamente la condición y el pronóstico de cada nuevo paciente recién nacido. La puntuación a los 5 minutos después del nacimiento se ha utilizado más ampliamente como índice de la condición neonatal temprana que la puntuación al minuto 1. Para algunos autores es considerada anticuada, debido a los cambios dramáticos en la atención de los recién nacidos en los últimos años, pero los estudios aún han encontrado que la puntuación de Apgar es útil para evaluar clínicamente el riesgo de muerte neonatal temprana.^{13,14}

Si la puntuación de cinco minutos es ≤ 6 , se debe evaluar una puntuación de 10 minutos. El 90% de los recién nacidos tienen puntuaciones de Apgar de cinco minutos de 7 a 10 y, por lo general, no requieren ninguna intervención adicional. Los recién nacidos con puntuaciones en este rango tienen respiración o llanto espontáneo, buen tono muscular y buen color. Pueden ser admitidos en la sala de recién nacidos para recibir atención de

rutina siempre y cuando estén a término. Aproximadamente el 1% de los recién nacidos requieren reanimación al nacer. La puntuación de Apgar no debe utilizarse como herramienta de pronóstico. Si bien es sabido las puntuaciones más bajas se asocian con tasas más altas de mortalidad y morbilidad neonatal pero no predice con precisión los resultados en pacientes individuales.¹⁵

Existen métodos de evaluación más precisos, como el pH sanguíneo, el lactato arterial del cordón, el exceso de bases y otros indicadores que reflejan la acidosis metabólica. Sin embargo, estos indicadores avanzados no están disponibles en todos los hospitales o centros de atención y la obtención de resultados implica tiempo. La ventaja de la puntuación de Apgar sobre estos estudios es que está disponible inmediatamente en el sitio y los resultados basados en la puntuación también se pueden utilizar para un iniciar una intervención oportuna. Por lo tanto, la puntuación de Apgar se ha utilizado clínicamente para guiar la necesidad de reanimación neonatal.

A cada categoría se asigna una puntuación entre 0 y 2 según el grado de adaptación. Una puntuación entre 7-10 indica ausencia de dificultad para adaptarse a la vida extrauterina, de 4-6 una dificultad moderada y de 0-3 una dificultad grave. La valoración se realiza al primer minuto de vida e indica la tolerancia del recién nacido al proceso de nacimiento; la valoración a los 5 minutos indica la adaptación al medio extrauterino y es el mejor predictor de la supervivencia en el neonato. También se indica como se mencionó, una tercera valoración a los 10 minutos, los parámetros evaluados en la escala se mencionan en la Tabla 1.¹⁶

Tabla 1 Escala Apgar para la evaluación inicial del recién nacido

Signo	0 puntos	1 punto	2 puntos
Frecuencia cardíaca	Ausente	<100 lpm	>100 lpm
Esfuerzo respiratorio	Ausente	Lento, irregular	Adecuado, con llanto
Tono muscular	Flácido	Ligera flexión	Movimiento activo
Irritabilidad refleja	Ausente	Gesticulación	Llanto vigoroso
Color	Azul, pálido	acrocianosis	Rosado

Fuente: Mayol, M. 2021.

Una vez completados los pasos de la evaluación inicial: proporcionar calor, secar, estimular de ser necesario, posicionar la cabeza y el cuello a fin de mantener abierta la vía aérea y eliminación de secreciones, se debe continuar evaluando constantemente la respiración, el tono, el color y la temperatura del neonato para descartar la necesidad de cualquier intervención adicional. Posteriormente, la madre debe comenzar a amamantar a su neonato.⁹

En cuanto a la exploración física del recién nacido sano, se debe evaluar todas las partes del cuerpo, pero debido a la necesidad de apego inmediato a la madre tras el nacimiento, no es posible examinarlo de forma exhaustiva o minuciosa al nacer, por lo que debe evaluarse cada 30 a 60 minutos para garantizar que ya no se requieran más intervenciones y/o evaluaciones más allá de la atención de rutina para una transición exitosa a la vida extrauterina. Los parámetros clínicos se monitorean comenzando en la sala de partos y continuando en la sala de alojamiento conjunto.

La temperatura axilar normal debe estar entre 36,5 y 37,5 °C para un recién nacido en el cunero. La fiebre inicial puede reflejar fiebre materna o el ambiente intrauterino. La hipertermia o hipotermia persistente puede ser un signo de sepsis y contribuir a trastornos metabólicos como hipoglucemia o acidosis. La frecuencia respiratoria normal es de 40 a 60 respiraciones por minuto y debe contarse durante un minuto completo. La taquipnea puede ser un signo de enfermedad respiratoria o cardíaca. La apnea puede ser secundaria a la exposición a medicamentos maternos (anestesia o sedación materna), un signo de deterioro neurológico o sepsis.

La frecuencia cardíaca debería ser de 120 a 160 latidos por minuto, pero puede disminuir de 85 a 90 por minuto en algunos recién nacidos a término durante el sueño. Una frecuencia cardíaca demasiado alta o baja puede ser un signo de patología subyacente, como enfermedad cardíaca, sepsis y trastornos metabólicos. En el aspecto físico la cianosis central labios, lengua y tronco central puede ser indicativa de una enfermedad respiratoria o cardíaca. En lo que concierne al tono, la hipotonía puede ser secundaria a la exposición a medicamentos maternos o fiebre materna durante el trabajo de parto o ser indicativa de un síndrome subyacente, sepsis, deterioro neurológico o trastorno metabólico como hipoglicemia.

Se debe aplicar ungüento oftálmico de eritromicina dentro de las dos horas posteriores al nacimiento como profilaxis de la conjuntivitis gonocócica, independientemente del tipo de parto. La cual no protege contra la conjuntivitis por clamidia. Así también, se debe aplicar una dosis de vitamina K1 o fitomenadiona como medida profiláctica contra el sangrado por su déficit. La dosis es dependiente del peso y puede retrasarse hasta seis horas tras el nacimiento. Por último, deben someterse a una evaluación exhaustiva dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento para identificar cualquier anomalía o condición que pueda alterar su proceso de adaptación a la vida neonatal o requerir intervención adicional.¹⁵

7.2. Capítulo II Asfixia Perinatal

La asfixia perinatal se define como la condición de alteración del intercambio de gases o flujo sanguíneo inadecuado que conduce a hipoxemia e hipercapnia persistentes que ocurren en la proximidad temporal del trabajo de parto y el parto. Es importante diferenciar tres términos importantes: hipoxia, hipoxemia y asfixia. La hipoxemia es la reducción en la concentración de oxígeno limitada a sangre arterial. Si la deficiencia de oxígeno comienza afectar concretamente los tejidos periféricos es hipoxia y se establece asfixia cuando existe un déficit general de oxígeno que afecta órganos centrales de alta prioridad como el corazón, el cerebro y las glándulas suprarrenales.^{2,14}

Sin embargo, la mejor definición de asfixia perinatal es bioquímica: Trastornos del intercambio gaseoso secundario a una reducción del flujo sanguíneo placentario, que se manifiesta por un pH en la arteria umbilical en la primera hora de vida inferior a 7,15 referido como acidemia fetal grave. Clínicamente, es la incapacidad de iniciar o mantener la respiración espontánea después del nacimiento con hipoxia e hipercapnia progresivas que conducen a acidosis.⁶

La asfixia perinatal puede provocar profundas secuelas sistémicas y neurológicas debido a la disminución del flujo sanguíneo y/o del oxígeno al feto o al neonato durante el período periparto. Cuando el intercambio de gases placentario prenatal o pulmonar postnatal inmediato se ve comprometido o cesa por completo, hay una falta parcial o completa de oxígeno que afecta a todo el organismo lo que pone en peligro la adaptación neonatal a la vida extrauterina.

En casi todos los fetos durante el trabajo de parto se presenta hipoxemia, pero es la intensidad, la duración y la naturaleza repetitiva del cuadro, aunado a la capacidad individual de cada uno de hacer frente a la situación lo que determina la gravedad del episodio. El feto en riesgo, se prepara dentro del útero para defenderse ante tal cuadro poniendo en marcha algunos mecanismos de defensa, principiando con la disminución de la actividad que no es vital, aumentando la capacidad de entrega de oxígeno a los tejidos, activación del sistema nervioso simpático para la posterior redistribución del flujo sanguíneo hacia órganos prioritarios y el cambio del metabolismo hacia la vía anaeróbica.

Como es de esperarse los mecanismos de defensa fetales frente a la hipoxemia inicial se vencen y el feto pasa a la fase de hipoxia. La producción de trifosfato de adenosina (ATP) se vuelve insuficiente para sostener el balance energético y al desviarse por la vía anaeróbica la cantidad de lactato incrementa llevando a una acidosis metabólica por consumo y agotamiento de los amortiguadores. Si tal cuadro afecta a órganos centrales, además de los periféricos previamente desprovistos de oxígeno, se establece una falla orgánica múltiple. Por tanto, la asfixia es la combinación de hipoxia, acidosis metabólica y disfunción multiorgánica.¹⁴

7.2.1. Epidemiología de la asfixia perinatal

La Organización Mundial de la Salud define la asfixia al nacer como la “falta en iniciar o mantener la respiración espontánea al nacer” y se cree que la disfunción multiorgánica que a menudo resulta es responsable del 23% de las muertes neonatales a nivel mundial, es decir, una cuarta parte de todas las muertes neonatales en todo el mundo. La asfixia neonatal además, es una de las tres principales causas de mortalidad en niños menores de cinco años con un 11%, después del parto pretérmino con el 17% y la neumonía con un 15%.

Aproximadamente 4 millones de niños menores de cinco años mueren cada año, de los cuáles el 45% ocurre durante el período neonatal y el 75% de las muertes neonatales ocurre en países de bajos ingresos. En los países en desarrollo, las muertes neonatales representaron el 52% de toda la mortalidad de menores de 5 años. Sin embargo, la mayoría de casos se debe a causas prevenibles, incluida la asfixia perinatal. En Guatemala, la asfixia al nacer es una de las principales causas de mortalidad neonatal y representa el 34%.¹⁷

En la mayoría de los países desarrollados, la asfixia al nacer representa menos del 0.1% de las muertes de recién nacidos. Sin embargo, oscila entre 4.6 de cada 1000 y 7-26 de cada 1000 nacidos vivos en los países en desarrollo. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos indica que el parto en casa se asocia con una duplicación de la incidencia de muerte perinatal de 1.8 a 3.9 por cada 1000 nacimientos y triplica la incidencia de disfunción neurológica o convulsiones en el recién nacido de 0.4 a 1.3 por 1000 nacimientos.¹⁸

En general, la incidencia de asfixia perinatal es de 45 a 50 por 1000 nacidos vivos. La asfixia grave ocurre en 0.5% a 0.7% de los recién nacidos. Sin embargo, la incidencia de encefalopatía hipóxico-isquémica es de 1-1.5 por cada 1000 nacidos vivos. Actualmente se requiere tratamiento mediante hipotermia terapéutica en 0.6 a 0.8 de los casos por 1.000 nacidos vivos asfixiados. Un 25% adicional sufre discapacidad infantil debido a secuelas relacionadas con la asfixia perinatal.¹⁹

7.2.2. Factores de riesgo de asfixia perinatal

Un factor de riesgo es definido como una circunstancia propia del paciente o ajena a él, que pone en peligro su vida o el desenlace hacia la resolución de una patología. Desde el momento de la concepción, el embrión está expuesto a diversas situaciones que de no ser reconocidas podrían repercutir drásticamente en su correcto desarrollo dentro del

útero. Tales situaciones o circunstancias puede que no se presenten si no es hasta el momento en el que la gestante inicia con labor de parto.

Independientemente, cualquier circunstancia o factor que interfiera con la transición de la vida fetal a la vida extrauterina debe ser conocido y considerado por el médico que se prepara para recibir al neonato, así como por el médico obstetra que da seguimiento a la paciente en control prenatal. Como fue mencionado, en cierto porcentaje de la población neonatal que se asfixia, la causa o los factores de riesgo que influyeron en la aparición del cuadro no se conocen. Por tanto, debe tenerse en consideración que todo feto, teniendo o no factores de riesgo, puede experimentar asfixia.

Hay varios factores relacionados con el embarazo que aumentan el riesgo. La mayoría son de naturaleza impredecible. Por ejemplo, la rotura uterina y el desprendimiento de placenta son factores importantes, pero tienen un inicio repentino y generalmente impredecible. Otras afecciones, como la presentación de nalgas, pueden reducir notablemente el riesgo con un parto por cesárea. Paradójicamente, esto conlleva un riesgo de rotura uterina en un embarazo posterior.¹⁸

La mayoría de los embarazos en los que existen factores de riesgo tendrán resultados normales, lo que hace que el manejo del paciente de "alto riesgo" sea problemático. El estado fetal no tranquilizador, anteriormente llamado sufrimiento fetal, es el cuadro fetal que, en obstetricia, anticipa la necesidad de resolución del embarazo por vía alta, así como la adopción de conductas especiales en la gestante a término. En el feto próximo a nacer, la frecuencia cardíaca se modifica constantemente a valores extremos en respuesta a cambios en su entorno o estímulos externos. Estos cambios podrían ser esperados en pacientes gestantes en las que existen condiciones médicas que suponen un riesgo para el nacimiento del neonato.

La asfixia es resultado de múltiples factores, que se pueden agrupar según el momento de aparición como factores ante parto 50–70%, factores intra parto 20–40% y factores posparto 10%. Los factores de riesgo comunes incluyen la edad materna, edad gestacional, diabetes, drogas y alcohol, trastornos hipertensivos, sangrado en el segundo o tercer trimestre, parto prolongado, cesárea, parto instrumental, rotura prolongada y prematura de membranas, meconio, infección materna y comorbilidad durante el embarazo. El reconocimiento temprano y el manejo de los factores de riesgo de la asfixia al nacer son pilares para reducir las muertes neonatales y mejorar la calidad de vida neonatal. Por lo tanto, es necesario identificarlos para tomar las intervenciones adecuadas. Los factores asociados con el riesgo de muerte fetal se resumen en la tabla 2.²⁰

Tabla 2 Factores asociados con un incremento del riesgo de muerte fetal.

Maternos	
○ Diabetes pregestacional gestacional	○ Trastornos de la Tiroides
○ Trastornos hipertensivos en el embarazo	○ Lupus Eritematoso sistémico
○ Anemia drepanocítica	○ Síndrome antifosfolipídico
○ Enfermedad Renal	○ Fertilización In Vitro
○ Enfermedad Cardíaca	○ Uso y abuso de sustancias
○ IMC antes del embarazo >35kg/m2	○ Edad >35 años
Fetales	
○ Restricción del crecimiento Uterino	○ Disminución del movimiento
○ Gestación múltiple	○ Anomalía fetal y aneuploidía
Obstétricos	
○ Muerte fetal previa	○ Embarazo postérmino
○ Colestasis	
Placentarios	
○ Desprendimiento crónico	○ Inserción velamentosa del cordón
○ Vasa Previa	○ Arteria umbilical única
○ oligohidramnios	○ Polihidramnios

Fuente: Wesley, R. 2021.

7.2.2.1. Factores maternos

El vínculo entre las comorbilidades maternas y la asfixia perinatal es innegable. La mayoría de estas comorbilidades, como la hipertensión y las cicatrices uterinas por antecedentes de cesárea, provocan complicaciones impredecibles que ocurren sólo en una minoría de mujeres. Aunque los factores de riesgo son relativamente comunes, es posible que el tratamiento se ofrezca demasiado tarde para marcar una diferencia en las tasas de asfixia al nacer.

Como regla general, el primer parto vaginal de una mujer es el que lleva más tiempo y se ha considerado que las mujeres nulíparas tienen un trabajo de parto normal con duraciones más largas de las fases latente y activa del parto. Así mismo, la segunda etapa es de esperarse que sea más larga en comparación con las mujeres que han tenido hijos. Sin embargo, se desconoce el efecto que esto tiene sobre la tasa de asfixia al nacer. El parto en sí no es la causa de la asfixia al nacer en la mayoría de los partos espontáneos de mujeres nulíparas y los problemas inherentes a la placenta o al feto que preceden al parto pueden tener una mayor contribución al riesgo.

Se considera actualmente que la gran mayoría de partos prolongados y de primíparas no resultará en recién nacidos asfixiados. Por lo que no se considera el efecto de reducir el trabajo de parto normal mediante instrumentación o con cesárea. Por el contrario, se considera a la mayor paridad como mayor factor de riesgo en comparación por el riesgo de desprendimiento placentario y la rotura uterina. También la cesárea en realidad podría aumentar el riesgo de asfixia perinatal en todos los recién nacidos después de la primera por que la rotura uterina rara vez ocurre sin un parto por cesárea previo.¹⁸

Las complicaciones del embarazo como hipertensión y diabetes están establecidas como factores de riesgo de asfixia perinatal pero no está claro si el riesgo que atribuyen puede mitigarse durante el parto. Sin embargo, los recién nacidos de madres con comorbilidad durante el embarazo tienen tres veces más probabilidades de desarrollar asfixia al nacer que los hijos de madres sanas. Constituyendo los factores de riesgo más importantes de mortalidad perinatal.^{17,18}

Después de que un neonato se asfixia, no es raro que los padres y, de hecho, el resto de médicos especulen que el resultado habría sido diferente si se hubiera realizado una cesárea antes o en lugar de un parto vaginal. A los obstetras se les enseña con frecuencia que "los minutos importan". Sin embargo, las cesáreas realizadas por indicaciones de emergencia que ocurren con más de 30 minutos desde que se tomó la decisión de proceder al parto no se asocian con peores resultados neonatales que las realizadas de manera más oportuna. Se incluye como factor de riesgo debido a que los neonatos nacidos mediante cesárea es posible que tengan madres con complicaciones que indicaban el procedimiento o que la decisión sobre cesárea se haya tomado tarde, después de que se hayan producido las complicaciones.

La probabilidad de desarrollar asfixia al nacer entre recién nacidos de madres con trabajo de parto prolongado mayor a 12 horas es aproximadamente tres veces mayor que la de un neonato cuyo trabajo de parto aconteció sin complicaciones. Esto puede deberse a que, si el parto no se desarrolla normalmente, la madre puede sufrir complicaciones graves, como infección materna y por consiguiente neonatal, deshidratación, agotamiento o rotura del útero y del feto, lo que puede contribuir a la aparición del cuadro de asfixia, pero como se mencionó en el apartado anterior no es considerado una indicación de cesárea urgente si el monitoreo fetal es normal.¹⁷

Se ha descrito que el uso de ventosas o fórceps durante el parto también resulta ser un factor de riesgo de aparición del cuadro ya que aumenta tres veces el riesgo, en comparación con los nacidos mediante parto vaginal espontáneo. Una posible razón es que el sufrimiento fetal provocado por la extracción con vacío con fórceps ejerce presión sobre el cerebro del recién nacido, lo que puede provocar hemorragia intracraneal y asfixia, siendo indicación principal de cesárea de emergencia, un factor de riesgo conocido de asfixia al nacer.^{17,21} Junto con los cambios cardiovasculares, las convulsiones maternas y el tratamiento anticonvulsivo también pueden contribuir a la depresión fetal y a puntuaciones Apgar más bajas al nacer lo que podría significar asfixia neonatal.²²

Como se menciona en el párrafo anterior el parto por cesárea también es un factor de riesgo conocido. La razón podría ser que la mayoría de las gestantes se programan tarde debido a complicaciones del parto o a que se retrasa la decisión de someterse a una cesárea, lo que aumenta la tasa de asfixia. Otra posibilidad es que, durante un parto vaginal normal, el paso por el canal del parto somete al tórax fetal a ser comprimido, provocando la evacuación de las secreciones. Esto reduce la probabilidad de desarrollar asfixia, pero este beneficio fisiológico no se observa en los partos por cesárea. Este hallazgo puede servir como advertencia para que las intervenciones se decidan cuidadosamente durante la atención intraparto para reducir indicaciones innecesarias de parto vaginal asistido y cesárea para reducir el número de recién nacidos asfixiados.²¹

7.2.2.2. Factores fetales

El bajo peso al nacer es un factor de riesgo que aumenta cuatro veces la posibilidad de sufrir asfixia en comparación con los recién nacidos con peso normal. Podría deberse a que una alta proporción de recién nacidos pequeños pueden ser prematuros, al fin y al cabo, pueden no tener la cantidad de surfactante adecuada, lo que contribuye a la dificultad para respirar y en la adaptación cardiopulmonar y eventualmente asfixia. También aquellos con sufrimiento fetal periparto tienen casi cinco veces más probabilidades de experimentar asfixia al nacer que los nacidos con frecuencia cardíaca fetal normal.

El líquido amniótico teñido de meconio también tiene una asociación significativa con el riesgo de asfixia al nacer. En particular, los recién nacidos de madres con líquido teñido de meconio tienen casi cuatro veces más probabilidades que un recién nacido sano de desarrollar asfixia al nacer. La inhalación periparto de meconio contribuye a la neumonía química con inflamación del tejido pulmonar, congestión mecánica de las vías respiratorias y pérdida de aire pulmonar, lo que provoca hipoxia.

En cuanto a las presentaciones fetales, los recién nacidos con presentación distinta a la cefálica como, por ejemplo: presentación de nalgas, presentación occipitoposterior persistente y distocia de hombros tienen casi cinco veces más probabilidades que aquellos con presentación cefálica, de experimentar asfixia al nacer. Puede deberse a una mayor probabilidad de prolapso del cordón umbilical, atrapamiento de la cabeza, complicaciones del parto y mortalidad perinatal.¹⁷

7.2.2.3. Factores relacionados con la placenta

La gestación induce muchas adaptaciones vasculares, metabólicas y fisiológicas maternas, incluido un aumento de la resistencia a la insulina, depósito de tejido adiposo, hipercoagulación, remodelación cardíaca, disminución de la resistencia vascular y aumento de la rigidez arterial. Estos cambios son fundamentales para permitir un adecuado desarrollo fetal y preparar a la gestante para mayores necesidades de energía y nutrientes durante la lactancia para apoyar el desarrollo posnatal del neonato, pero también servir como mecanismos fisiopatológicos que interfieran con la oxigenación neonatal.

El padecer hipertensión crónica o gestacional, preeclampsia y eclampsia son factores que predisponen al cuadro de asfixia en el neonato. La explicación biológica podría ser la insuficiencia uteroplacentaria que resulta en una reducción del flujo sanguíneo, pérdida de la integridad placentaria y daño de las células endoteliales que pueden predisponer al neonato a la asfixia intrauterina. La preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino son secundarias a la invasión endovascular defectuosa del trofoblasto extraveloso, ya que algunas arterias espirales son invadidas de manera superficial y otras ni siquiera se invaden. Esta situación genera una reducción del flujo sanguíneo dirigido al espacio intervelloso lo que supone un menor o nulo aporte de oxígeno para el feto.²²

Algunos trastornos subagudos como infección e inflamación placentaria, necrosis vascular asociada al meconio, la abrupción subaguda y el sangrado fetomaterno subagudo se asocian a hipoxia parcial prolongada. Las lesiones placentarias crónicas, progresivas y graves son responsables en algunos casos de encefalopatía neonatal por un mecanismo de hipoxia e isquemia crónica compartido. Son ejemplos de tales lesiones: La vasculopatía fetal trombótica, la vilitis crónica con vasculopatía fetal obliterante y vellosidades avasculares, la corioamnionitis con vasculitis fetal grave, depósito masivo de fibrina perivellosa o infarto del suelo materno y la separación placentaria periférica crónica o desprendimiento crónico. Estas condiciones severas generan trombosis e inflamación en la interfaz fetomaterna a través de la placenta.²

7.2.2.4. Factores sociodemográficos

Está bien establecido que los recién nacidos tienen más probabilidades de nacer vivos y sin asfixia perinatal en los países desarrollados. Las barreras a la atención de las mujeres que desean quedar embarazadas (o que, en la mayor parte de casos, no desean quedar embarazadas) son relevantes para los resultados del embarazo. Enfermedades simples, prevenibles y fácilmente tratables como la anemia aumentan el riesgo de asfixia perinatal no por las complicaciones asociadas a tales padecimientos sino por la falta de orientación y acceso a la salud. Los factores más destacados incluyen la pobreza, la falta de acceso a la educación, el encarcelamiento y la perturbación que provoca para familias el acceso inadecuado a la atención médica y la estigmatización debido a barreras como la raza, la cultura, la alfabetización y el lugar de residencia.

En entornos de altos recursos, es común el protocolo de referencia de aquellas gestantes con probabilidades de sufrir asfixia a centros con los recursos para atender adecuadamente al recién nacido en riesgo. Esto mejora los resultados neonatales y es especialmente relevante considerando que los recién nacidos con bajo peso al nacer representan aproximadamente el 40% de los recién nacidos que experimentarán lesiones cerebrales. Sin embargo, la necesidad de trasladar a una paciente durante el parto tiene consecuencias inevitables. El parto durante el traslado, sin la atención avanzada requerida, es un resultado indeseable conocido tanto para la madre como para el recién nacido.

Cuando nace un neonato asfixiado, la disponibilidad de asistentes capacitados para brindar reanimación es primordial. Un retraso en la oxigenación de incluso unos pocos minutos puede tener un efecto profundo en el resultado neonatal. Aunque el proveedor de atención del parto transfiere su responsabilidad a la madre después de que se ha producido el nacimiento, parte de la responsabilidad de una reanimación neonatal exitosa reside en la comunicación entre quienes asumirán el cuidado del recién nacido.

El equipo responsable del neonato debe conocer la información relativa al parto, lo más precisa posible para prepararse para una reanimación, así como dar un aviso oportuno para que puedan estar presentes el reto de miembros cuando nazca el recién nacido. En entornos de bajos recursos la mayoría de partos son atendidos por personal poco o nada capacitado para la reanimación neonatal, lo que provoca una ineficaz adecuación a la vida extrauterina y la progresión de la asfixia a la disfunción multiorgánica y la severidad.¹⁸

Aunque existen múltiples estudios en los que se menciona más de una docena de variables modificables y no modificables que indican alguna conexión con el riesgo de asfixia al nacer, las asociadas con las características poblacionales que han mostrado una fuerte asociación son: ser gestante joven, alfabetización materna limitada, falta o nula atención prenatal, consumo de drogas o medicamentos y parto extrahospitalario.

De manera similar a la edad materna, la alfabetización de una madre puede afectar la probabilidad de que su recién nacido experimente asfixia al nacer porque influye en variables como la ingesta nutricional y la búsqueda de atención durante el embarazo. La gravidez y la paridad son factores sociodemográficos importantes. Las madres primíparas suelen ser más jóvenes y más susceptibles a una variedad de complicaciones obstétricas que pueden ser relevantes, incluida la prematuridad, el trabajo de parto prolongado y el bajo peso al nacer lo cual predispone al feto o neonato al cuadro de asfixia.

El lugar del parto también es un factor importante relacionado con el riesgo de asfixia. Los partos en casa, en puestos de salud y en clínicas o centros privados son comunes en muchas comunidades de bajos recursos porque la atención en los hospitales se considera inaccesible por la distancia o al ser muy caro. La mayor incidencia en entornos no hospitalarios podría explicarse, en parte, por algunas de las prácticas asociadas con estas instalaciones; por ejemplo, los partos en casa o centros de parto poco ortodoxos a menudo se caracterizan por tener como proveedor de salud a una partera o matrona no capacitadas y emplear prácticas potencialmente peligrosas, por ejemplo, inmersión del recién nacido en agua fría y uso de hierbas o raíces.²²

Otro factor relacionado es la adicción a las drogas y el uso de medicamentos durante la gestación. Los recién nacidos de madres adictas tienen más probabilidades de padecer prematuridad, bajo peso al nacer y restricción del crecimiento intrauterino, lo cual puede contribuir a la asfixia. Las drogas y medicamentos son fuentes de radicales libres exógenos que median la génesis de estrés oxidativo. El estrés oxidativo interfiere con la actividad de la GAPDH o gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa, una enzima clave en la generación de energía en la vía glucolítica. Al inhibir tal enzima se modifica el ADN celular predisponiendo anomalías fetales que comprometen la adecuada adaptación a la vida extrauterina.²¹

7.2.3. Etiología de la asfixia perinatal

Una tarea fundamental de la medicina es establecer las causas de las enfermedades. Para el desarrollo de asfixia múltiples procesos patológicos y a veces superpuestos, condicionan la reducción en la concentración de oxígeno que lleva a la activación de una vía común que conduce a su aparición. A pesar de que resulta evidente en muchos neonatos con factores de riesgo o en gestantes que cursan con eventos centinela alrededor del momento del parto, se desconoce parte de la etiología de la asfixia fetal. Existen reportes de casos en los que fetos a término, sin factores de riesgo y con seguimiento de parto tranquilizador, aparece asfixia al nacer. En estas condiciones, es un signo de interrogación la etiología de la asfixia intrauterina y un motivo de estudio para el médico.²³

La placenta afecta predominantemente la fisiología materno-fetal. Dado que desempeña numerosas funciones y tiene varias responsabilidades, cualquier irregularidad en su funcionamiento puede provocar efectos adversos en los resultados del embarazo. Las causas maternas, fetales y placentarias pueden llevar a un estado en el que el crecimiento fetal se restringe por debajo del décimo percentil del peso estimado para la edad gestacional, llamado restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). La RCIU puede estar asociada con morbilidad y mortalidad fetal debido a complicaciones por la asfixia perinatal.²⁴

Además, la falsa reactividad de las pruebas sin estrés ocurre a una tasa de cuatro a cinco por cada 1000 fetos en los estudios más grandes. Esto significa que puede realizarse una prueba reactiva sin estrés y el resultado fetal puede ser asfixia. Por lo tanto, es posible que haya factores y condiciones involucrados que se están pasando por alto al momento del ingreso y seguimiento del trabajo de parto por lo que se vuelve una necesidad dar seguimiento a tales casos para en el futuro identificarlos y prepararse ante el riesgo del cuadro antes del nacimiento.²³

7.2.3.1. Patología fetal

La embriogénesis es un proceso complejo que necesita ser regulado por vías de señalización específicas. Estas vías deben ocurrir en el momento y lugar correctos para regular la proliferación y diferenciación celular, que son necesarias para construir un embrión sano. El equilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la concentración de antioxidantes es esencial para el desarrollo fetal desde el transporte del embrión al útero y su implantación hasta las etapas finales de la organogénesis. El papel del estrés oxidativo es clave en el desarrollo de trastornos oxidativos placentarios, alteraciones inmunitarias y afecciones del recién nacido.

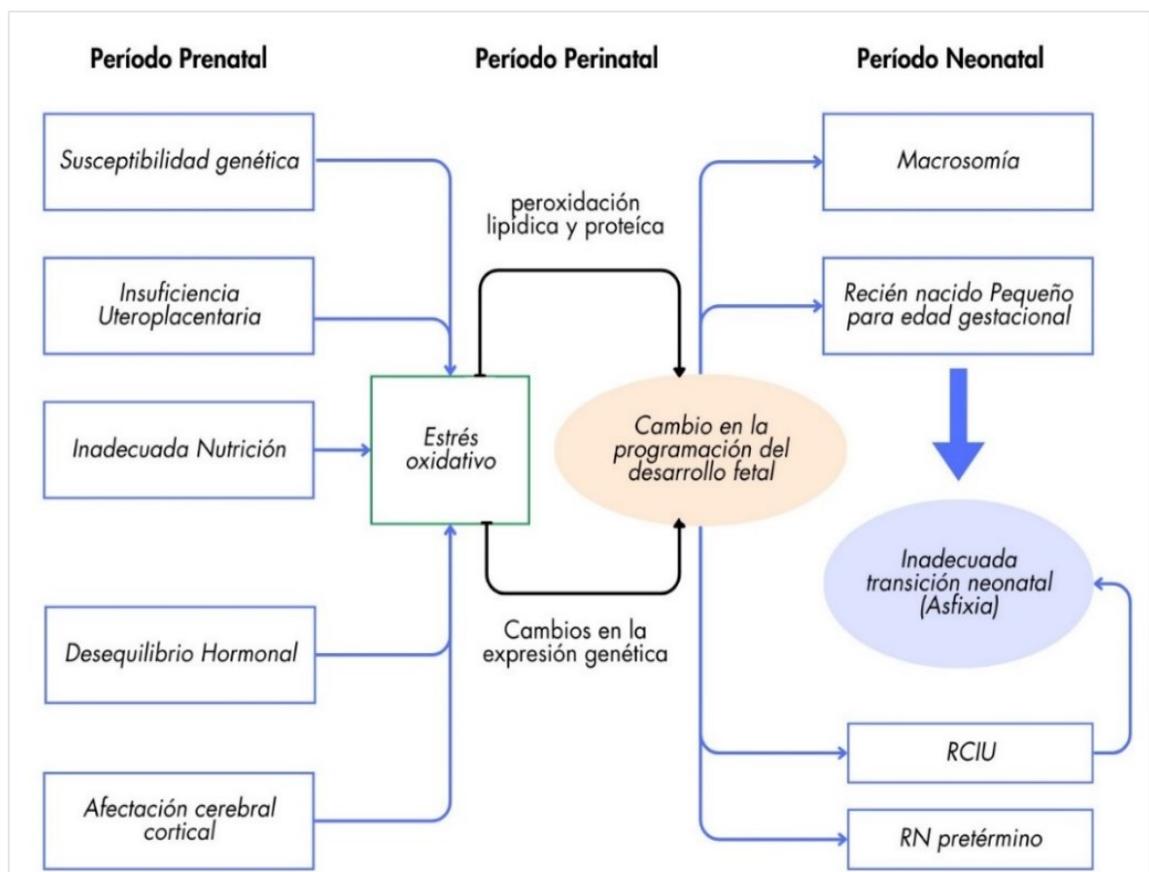
Un sistema operativo desequilibrado altera la homeostasis de los embriones necesaria para el crecimiento y la función normales, lo que resulta en dismorfogénesis, teratogénesis y malformaciones congénitas. Durante la organogénesis, el estrés oxidativo puede actuar de diferentes maneras. Por ejemplo, alterando la producción macromolecular y modificando los factores de transcripción regulados por redox, lo que lleva a cambios en la expresión génica en el embrión.

Por tanto, todas las “enfermedades neonatológicas por radicales de oxígeno” incluidas: la leucomalacia periventricular; la permeabilidad del conducto arterioso; la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus; las malformaciones congénitas del corazón y los pulmones; la restricción del crecimiento intrauterino; la hipertensión; las enfermedades coronarias y los eventos cerebrovasculares son posibles causas de asfixia perinatal.

Continuando con las etapas de formación del nuevo individuo, el crecimiento fetal depende de varios factores como una correcta función uteroplacentaria, morbilidad materna, la función cardiovascular o enfermedad cardíaca materna, la nutrición materna, la altitud, el tabaquismo, uso de drogas ilícitas, medicamentos y la presencia de condiciones patológicas, como infección, aneuploidías y condiciones genéticas. Sin embargo, la insuficiencia o disfunción uteroplacentaria o actualmente denominada mal perfusión vascular materna representa una de las causas más frecuentes de crecimiento anormal en un feto por lo demás normal.

El estrés oxidativo placentario juega un papel principal en la patología de la restricción del crecimiento intrauterino, una condición en la que se restringe el crecimiento fetal. En condiciones de insuficiencia placentaria, las ROS aumentan e inducen la expresión de diversos factores transcripcionales y hormonales, que en última instancia alteran el metabolismo placentario, lo que lleva a una alteración del flujo sanguíneo placentario fetal y de la programación fetal. Las causas de la reprogramación fetal se exponen en la siguiente figura.^{24,25}

Figura 3 Eventos que impactan la salud neonatal.



Fuente: Ndiapa, C. 2023

Se han identificado dos patrones de restricción: Restricción temprana y restricción tardía del crecimiento fetal. Las anomalías que caracterizan a la restricción incluyen alteración de la respiración fetal, disminución del volumen de líquido amniótico y pérdida de la reactividad de la frecuencia cardíaca fetal en la cardiotocografía. A pesar de presentarse con una forma clínica más leve que la restricción temprana, la restricción tardía también se asocia con un mal resultado perinatal por el alto riesgo de asfixia perinatal debido a que los fetos cercanos al término parecen tener una tolerancia reducida a la hipoxemia posiblemente debido a su tasa metabólica relativamente alta, en comparación con fetos en una gestación más temprana. ²⁴

Otra causa acreditada de asfixia es el shock neonatal definido como un estado de insuficiencia circulatoria aguda con perfusión tisular inadecuada. Comúnmente causado por compresión parcial del cordón, pérdida de sangre fetal o sepsis o, si el parto se complica con hemorragia feto-materna aguda, hemorragia fetoplacentaria, hemorragia por vasa previa, hemorragia vaginal extensa, laceración placentaria, traumatismo fetal, prolapso del cordón umbilical, cordón nucal apretado o pérdida de sangre del cordón umbilical, el recién nacido podría estar cursando con un choque hipovolémico secundario al choque en la gestante.

En los neonatos que nacen con un cordón nucal apretado, puede haber una oclusión parcial del cordón umbilical que comprime la vena umbilical colapsable, lo que disminuye el flujo sanguíneo hacia el feto, pero permitiendo que la sangre salga del feto hacia la placenta a través de las arterias umbilicales. Esto puede provocar que la placenta no suministre sangre oxigenada al recién nacido y la pérdida de volumen de sangre fetal a la placenta a través de arterias umbilicales no obstruidas llevando al neonato a dos situaciones graves: Hipovolemia e hipoxia. Los accidentes del cordón, como el cordón nucal apretado y los nudos en el cordón umbilical, se asocian con asfixia perinatal y complicaciones neonatales secundarias. ²⁶

7.2.3.2. Patología placentaria

La placenta no es una interfaz de transporte inerte. Consume entre el 40% y el 60% del oxígeno y glucosa que llegan al útero a término, a pesar de que solo comprende aproximadamente entre el 10% y el 20% de la masa total del útero en ese momento. Las alteraciones de la función metabólica placentaria afectan tanto el suministro de oxígeno y nutrientes al feto al alterar intrínsecamente la demanda metabólica placentaria como al afectar las vías reguladoras del destino celular.⁴

La placenta facilita la transferencia de nutrientes y oxígeno al feto para un crecimiento fetal saludable. Durante las fases de desarrollo, ejecuta diversas funciones que luego realizan órganos individuales como el intestino, los pulmones, los riñones, las glándulas

endocrinas y el hígado. La placenta está adaptada anatómicamente para suministrar principalmente oxígeno y nutrientes al cerebro fetal al tener una gran superficie para este intercambio; también tiene una delgada membrana que separa las circulaciones materna y fetal. Además, para facilitar el traslado, implementa otras estrategias clave como la reestructuración de las arterias uterinas maternas que irrigan la placenta para garantizar la máxima perfusión.

Otro punto importante es que el metabolismo materno se ve profundamente afectado por las hormonas producidas en la placenta. Estas hormonas acumulan principalmente reservas de energía para la madre y para luego liberarla con el fin de apoyar el crecimiento fetal en las últimas fases del embarazo y la lactancia posnatal. Además, las vías necesarias para participar en la vascularización placentaria y la activación inmune materna son equivalentes a las necesarias para el desarrollo fetal típico, particularmente el desarrollo neurovascular. Por lo tanto, la interrupción de las vías angiogénicas en el interfaz materno fetal mediada por el sistema inmunológico también puede desencadenar problemas neurológicos duraderos para el feto.²⁴

Las condiciones patológicas asociadas con el flujo sanguíneo materno patológico se conocen actualmente como: Malperfusión vascular materna (MVM), según el consenso de Ámsterdam. Si bien la descripción de los patrones de lesión placentaria asociada con la patología vascular materna no ha cambiado drásticamente, el cambio en la terminología se hizo para poner en evidencia que la patología vascular materna puede no simplemente llevar a una perfusión insuficiente, sino también a una perfusión anormal, incluyendo alta velocidad y flujo sanguíneo turbulento.

La transformación profunda defectuosa de los segmentos miometriales de las arteriolas espirales en la zona de unión puede producir las lesiones de MVM placentaria. Los mecanismos por los cuales la remodelación defectuosa de la arteria espiral profunda conduce a efectos patológicos placentarios y fetales son complejos y no se comprenden completamente. Como en otros sistemas orgánicos, la reducción del flujo sanguíneo secundaria a una capacidad vascular reducida o a una oclusión vascular conduce a una lesión hipóxico-isquémica y un modelado defectuoso de la arteria espiral puede causar una oclusión arterial focal y un infarto de las vellosidades coriónicas, un mecanismo conocido como hipoxia uteroplacentaria.²⁷

7.2.3.3. Patología médica materna con repercusión fetal

En la diabetes, la enzima NADPH oxidasa disminuye los niveles intracelulares de NADPH, un cofactor esencial para la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (ENOs) como varios otros sistemas antioxidantes. Además, la alteración de diversas vías, incluida la activación de la proteína quinasa C y la oxidación de la glucosa, implica una glicosilación

y estrés oxidativo superior que provoca daño tisular y deterioro de la función mitocondrial hasta la muerte celular, lo que implica reducción en la capacidad de oxigenación placentaria y por consiguiente hipoxia fetal.²⁵

Las infecciones maternas también pueden ocurrir comúnmente durante el embarazo y tienen un impacto considerable en la fisiología del feto. Estas infecciones están asociadas con retrasos en el desarrollo intrauterino e incluso muerte fetal. Los países de ingresos bajos y medios también soportan una elevada carga de enfermedades transmisibles durante el embarazo como la malaria, el virus de la inmunodeficiencia humana, las infecciones de transmisión sexual, entre otras y también es evidente que estas infecciones desempeñan un papel en los nacimientos de recién nacidos asfixiados.

La evidencia indica que tales resultados fetales se deben a la participación de mediadores de inflamación en la circulación placentaria alterando su función. En el caso de infección por malaria, el flujo sanguíneo en las arterias uterina y umbilical se ve afectado en las primeras etapas del embarazo. Esto puede deberse a modificaciones en la placentación y angiogénesis, respectivamente. Independientemente del proceso infeccioso, cualquier microorganismo compromete el desarrollo normal del feto.²⁴

Por último, una comorbilidad materna tratable asociada con la asfixia neonatal es la anemia. Se cree que más del 40% de las mujeres que residen en países subdesarrollados experimentan anemia durante el embarazo. El motivo por el que podría ser responsable de asfixia es debido a que la anemia implica un aporte de oxígeno insuficiente que repercute en el crecimiento placentario lo cual se traduce en anomalías en el patrón de frecuencia cardíaca e hipoxia fetal que pueden predisponer al recién nacido a puntuaciones Apgar bajas al momento de nacer.²²

7.3. Capítulo III Evento Hipóxico Isquémico

El evento hipóxico-isquémico agudo hace referencia al cuadro agudo de hipoxia e isquemia en el que el feto o neonato se ve desprovisto de oxígeno comprometiendo el estado de bienestar y la adaptación a la vida extrauterina. Con las intervenciones apropiadas el evento podría ser reversible si se toma como determinante de gravedad el tiempo en hipoxia. Ocurre antes del nacimiento en el 20% de los recién nacidos, el 30% durante el parto, en el 35% antes y durante el nacimiento, y solo en el 10% de los recién nacidos el evento hipóxico isquémico se desarrollará después del nacimiento.^{23,28}

El Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG) en consenso con la Asociación Americana de Pediatría (AAP), establecieron los signos neonatales y los factores contribuyentes usados para definir el evento hipóxico-isquémico agudo en el recién nacido a término y que daría como resultado una Encefalopatía hipóxico-isquémica, los cuáles se exponen en la Tabla 3.²³

Tabla 3 Marcadores del evento hipóxico-isquémico agudo.

<p>¿El recién nacido cumple con la definición de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Más de 35 semanas de gestación ○ Alteración de la conciencia ○ Dificultad para iniciar o sostener la respiración ○ Convulsiones ○ Tono/reflejos anormales
<p>¿Probabilidad de que un evento periparto o intraparto agudo haya sido el principal contribuyente para el desarrollo del cuadro?</p>	
<p>Signos Neonatales</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Apgar menor a 5 a los 10 minutos de vida ○ Acidemia de la arteria umbilical: pH<7 o EB >12 ○ MRI en 24-96hrs y hasta el día 10 de vida que muestra un patrón distintivo de lesión cortical de ganglios basales, tálamo, cuenca hidrográfica o casi total. ○ Presencia de insuficiencia orgánica múltiple: cardíaca, renal, hepática, endocrina, hematológica y gastrointestinal.
<p>Tipo y momento de los factores contribuyentes consistentes con un evento agudo o periparto.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Evento centinela hipóxico o isquémico inmediatamente antes o durante el trabajo de parto o parto: rotura uterina, prolapso del cordón, etc. ○ Patrón de FCF que se deteriora hasta ausencia de variabilidad con desaceleraciones tardías o variables recurrentes, o con bradicardia o patrón sinusoidal durante >20 min. ○ MRI entre 24-96h hasta el día 10 de vida con patrón distintivo de tálamo o cuenca de los ganglios basales ○ Sin evidencia de otros factores proximales o distales que contribuyan sustancialmente o indiquen otra patología subyacente: crecimiento fetal anormal, microcefalia congénita, infección materna, sepsis neonatal.
<p>El resultado es parálisis cerebral (PC) discinética o cuadripléjica espástica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Otros subtipos de PC tienen menos probabilidades de asociarse a eventos hipóxico-isquémicos agudos durante el parto. ○ Puede ocurrir otras anomalías del desarrollo, pero no específicas de eventos periparto o intraparto, agudos y pueden ser explicables por diversas causas.

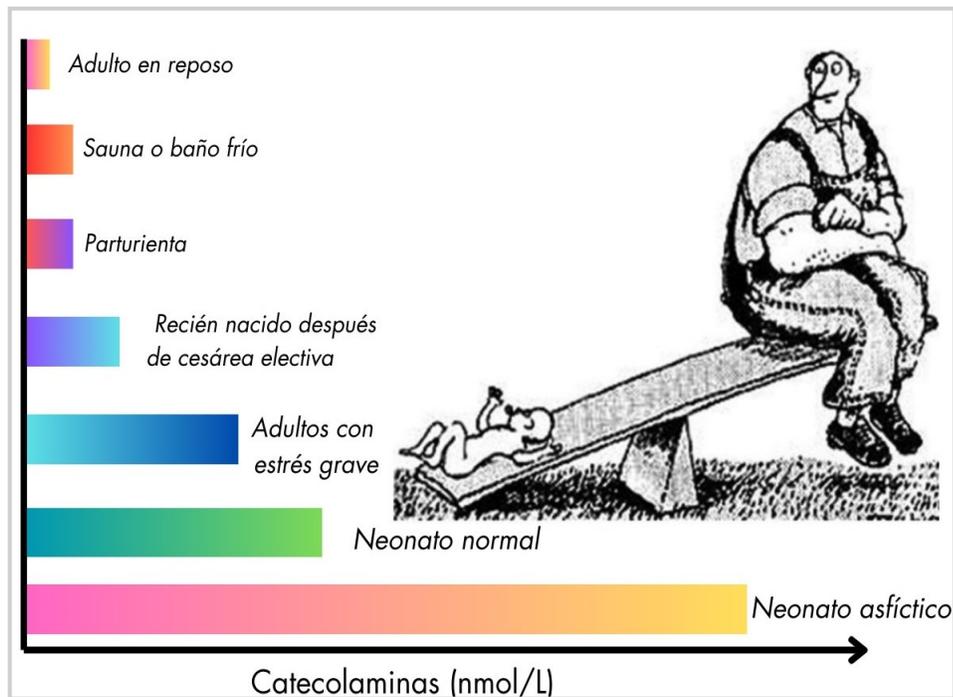
Fuente: Esercan A, 2023.

7.3.1. Fisiopatología del evento y la progresión a asfixia

En 1930, Joseph Barcroft vinculó la baja presión de oxígeno fetal con el grado de oxigenación de los alpinistas en montañas a grandes altitudes y lo denominó “Everest in útero”. El montañista y el feto comparten la experiencia de un bajo contenido de oxígeno en sangre, que en caso de sobre esfuerzo puede provocar hipoxia tisular grave, acidosis y muerte. La presión arterial parcial de O₂ (pO₂) más baja jamás registrada en un ser humano adulto es de 19.1mmHg a una altitud de 8400 metros mientras escalaba el Monte Everest cuya cumbre está a 8848msnm. En la expedición de Barcroft, los escaladores tomaron muestras de sangre arterial entre sí al respirar aire ambiente, y la pO₂ media fue de 24.6 mm Hg (19.1 a 29.5 mm Hg, el rango de un feto humano a término).

Mientras que el alpinista depende de un cilindro de oxígeno suplementario durante el ascenso, el feto depende de la placenta y de la respiración y circulación de la madre durante el descenso. El nacimiento normal es una reacción de eustrés, un estrés beneficioso con niveles de catecolaminas extremadamente altas que protege de la hipoxia intrauterina y ayuda en la rápida adaptación a la vida extrauterina al facilitar cambios en la función pulmonar, la circulación y el metabolismo. Nunca en la vida el aumento de catecolaminas es tan alto como cuando se nace y en condiciones de asfixia el nivel se duplica tal como se observa en la Figura 4.

Figura 4 Niveles de catecolaminas en el neonato asfíctico.



Fuente: Olofsson, MD, 2023.

La concentración de O₂ en el cuerpo es mucho menor que en la atmósfera y el desarrollo normal de los mamíferos ocurre en un ambiente fisiológicamente hipóxico. La concentración de O₂ en el útero varía del 1% al 5% (pO₂ 0.5-30 mm Hg). En la sangre humana adulta la concentración de O₂ es aproximadamente del 12%, y en los tejidos varía del 0.5% al 7% en el cerebro, 1% al 5% en los ojos, 4% al 12% en el hígado, el corazón y los riñones, y del 3% al 5% en el útero.

El feto en crecimiento en particular el cerebro, tiene en condiciones normales, un consumo de O₂ mayor que el adulto. Aunque la pO₂ se reduce en un 70% en relación con el adulto, la saturación de O₂ (SaO₂) se reduce sólo en un 35%. Debido a una circulación sanguínea hiperdinámica con una frecuencia cardíaca fetal basal alta, una alta capacidad de transporte de O₂ facilitada por una concentración alta de hemoglobina y el tipo fetal único de Hb con capacidades mejoradas de unión y entrega de O₂, la oxigenación de los tejidos se puede mantener adecuadamente.

La sangre oxigenada de la placenta llega al feto a través de la vena del cordón umbilical y se desvía a través del conducto venoso y el agujero oval para llegar a órganos prioritarios como el corazón, el cerebro y las glándulas suprarrenales. La derivación a través del conducto arterioso desvía los pulmones. De tal manera que la sangre desoxigenada regresa a la placenta a través de las dos arterias umbilicales y, por lo tanto, el estado ácido base neonatal al nacer se determina mejor en la sangre arterial del cordón umbilical. Los gases de la sangre del cordón son huellas químicas de la vida en el útero, que reflejan de forma objetiva los procesos metabólicos, el grado de exposición y la capacidad de resistencia ante la hipoxia.

Durante el trabajo de parto, el feto se ve privado intermitentemente de O₂, con una caída del 5% al 10% en la SaO₂ por debajo del valor inicial cuando la presión intrauterina excede aproximadamente 30 mm Hg durante las contracciones del miometrio. Si alcanza los 35 mmHg, nivel en el que se experimentan las contracciones de la pared abdominal, el flujo sanguíneo uteroplacentario desaparece al final de la diástole, y a 60 mmHg el flujo diastólico cesa por completo.

La aparición de desaceleraciones de la FCF acompañadas de derivaciones transitorias de sangre desde los órganos periféricos a los centrales durante dicha privación de O₂ es una respuesta fetal fisiológica normal, conocida como "reflejo de inmersión" en mamíferos y aves acuáticas. Mediante tal reflejo se preserva un metabolismo aeróbico en los órganos centrales, proporcionada por la regulación negativa metabólica concomitante en los órganos periféricos.

En un feto que ya sufre un déficit basal de O₂ en reposo, como en el caso de insuficiencia placentaria en la restricción del crecimiento fetal, el estrés hipóxico superpuesto por las contracciones uterinas puede causar progresivamente hipoxia grave, acidosis y desaceleraciones graves de la FCF. Entonces puede aparecer una pérdida del

flujo tele diastólico de la arteria umbilical aumentando la resistencia al flujo concomitantemente, lo que compromete aún más la difusión de O₂ a través de las membranas placentarias.

El nadir de SaO₂ se alcanza al final de una contracción, y se necesitan hasta 2 minutos después del pico de la contracción para recuperarse al valor inicial. Por lo tanto, cuando ocurren más de 5 contracciones de parto cada 10 minutos, es posible que no se alcance una recuperación completa entre contracciones y se desarrolla una hipoxemia fetal superpuesta. Un feto intacto resiste la tensión del parto normal, pero con taquisistolia se puede alcanzar un límite crítico que afecta también a un feto previamente sano.²⁹

Si no se restablece el suministro de O₂, el proceso hipóxico se desarrolla en 3 pasos: hipoxemia, con un menor contenido de O₂ en la sangre arterial, pero con funciones celulares y orgánicas intactas; hipoxia, con metabolismo anaeróbico que comienza en los tejidos periféricos; y asfixia, donde el agotamiento de O₂ también afecta a los órganos centrales con desarrollo de acidosis metabólica y riesgo de daño de órganos vitales.¹⁴

El feto estratégicamente pone en marcha una serie de mecanismos que lo protegen frente al cuadro de hipoxia, los cuáles se vencen al superar la tolerancia del feto a la falta de oxígeno: Altos niveles de hemoglobina; HbF con mayor afinidad por el oxígeno que la HbA (Hemoglobina del adulto) a la misma pO₂; rápida activación y respuesta del sistema simpático y adrenal; reducción del consumo de oxígeno al reducir la actividad no esencial; estimulación B-adrenérgica de la glucólisis para el cambio al metabolismo anaeróbico; derivación de sangre oxigenada en la placenta a través del hígado y corazón directamente al miocardio y cerebro; redistribución del flujo sanguíneo a órganos centrales y redistribución del flujo sanguíneo cerebral desde la corteza hacia los núcleos centrales y del tronco encefálico.

La Hb desoxigenada (desoxiHb) tiene una mayor afinidad por el CO₂ que la oxihemoglobina (oxiHb), por lo que los cambios en la presión parcial de CO₂ (pCO₂) afectan la curva de disociación de la oxiHb. El metabolismo anaeróbico provoca acidemia y aumento de pCO₂ en los tejidos, lo que desplaza la curva de disociación hacia la derecha en un efecto conocido como efecto Bohr. Con el desplazamiento hacia la derecha, la afinidad de la Hb por el O₂ disminuye y el O₂ se libera más fácilmente en los tejidos prioritarios, después los iones de hidrógeno libres (H⁺) y CO₂ se unen a la desoxiHb y se transportan con la sangre del cordón arterial a la placenta. La reacción se conoce como efecto Haldane, donde la desoxiHb tiene una mayor afinidad por el CO₂ porque es un mejor aceptor de protones que la oxiHb.

Más allá del límite crítico del déficit de O₂ el cambio al metabolismo anaeróbico da como resultado una producción de energía mucho menor de cada molécula de glucosa metabolizada. La diferencia está en el rango de 30 a 36 trifosfato de adenosina en el metabolismo aeróbico frente a 2 ATP en el metabolismo anaeróbico. Los dos principales

sistemas amortiguadores fetales de H⁺ son el HCO₃⁻ en plasma y la Hb en los eritrocitos, y cada uno de ellos representa aproximadamente el 35% de la capacidad total de almacenamiento. En la placenta, el CO₂ se elimina de los eritrocitos fetales hacia el espacio intervelloso y luego se evacua mediante la circulación y la respiración maternas.²⁹

La acumulación de ácido láctico sumado a la poca energía genera una concentración de iones hidrógeno excesiva. Los hidrogeniones se transfieren por la placenta y son amortiguados hasta el consumo casi total de bases (bicarbonato, Hb y proteínas plasmáticas) que al agotarse aumentan el déficit de bases haciendo al feto incapaz de neutralizarlo llevando a la lesión en tejidos y generando acidosis metabólica. La alteración en la eliminación del dióxido de carbono y el menor aporte de oxígeno al feto perpetúan la acidosis. La hipercapnia lleva una concentración de iones hidrógeno excesiva con la consecuente caída del pH apareciendo en gases arteriales una acidosis respiratoria. De tal manera que no es de extrañar encontrarse con acidosis mixta.

La producción de energía en las células del feto se vuelve insuficiente para mantener la demanda y a pesar de la máxima activación del sistema simpático y la actividad adrenérgica persiste la vía anaeróbica llegando a afectar a los órganos de alta prioridad y al agotamiento de las reservas glucogénicas hepáticas y del miocardio. Si la defensa fetal se alcanza, se desarrolla insuficiencia cerebral y cardíaca que aumenta el riesgo de muerte inminente.¹⁴

7.3.2. Diagnóstico de la asfixia

Actualmente el diagnóstico de la asfixia perinatal se establece mediante la puntuación de Apgar y gases en sangre arterial; monitoreo de signos anormales del feto durante el parto; imágenes tempranas con evidencia de daño cerebral agudo y encefalopatía. También, se han utilizado varios biomarcadores de diagnóstico como lactato, lactato deshidrogenasa (LDH), creatina quinasa, adenilato quinasa, equilibrio prooxidante-antioxidante (PAB), interleucinas, S-100, enolasa neuronal específica, CK MB específica, factores vasoactivos y mediadores inflamatorios, proteínas de choque térmico (HSP) y recuento de glóbulos rojos nucleados (GRN) en sangre del cordón umbilical.

En un estudio prospectivo llevado a cabo en Irán en el que se incluyó a 596 pacientes que cumplieron con los criterios de asfixia perinatal, se evaluó la diferencia entre los nuevos biomarcadores IL6, IL1B, PAB, GRN/100RGB y HSP70 como predictores de asfixia perinatal. Se obtuvo como resultado que los marcadores con mayor sensibilidad en el diagnóstico fueron Interleucina 1 beta mayor a 2.39pg/ml y la HSP 70 mayor a 0.23pg/ml con un 89% y el predictor con mayor especificidad un nivel de Interleucina 6 superior a 9pg/ml con un 85%. Según este estudio, la combinación de estos marcadores podría predecir entre el 87 y 93% de casos de asfixia perinatal.³⁰

Otro marcador es la proteína dimérica fijadora de calcio S-100B. La subunidad b es específica del cerebro, y se encuentra en los astrocitos (astroglia) y las células de Schwann. La proteína S100B se libera principalmente de las células gliales en respuesta a una lesión neuronal y es detectable en líquidos como la orina, el líquido cefalorraquídeo, la sangre y el líquido amniótico. La concentración de S100B se asocia con la gravedad de la lesión neuronal, lo que ha despertado un especial interés en recién nacidos asfixiados. La limitación principal es que tiene una sobrevivencia de 30 minutos. En una revisión sistemática se encontró que los niveles elevados de ambas proteínas se asocian con peores resultados neurológicos y la gravedad de la encefalopatía.³¹

Lactato deshidrogenasa (LDH), una enzima citoplasmática que cataliza la reducción de piruvato a lactato en esencialmente todos los tejidos del cuerpo durante la glucólisis anaeróbica indica daño o muerte celular. Debido a su amplia distribución en el organismo es muy sensible pero inespecífica, es decir, no marca específicamente el daño neuronal. La elevación en su concentración puede usarse para predecir la necesidad de tratamiento con hipotermia después de la asfixia intraparto y el resultado a largo plazo, pero no como diagnóstico. No hay diferencias significativas entre las concentraciones de LDH arterial y venosa en el cordón umbilical, lo que facilita el muestreo de sangre y permite el uso de sangre arterial, venosa o mixta.²⁹

La asfixia también estimula la producción de eritropoyetina (EPO) y mejora la liberación prematura de eritrocitos inmaduros de la médula ósea, llamados glóbulos rojos nucleados (GRN) hacia la circulación. Durante la eritropoyesis, los eritroblastos se convierten en normoblastos en la médula ósea, después de lo cual se extruye el núcleo y se forman los reticulocitos. La eritropoyesis finaliza con la pérdida de los orgánulos por parte de los reticulocitos y se crean entonces eritrocitos maduros.

Normalmente se encuentran glóbulos rojos nucleados, por sus siglas en inglés, en la sangre fetal, con un número decreciente hacia el término. El número de GRN se informa como un número absoluto por unidad de volumen, donde el valor medio en recién nacidos sanos es 500 GRN/cm (0.1% de todos los eritrocitos) y un valor >1000 GRN/cm se considera elevado o como GRN en relación con 100 glóbulos blancos. Sin embargo, la elevación o disminución de leucocitos da lugar a confusión en el recuento de GRN.

La hipoxia acelera la transcripción del gen EPO, con una activación de la síntesis en 90 minutos y niveles elevados en 1-4 horas, y la posterior aparición de GRN en la circulación en 24-36 horas. Un aumento de ambos en la sangre del cordón umbilical se considera un indicador de la hipoxia fetal, y la magnitud del aumento está relacionada con la gravedad y la duración de la hipoxia. Sin embargo, el papel de la eritropoyetina como marcador de hipoxia fetal es complejo.

Sus niveles sangre del cordón umbilical parecen tener un valor limitado debido al tiempo que lleva activar la EPO, aunado a la síntesis y liberación de más GRN. Además,

la hipoxia aguda a menudo se ve enmascarada por factores crónicos que influyen en la oxigenación fetal. Por lo tanto, no se debe confiar en el recuento de GRN en los recién nacidos como el único determinante de la gravedad y la duración de la hipoxia intrauterina. Curiosamente, la eritropoyetina exógena tiene un papel terapéutico potencial en recién nacidos asfixiados. Los receptores se expresan en gran medida en el sistema nervioso central, donde inhibe las vías apoptóticas, reduce las citoquinas proinflamatorias y amortigua la excitotoxicidad del glutamato.

En cuanto a la toma de gases sanguíneos el Colegio Americano de Ginecólogos y obstetras ha propuesto el doble pinzamiento del cordón umbilical para la toma de gases sanguíneos inmediatamente después del parto en todos los partos, y que el segmento se descarte si el Apgar a los 5 minutos es satisfactorio y el recién nacido está vigoroso. Por lo tanto, las determinaciones de gases en sangre arterial y venosa deben limitarse a casos seleccionados, como recién nacidos por cesárea electiva por compromiso fetal, puntuación de Apgar baja a los 5 minutos, restricción del crecimiento intrauterino grave, cardiotocografía anormal, enfermedad tiroidea materna, fiebre intraparto y gestación multifetal.

La toma de sangre del cordón umbilical para el análisis y la detección de gases en sangre después del nacimiento es un método de análisis cuantitativo del estrés perinatal fetal, que refleja el equilibrio ácido-base de los recién nacidos y que tiene una fuerte especificidad. Si es una muestra proveniente de la arteria umbilical refleja el estado del feto porque el flujo sanguíneo va del feto a las vellosidades placentarias. Mientras que la sangre de la vena placentaria va de la placenta al feto y representa el estado ácido base y función placentaria de la madre.

7.3.3. Abordaje Inicial

Si tras la evaluación inicial y determinación de que se trata de un recién nacido a término que no llora, flácido, no vigoroso y que jadea o boquea se indica intervención urgente y traslado a una incubadora de calor radiante para posibilitar un mejor acceso y manipulación del paciente sin provocar pérdida de calor. Se debe colocar el sensor para controlar el nivel de temperatura. Durante las intervenciones hay que mantener una temperatura corporal entre 36.5 y 37.5 C.

Simultáneamente se procede a secar al recién nacido ya que la humedad favorece la pérdida de calor por evaporación. Secar o frotar la espalda proporciona la estimulación táctil necesaria para ayudar con el inicio de la respiración. Nunca sacudirlo. Posteriormente se debe colocar en supino al neonato con la cabeza y cuello centrados o en ligera extensión, con la mirada dirigida al techo en la posición de olfateo para permitir la apertura de la vía aérea. Se puede mantener tal posición con la ayuda de un rodillo o toalla bajo los hombros.

Si se observa secreciones obstruyendo la vía aérea, el recién nacido tiene dificultad para expulsarlas o si se prevé la necesidad de ventilación con presión positiva se indica la aspiración con una perilla de succión. Se debe girar ligeramente la cabeza hacia el costado para permitir la acumulación en las mejillas a fin de evitar la estimulación del nervio vago en la faringe posterior que responda con una bradicardia o apnea fetal. Se procede posteriormente a la reevaluación de la respuesta a esta primera intervención dentro del primer minuto de vida.

Si el neonato continúa con apnea, jadeos o boqueo se debe iniciar la ventilación con presión positiva (VPP) sin demora. Este es el momento de solicitar a un equipo de apoyo adicional. Se ausculta la frecuencia cardíaca y en caso de un valor menor a 100 latidos por minuto se debe de igual manera continuar la VPP, aunque el recién nacido esté respirando. La palpación del cordón umbilical subestima el valor real por lo que se prefiere el estetoscopio. Mientras se escucha se pueden marcar los latidos sobre una mesa para que el resto del equipo conozca el latido. El resultado de la multiplicación del número de latidos en 6 segundos por 10 es el método más utilizado.

El incremento de la frecuencia cardíaca es el indicador más fiable de una ventilación con presión positiva adecuada. Lo esperado es un incremento en los primeros 15 segundos y una FC mayor de 100 tras 30 segundos. Si el tórax se expande se continua y vigila la respuesta en caso de no expandirse es posible que se esté realizando una mala técnica que debe corregirse inmediatamente siguiendo los pasos correctivos estipulados con la finalidad de alcanzar un movimiento torácico adecuado.

Si se tiene acceso a monitor es importante tomar en cuenta que puede presentar actividad eléctrica en ausencia de pulso y el manejo debe ser del mismo modo que en ausencia de frecuencia cardíaca. La ventilación pulmonar del neonato es el punto más importante y efectivo de la reanimación. Para medir la saturación de oxígeno preductal que es la que refleja la oxigenación del corazón y el cerebro se debe colocar el sensor de oximetría en la muñeca derecha del recién nacido. Las indicaciones para iniciar VPP se resumen en el algoritmo propuesto por la Asociación Americana del Corazón (AHA).⁹

Aproximadamente un 15% de los recién nacidos en los países de ingresos bajos y medianos requerirán estimulación en comparación con el 5-10% en los países de ingresos altos y el 7% de los recién nacidos en los países de ingresos bajos y medianos requerirán ventilación con bolsa mascarilla. La estimulación táctil suave en la espalda o pies del neonato reduce la mortalidad relacionada con el parto en un 15% y la ventilación con bolsa mascarilla la reduce en un 40%. Además, el riesgo de muerte o ingreso prolongado aumenta un 16% por cada 30 segundos de retraso en el inicio de la ventilación con bolsa mascarilla y un 6% por cada minuto de recibir ventilación con bolsa-mascarilla.¹²

7.4. Capítulo IV Disfunción Multiorgánica

La disfunción multiorgánica (MOD) se define como un trastorno patológico potencialmente reversible que involucra dos o más sistemas orgánicos que inicialmente no están afectados pero que están relacionadas por el trastorno responsable del ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales. La MOD aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos y su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional.³²

La disfunción orgánica es el sello distintivo de las enfermedades críticas, con una multitud de causas, manifestaciones, complicaciones y mecanismos biológicos. Aunque muchas enfermedades afectan principalmente a un solo sistema orgánico y, por lo tanto, se presentan como disfunción de un solo órgano, otras afectan a más de un sistema lo que resulta en “disfunciones orgánicas múltiples”. Este último estado puede ocurrir al inicio de la enfermedad como en el caso de los recién nacidos asfixiados gravemente o después de cierta evolución del cuadro.³³

Se ha considerado que la disfunción orgánica múltiple podría ser causada por una enfermedad que lleva a disfunción en más de un órgano; o ser consecuencia del efecto dominó de una patología que provoca una disfunción primaria en un órgano o sistema y que conduce a la disfunción en otros órganos. Por último, también se ha considerado puede deberse a disfunciones orgánicas independientes.³⁴ Sin embargo, como consecuencia de la asfixia y la isquemia en el neonato, múltiples mecanismos bioquímicos son responsables del deterioro de diferentes órganos y sistemas en conjunto, por lo que la primera y segunda teoría son las consideradas causales.

Es importante comprender que un mecanismo biológico compartido puede manifestarse de manera diferente entre los sistemas de órganos, de modo que se puede observar una disfunción grave en algunos sistemas de órganos, mientras que una disfunción leve es evidente en otros. Finalmente, no está del todo claro cómo clasificar mejor las disfunciones orgánicas secuenciales que están relacionadas, pero fisiopatológicamente son distintas.

Durante la privación de oxígeno la hipoxia e isquemia fetal, los mecanismos compensatorios son responsables de la redistribución del gasto cardíaco, la centralización del flujo sanguíneo a los órganos vitales y la reducción del consumo de oxígeno. Aunque la hipoxia isquemia puede afectar otros tejidos y sistemas, como el renal llevando a insuficiencia renal transitoria; el pulmonar manifestada como hipertensión pulmonar, aspiración de meconio; el hepático por elevación transitoria de las transaminasas y el gastrointestinal por intolerancia alimentaria y enterocolitis necrotizante; el corazón y los riñones son los dos órganos extra cerebrales más críticos involucrados.

En un estudio retrospectivo llevado a cabo en Polonia, se investigó la presencia de falla orgánica múltiple en 57 recién nacidos encefalopáticos que serían sometidos a hipotermia terapéutica, se dividió a los pacientes en dos grupos, el primero grupo A: neonatos con EHI II (moderada) y segundo, grupo B: neonatos con EHI III (severa) encontrando que el trastorno en la coagulación fue la complicación más frecuente en ambos grupos. Además, las disfunciones: renal, hepática y de la médula ósea fueron más frecuentes en neonatos del grupo B. En cuanto a la disfunción cardíaca se identificó como la tercera más frecuente seguido de la disfunción hepática y de la coagulación. Sin embargo, la gravedad de afectación cardíaca no se correlacionó con el estadio de la EHI.

La principal disfunción respiratoria fue la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), el estudio también permitió informar que la hipotermia no tuvo efectos positivos en esta complicación. También se obtuvo como resultado que la incidencia de la disfunción multiorgánica es directamente proporcional al grado de encefalopatía. Y que la ocurrencia de la disfunción y la gravedad de la encefalopatía se relacionaron de forma directa con la mortalidad ya que los 8 pacientes fallecidos pertenecían al grupo B.³⁵

En comparación, un estudio retrospectivo llevado a cabo en Malaysia en 98 neonatos encefalopáticos distribuidos en tres grupos según el estadio de la EHI, se determinó la ocurrencia de disfunción multiorgánica en el 45% de los pacientes con diferencias significativas entre los tres grupos, siendo más frecuente la afectación de dos órganos en el grupo III. Se obtuvo como resultado además que los trastornos en la coagulación fueron la causa más frecuente de disfunción, seguida de disfunción respiratoria y cardíaca en los tres grupos.

La afectación cardíaca incluyó disfunción ventricular derecha, lesión miocárdica y alteraciones de la circulación lo que comprometió aún más la lesión neurológica. La disfunción renal solo ocurrió en el 16.1% de los pacientes, lo que no correlaciona con estudios anteriores y no mostró diferencias entre la gravedad de la encefalopatía. El órgano menos afectado fue el hígado, pero los estudios existentes previo a este sobre la afectación hepática se llevaron a cabo antes de la hipotermia terapéutica por lo que no son útiles para comparación.³⁶

7.4.1. Diagnóstico de la disfunción multiorgánica

La MOD es la causa más común de muerte entre los recién nacidos ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales, por ello un diagnóstico preciso de las necesidades individuales del recién nacido asfíctico conducirá a la mejor decisión a la hora de elegir la terapia de apoyo adecuada. La disfunción neurológica es sólo una parte del espectro de la agresión isquémica hipóxica ya que los neonatos pueden tener una

disfunción multiorgánica coexistente que contribuye aún más a la morbilidad y mortalidad posteriores.

Existe una escala pronóstica de mortalidad en la que un aumento en la puntuación implica una mayor probabilidad de muerte pero que también sirve como herramienta de diagnóstico objetivo en tiempo real de la disfunción multiorgánica. La puntuación Neonatal Multiple Organ Dysfunction (NEOMOD) caracteriza la gravedad de la disfunción en siete sistemas de órganos en recién nacidos y al considerar al trastorno microvascular como el signo más temprano de la disfunción multiorgánica se desarrolló la puntuación NEOMOD modificada, en la que el sistema microvascular se añadió como octavo sistema, lo que resultó en una extensión de los criterios actuales del sistema de puntuación.

En la escala NEOMOD modificada se considera la disfunción de ocho sistemas de órganos: sistema nervioso central, sistema cardiovascular, sistema renal, sistema respiratorio, sistema gastrointestinal, trastornos en la hemo coagulación, equilibrio ácido-base y sistema microvascular y se considera el fallo multiorgánico como un proceso acumulativo, es decir que se desarrolla en el tiempo. Es por ello que se clasifica como moderada 1 punto o grave 2 puntos cada 24 horas, desde el día 1 al 28 de vida. La puntuación máxima posible del NEOMOD modificado es de 16 puntos, se expone en la tabla 4.³²

En un estudio de validación de pruebas diagnósticas en el que se incluyó a 273 pacientes, se determinó la utilidad de la escala NEOMOD modificada para medir la disfunción multiorgánica y predecir la mortalidad neonatal, encontrando que la sensibilidad para el diagnóstico de esta escala es del 84,1% y la especificidad del 78%. (32) En el primer estudio de cohorte retrospectivo en el que se compara la utilidad de varias escalas pronósticas de mortalidad neonatal (SNAP II, SNAPPE II Y NEOMOD) participaron 473 pacientes y se obtuvo como resultado que en el neonato a término la escala NEOMOD modificada fue significativamente mejor para predecir mortalidad temprana en comparación con las otras escalas.

Así mismo, se resaltó el papel de los trastornos en la coagulación que complican al neonato crítico y que en las escalas existentes solo se toma en consideración el recuento plaquetario y las pruebas utilizadas para diagnosticar los trastornos de la coagulación, como PT y PTT no proporcionan una visión completa del estado hemostático del neonato. Por el contrario, la tromboelastografía rotacional (TEG) y la tromboelastometría (ROTEM) son pruebas en el lugar de atención que estiman la dinámica de la coagulación sanguínea.

Tabla 4 Sistema de Puntuación NEOMOD modificado.

2 puntos	1 punto	0 puntos
Sistema Nervioso		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Intraparenquimatosa ○ Hidrocefalia ○ Leucomalacia ○ Atrofia cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hemorragia Intraventricular 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sin hemorragia o solo de la matriz germinal subependimaria
Trastornos en la hemocoagulación		
<ul style="list-style-type: none"> ○ <30,000/uL plaquetas ○ <3,000/uL Leucocitos 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 30,000-100,000/uL plaquetas ○ 3,000-5,000/uL leucocitos 	<ul style="list-style-type: none"> ○ >100,000/uL plaquetas ○ >5,000/uL leucocitos
Sistema Respiratorio		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Necesidad de Ventilación mecánica 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Necesidad de VPP continua o requerimiento de FiO2 >21% 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Respiración espontánea
Sistema Gastrointestinal		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Signos de Enterocolitis necrotizante. ○ Bilirrubina T >6mg/dL ○ Nivel de ALAT el doble de su valor normal. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Necesidad de nutrición parenteral total. ○ Bilirrubina T 4-6mg/dl ○ Nivel de ALAT menos del doble de su valor normal. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Alimentación enteral ○ Bilirrubina T >4mg/dl ○ Nivel normal de ALAT
Sistema Cardiovascular		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Hipotensión refractaria a medicamentos ○ FC >180/min o <100/min 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Necesidad de tratamiento farmacológico continuo para mantener una adecuada PA 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Presión arterial adecuada ○ FC 100-180 lpm.
Sistema Renal		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Diuresis <0,2ml/kg/H ○ Creatinina Sérica >2mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Diuresis 0,2-1ml/kg/H ○ Creatinina Sérica 1-2mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Diuresis >1ml/kg/h ○ Creatinina <1mg/dL
Equilibrio ácido-base		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Déficit de Base >15mEq/L 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Déficit de Base entre 7-15mEq/L 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Déficit de Base <7mEq/L
Sistema Microvascular		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Edema generalizado ○ Albúmina Sérica <2.5g/dL 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Edema subcutáneo ○ Albúmina sérica 2,5-3g/dL 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sin Edema ○ Albúmina sérica >3g/dL

Fuente: Torres, C. 2023.

Las pruebas viscoelásticas (VM) representan métodos prometedores para la evaluación del estado hemostático de los recién nacidos enfermos. En enfermedades críticas neonatales como la asfixia pueden detectar y cuantificar cambios dinámicos en las propiedades hemostáticas de una muestra de sangre durante el proceso de formación del coágulo y con ello proporcionar información más específica sobre el perfil de coagulación.³⁷

La disfunción cardiovascular va variar según el grado de afectación isquémica, los cambios metabólicos y MOD. Se utilizan varios parámetros clínicos, bioquímicos y de imagen para determinar la estabilidad hemodinámica. En un estudio de casos y controles en el que se incluyó a 50 neonatos asfixiados y 40 neonatos sanos para determinar el valor predictivo de las troponinas y la creatinina cinasa del músculo y el cerebro (CK MB) para la lesión miocárdica.

Se obtuvo como resultado que tanto alanina amino transferasa (ALAT), aspartato amino transferasa (ASAT), troponinas T e I, lactato deshidrogenasa (LDH) y CKMB fueron significativamente mayores en el grupo de recién nacidos asfixiados y la combinación de la elevación de todos ellos se correlacionó con la gravedad de la disfunción cardíaca. Sin embargo, se concluye que, aunque la CK MB tiene una buena sensibilidad, su especificidad no es superior a la de las troponinas y ninguna de estas pruebas puede ser fiable para diagnosticar la lesión miocárdica temprana ya que suelen aumentar en horas posteriores al inicio de los síntomas.³⁸ Los niveles altos de troponina en las primeras 48 horas después del nacimiento se asocian con un mayor riesgo de muerte.

El lactato aumenta también ya que es el producto final del metabolismo anaerobio. Si la acidosis láctica persiste en los neonatos críticos es un indicador de alteración hemodinámica, y valores $>7,5$ mmol/L reflejan una disminución de la perfusión tisular por bajo gasto cardíaco. Se producen aumentos transitorios de los niveles de transaminasas durante los primeros días dependiendo del grado de asfixia y se manifiestan por elevación en el nivel de AST, ALT, FA y LDH, como se mencionó anteriormente, pero vuelven a la normalidad alrededor del décimo día de vida. En casos raros, evoluciona a insuficiencia hepática, por lo que es necesario controlar periódicamente parámetros paraclínicos como el tiempo de protrombina, tromboplastina, albúmina, bilirrubina, AST, ALT, FA, LDH y la concentración sérica de amonio.¹⁹

Actualmente, la creatinina sérica (CrS) es el “estándar de oro” de los biomarcadores para identificar la lesión renal aguda, pero existen multitud de desafíos con la CrS como biomarcador. El más importante es que la CrS sirve como una medida de la función renal, más que de una lesión. Además, la CrS es un marcador retardado (hasta 48 a 72 h) de la función renal, que puede no cambiar hasta que se haya perdido entre el 25 y el 50% de la función renal. Por ello se proponen nuevos biomarcadores que están siendo utilizados en ensayos clínicos para establecer valores de corte útiles.

La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) es el nuevo biomarcador más estudiado en recién nacidos y puede predecir la LRA antes que los cambios en la CrS. La B2-microglobulina también ha sido muy estudiada, es un péptido derivado del recambio de la membrana celular, en varios estudios llevados a cabo en recién nacidos a término asfixiados los niveles son significativamente más altos en presencia de LRA. Por lo tanto, se considera un predictor de lesión renal aguda dentro de las primeras 24hrs después de la asfixia con una sensibilidad del 81% y una especificidad 81.6%.³⁹

Se indica la electroencefalografía (EEG) para determinar si existen convulsiones clínicas o electrográficas y evaluar la actividad eléctrica basal ya que estos hallazgos pueden impactar el tratamiento y pronóstico de la encefalopatía neonatal. Se obtiene el primer día de vida antes o durante el tratamiento con hipotermia y la monitorización se continúa durante al menos 24 horas o más si hay convulsiones electrográficas. El EEG de amplitud integrada es una herramienta útil junto a la cama que puede detectar actividad convulsiva en bebés con encefalopatía neonatal y proporcionar información adicional sobre la actividad eléctrica de fondo.

Como pruebas adicionales se realizan hemocultivos ya que los neonatos asfícticos con disfunción inmunitaria experimentan como complicación infecciones graves. Según el estado clínico del neonato podría ser necesario también un ultrasonido craneal para descartar la presencia de hemorragia subdural o intraventricular. Si se determina anemia grave, la ecografía abdominal está justificada en busca de lesión hepática o hemorragia suprarrenal. Los neonatos encefalopáticos por asfixia moderada o sin un evento centinela que justifique la encefalopatía deberían someterse a pruebas de detección de errores congénitos del metabolismo.²

Para el diagnóstico de la encefalopatía hipóxico isquémica se ha utilizado la clasificación de Sarnat, pero existen biomarcadores detectados en suero en estudio. En una revisión bibliográfica que incluyó 372 artículos se encontró que la NSE y S100B son biomarcadores potenciales para EHI. NSE es una enolasa cerebral y neuroendocrina específica que se libera tras la agresión neuronal. El colapso de la membrana plasmática posterior al evento como la asfixia perinatal, podría provocar la liberación de esta proteína a los líquidos periféricos.

Después de un accidente cerebrovascular isquémico, los niveles se correlacionaron positivamente con la extensión del daño cerebral. Sin embargo, se debe considerar que los niveles alterados también podrían asociarse con el diagnóstico de cáncer de pulmón de células pequeñas, entre otros. S100B es una proteína fijadora de calcio expresada por la glía, especialmente los astrocitos se secretan y desempeña un papel en la supervivencia celular, la apoptosis, la peroxidación lipídica y la producción de citoquinas, se concluye que se necesitan ensayos clínicos más grandes para incluirlos en el protocolo de diagnóstico.³¹

7.4.2. Sistema Nervioso

La mayor parte de los neonatos que experimentan un evento hipóxico isquémico perinatal no presenta síntomas y en la evaluación neurológica no se evidencia anomalías, sin resultados neurológicos adversos a largo plazo. Pero no todos los neonatos corren con la misma suerte ya que algunos desarrollan un tipo de encefalopatía denominada Encefalopatía Hipóxico-Isquémica. La isquemia o hipoxia fetal aumenta el riesgo de encefalopatía en los neonatos con pérdida motora permanente, deterioro mental y muerte neonatal. Si la asfixia perinatal es grave, puede provocar una serie de lesiones cerebrales que eventualmente resultan en daños a largo plazo en el cerebro del recién nacido.

Existe la posibilidad de que los neonatos expuestos a hipoxia isquemia perinatal se recuperen rápidamente y tengan una vida normal, pero un pequeño número desarrollará encefalopatía clínica y la amplia gama de complicaciones por hipoxia-isquemia. Es posible estudiar, diagnosticar, observar y mejorar el cuidado del recién nacido asfíctico encefalopático con avances en técnicas como la neuroimagen en el seguimiento de los biomarcadores, el cerebro y los tejidos. Sin embargo, el mayor desafío es la disponibilidad de estas instalaciones de imágenes en regiones de bajos ingresos.²⁴

Un problema común pero crucial es la incapacidad de cronometrar el inicio, la duración, la magnitud y la naturaleza única o repetitiva de la agresión exacta que causa una lesión cerebral que resulta en encefalopatía neonatal. La falta de oxígeno temprano o dentro del útero, podría explicar por qué incluso después de la hipotermia los resultados no son los más esperados. Se desconoce si la lesión cerebral definitiva es causada por acontecimientos ocurridos únicamente durante el parto o por agresiones acumulativas a lo largo del embarazo.

En el neonato a término es más probable que se afecten ciertas neuronas en los núcleos de color gris profundo y la corteza perirolándica. La lesión neuronal reciente desencadena una pérdida continua de células en tales regiones y las interacciones entre células neurales y gliales aumentan aún más la lesión cerebral. El daño selectivo a las neuronas de la sustancia gris subcortical puede contribuir directamente a la apoptosis a largo plazo en las estructuras neuronales distales. Tanto la lesión de la sustancia gris como la de la sustancia blanca ocurren en pretérmino como en neonatos a término con EHI. Por lo que la resonancia magnética debe realizarse temprano y repetirse en una fecha posterior para tener una mejor idea del momento de la agresión y la gravedad de la lesión cerebral.²

La manifestación típica son las convulsiones. En los neonatos la mayoría de veces hay leves cambios de la actividad, mioclonías o una postura tónica, pero si al sujetar la extremidad o flexionarla estos movimientos no se detienen se habla de una convulsión, la cual se presenta con cambios en la función autónoma en la frecuencia cardíaca,

presión arterial, desaturación y apnea. Debido a la inmadurez de las vías neurales del recién nacido, no se observan las convulsiones tónico-clónicas clásicas.⁶

7.4.2.1. Encefalopatía Hipóxico-Isquémica

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es un término utilizado para describir a los complejos cambios fisiológicos, celulares y moleculares que resultan de una lesión cerebral anóxica grave durante el período neonatal. Tal situación compromete la vida del neonato y genera una variedad de morbilidades de por vida. No se trata de un evento único, sino más bien un proceso continuo que causa la muerte de células neuronales durante horas o días después de la lesión inicial. Por ello, se puede utilizar el término encefalopatía hipóxico-isquémica cuando la encefalopatía neonatal ha sido ocasionada por una lesión cerebral hipóxico-isquémica.

La forma más frecuente de lesión cerebral hipóxico isquémica es la necrosis neuronal selectiva, causada por la isquemia cerebral, alteraciones en la vasculatura, trastornos metabólicos y activación de receptores excitatorios neuronales. Las lesiones se distribuyen en la corteza, el tálamo y los ganglios basales. Podría también observarse un patrón de lesiones en las áreas corticales y subcorticales por una isquemia subaguda. En un 15% podría existir lesión en la sustancia blanca, parecido a la leucomalacia periventricular.⁴⁰

El cerebro del feto requiere de un aporte constante de energía en forma de ATP, el cual es obtenido a partir de la glucosa, cuerpos cetónicos y el lactato. Además, tiene una mayor capacidad de tolerancia ante la hipoxia debido a su maravillosa capacidad de reservar energía cuando es necesario. Sin embargo, cuando se agota se vuelve susceptible a la lesión. La lesión cerebral hipóxico isquémica es un proceso continuo, compuesto por varias fases diferentes. La falla energética crítica primaria o fase crítica comienza con una liberación incontrolada de neurotransmisores excitatorios que lesiona las neuronas a nivel citoplasmático y mitocondrial, alterando la barrera hematoencefálica. El resultado es una falla en el metabolismo oxidativo, edema citotóxico y acumulación de excitotoxinas.

Tras la restauración de la circulación cerebral, comienza una fase latente, que dura 6 horas, seguida de una falla energética secundaria que puede llegar a durar varios días. Las manifestaciones de esta lesión van desde convulsiones, edema citotóxico, acumulación de excitotoxinas, alteración del metabolismo energético hasta muerte neuronal. Los eventos implicados en la fisiopatología de la encefalopatía son cinco: estrés oxidativo, acumulación de calcio intracelular, disfunción mitocondrial, excitotoxicidad e inflamación.

El estrés oxidativo y las especies reactivas de oxígeno (ROS) generan una lesión importante a lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, lo que lleva a la peroxidación lipídica, de proteínas y a la degeneración del ADN. En situaciones de normalidad, las ROS se eliminan mediante antioxidantes como superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa. Durante la hipoxia e isquemia los antioxidantes no realizan su función debido a la interrupción en el metabolismo. Por lo tanto, hay acumulación excesiva de ROS. Las ROS se generan por la cadena transportadora de electrones mitocondrial, las NADPH oxidasas, la xantina oxidasa, el ácido araquidónico y óxido nítrico sintasa (NOs).

La alteración del canal iónico del receptor NMDA generado por el agotamiento de energía induce la entrada de calcio al citoplasma. El aumento del calcio activa la enzima NOs. El óxido nítrico aumenta la expresión de proteínas apoptóticas mediante la Ca^{2+} -calmodulina quinasa IV y la fosforilación de la proteína CREB. El óxido nítrico al reaccionar con el superóxido genera peroxinitrito, un radical libre tóxico conocido por alterar las membranas celulares, interferir con las proteínas y activar vías preapoptóticas. Por último, el óxido nítrico provoca nitración de membranas celulares, daño al ADN y aumento del Ca^{2+} intranuclear. El exceso de ROS limita el metabolismo de la glucosa al inhibir el complejo piruvato deshidrogenasa. Debido a ello la enzima lactato deshidrogenasa utilizará el NADH para formar enormes cantidades de lactato citosólico.

La privación de oxígeno y glucosa causada por una circulación sanguínea anormal desencadena la liberación excesiva de glutamato el cual abre los receptores NMDA, permitiendo el influjo de Ca^{2+} intracelular. La alta concentración de calcio dentro de las células tiene varios efectos: activación de la enzima óxido nítrico sintasa, disfunción mitocondrial, activación de proteínas dependientes de calcio (por ejemplo: calpaínas, implicadas en la remodelación de la célula, destrucción de membranas y degeneración neuronal), pérdida de la permeabilidad mitocondrial que lleva a consumo de NAD y finalmente muerte neuronal.

La excitotoxicidad se refiere a la muerte celular mediada por estimulación excesiva de los receptores de aminoácidos excitatorios extracelulares. En hipoxia prolongada, la homeostasis celular se pierde por el agotamiento del ATP y la incapacidad de sostener el gradiente iónico. Ello provoca la despolarización de la neurona y liberación de glutamato en la hendidura sináptica, llevando a una acumulación extracelular de tal aminoácido. En situaciones normales las bombas gliales agotan el exceso protegiendo a las neuronas. Sin embargo, en esta situación se agotan. El glutamato posibilita el influjo de calcio intracelular y sus efectos previamente mencionados.

Las mitocondrias producen energía indispensable para la mayoría de actividades celulares y su disfunción interrumpe la cadena transportadora de electrones por exceso de ROS durante la hipoxia-isquemia amplificando la producción de tales especies. La modificación oxidativa de lípidos y proteínas altera la permeabilidad de la membrana. Esta alteración no permite la fosforilación oxidativa dando como resultado una deficiencia

en la producción de ATP. Este drástico fallo energético contribuye a la despolarización de la membrana celular y al influjo de calcio instituyéndose de tal manera, un círculo vicioso.

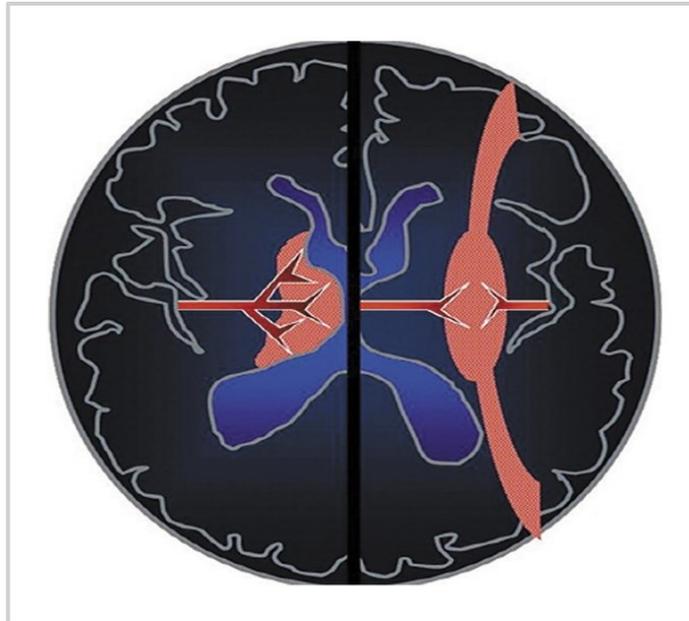
El desequilibrio en la relación AMP: ATP aumenta con el pasar de los minutos y ello refuerza la estimulación de AMPK. Este sensor de energía celular se activa ante el desequilibrio y actúa al inhibir el consumo de energía y promover la producción de la misma en un intento de reestablecer el balance energético en el fallo energético primario. Los otros mecanismos implicados en la EHI, deterioran aún más la función mitocondrial provocando el fallo energético secundario. Este desafío final activa el poro de transición de la permeabilidad de la membrana mitocondrial (PTPM). El problema mitocondrial permite la formación de poros Bax/Bac en la membrana externa, lo que provoca la liberación del contenido mitocondrial, incluidas proteínas proapoptóticas.

La citocromoC y Smac/Diablo desencadenan la activación de caspasas, determinando una apoptosis irreversible, mientras que el Factor Inductor de Apoptosis, después de interactuar con la ciclofilina A, se transloca al núcleo donde es responsable de la fragmentación del ADN. Las caspasas, ROS y AIF inducen la fragmentación del ADN que activa la poliADP-ribosa polimerasa (PARP), una enzima reparadora del ADN. El proceso de reparación del ADN consume NAD⁺. Esta pérdida de NAD⁺ sumada a la falla oxidativa empeorará la disfunción mitocondrial, al agotar el NAD⁺ necesario para mantener la energía mitocondrial, y extenderá el deterioro de la lesión cerebral hipóxica-isquémica neonatal.

En el cerebro inmaduro de un neonato, tras unos minutos de la hipoxia se produce una respuesta inmune innata. La microglía se activa y desarrolla características de los macrófagos: fagocitosis, presentación de antígenos, producción de citocinas pro y antiinflamatorias y metaloproteinasas de la matriz (MMP) que llevan a ruptura de la barrera hematoencefálica. Los leucocitos de tal manera, tienen paso libre al cerebro y el entorno cerebral inmunológicamente privilegiado, queda expuesto a respuestas sistémicas lo que exacerba la encefalopatía neonatal.⁴¹

La lesión cerebral global que acontece por la EHI tiene una distribución simétrica tanto en exámenes de laboratorio como radiológicos. Depende de la duración y el patrón de la lesión el área cerebral afectada. La lesión aguda afecta a los ganglios basales y el tronco encefálico que son áreas de mayor requerimiento energético al igual que las áreas limítrofes corticales y subcorticales por su susceptibilidad a la isquemia, se expone de manera gráfica en la imagen 5.⁴² Se manifiesta por el nivel reducido de conciencia o convulsiones, asociado con dificultad para respirar y por una reducción del tono y los reflejos.²⁴ La severidad se clasifica comúnmente como leve, moderada o grave según la clasificación de Sarnat, que se correlaciona con el grado de daño neuronal y predice resultados adversos en el desarrollo neurológico.

Figura 5 Patrones de lesión cerebral en encefalopatía hipóxico-isquémica.



Fuente: Uzianbaeva, L. 2022

Descripción: Se muestra el cerebro del neonato prematuro (lado izquierdo) y el cerebro del neonato a término (lado derecho). El suministro vascular cambia con la maduración y afecta el patrón de lesión cerebral en la EHI. El cerebro prematuro tiene un patrón vascular ventriculopétalo y la hipoperfusión produce una zona periventricular en el borde (área sombreada en rojo) de lesión de la sustancia blanca. En el recién nacido a término se desarrolla un patrón vascular ventriculofocal a medida que el cerebro madura, y la zona límite durante la hipoperfusión es más periférica (área sombreada en rojo) con sustancia blanca subcortical y lesión cortical parasagital.

7.4.3. Sistema Cardiovascular

Tras el cuadro de asfixia perinatal en los neonatos encefalopáticos, la incidencia de disfunción cardiovascular es de 60%. La lesión suele alcanzar un pico máximo en el día 2 y 3 del evento hipóxico, retornando a la recuperación lentamente. Gracias al metabolismo glucolítico del miocito del neonato es posible su supervivencia en condiciones de hipoxia. Sin embargo, estas condiciones retrasan la transición hacia una producción de energía más eficiente, de anaeróbica a aeróbica.

La falta de un regulador metabólico conduce a una producción reducida de ATP, lo que a su vez hace que la contracción de los miocitos sea menos eficiente. La organización celular interna, que no está completamente desarrollada en esta etapa, contribuye aún más al acoplamiento subóptimo de excitación-contracción. Además, el estado contráctil

basal es mayor que en los adultos, lo que impide la función diastólica como sistólica. El efecto general es el de una célula miocárdica menos funcional y que apenas sobrevive.

Los neonatos encefalopáticos manifiestan alteraciones en la precarga, contractilidad y poscarga en ambas bombas cardíacas (derecha e izquierda). La presión diastólica ventricular elevada y la presión arterial diastólica sistémica baja condicionan la perfusión al miocardio exacerbando la miocardiopatía hipóxica inicial, la hemorragia concomitante de las glándulas suprarrenales o el agotamiento funcional y la regulación negativa de los receptores de catecolaminas podría disminuir el nivel de catecolaminas que sostienen hasta el último minuto, la vida en el neonato. Se sigue priorizando el mantenimiento de la perfusión cerebral dejando desprovisto al propio miocardio, como resultado ocurren las lesiones subendocárdicas y de los músculos papilares.⁴⁰

Además, durante la re oxigenación o reanimación inicial puede producirse hiperoxia y generar especies reactivas de oxígeno. El cardiomiocito aún es vulnerable a esta nueva agresión y sus mecanismos de defensa no están completamente desarrollados. Los efectos adversos pueden variar desde disfunción de orgánulos hasta muerte celular programada producida durante la re oxigenación y reperfusión. El organismo se adapta a tal situación redistribuyendo aún más el flujo sanguíneo. Sin embargo, esto es insuficiente en casos de asfixia grave, ya que tanto el cerebro como el miocardio desarrollan lesiones isquémicas. En todos los demás territorios, la vasoconstricción se traduce en un aumento de la resistencia periférica.

Por tanto, el momento del parto es crucial porque a partir de cierto punto, la alta resistencia de la circulación fetal cortocircuita la sangre hacia la placenta de baja resistencia dejando al feto con un pequeño volumen de sangre circulante. El recién nacido con asfixia grave que se correlaciona con signos de insuficiencia cardíaca generalmente no se recupera y muere dentro de la primera semana de vida. Esta es otra razón por la que se deben hacer esfuerzos para detectar la gravedad de la afectación cardíaca lo antes posible y centrarse en utilizar todos los recursos disponibles para detener o prevenir un mayor daño miocárdico.

Aparte del bajo gasto cardíaco que se debe tanto a la reducción de la fuerza contráctil como a la disminución de la precarga, que es consecuencia de la hipertensión pulmonar, la asfixia neonatal induce disfunción autonómica por lo anteriormente mencionado y vasoplejía. El sistema nervioso autónomo (SNA) todavía no está completamente desarrollado al término ya que ambas divisiones evolucionan a diferentes velocidades durante el embarazo, y este proceso continúa durante los siguientes 6 meses. De ahí, que sea fundamental tener en cuenta la edad gestacional al nacer cuando se habla de disfunción autonómica.

Por tanto, cuanto más inmaduro sea el sistema autónomo, mayor será la alteración de la presión arterial y la regulación de la frecuencia cardíaca. La variabilidad de la

frecuencia cardíaca es una manera excelente de investigar el bienestar del feto y también se sabe que tiene importancia pronóstica. Los quimiorreceptores son los principales impulsores de la respuesta cardiovascular, quedando demostrado por que no hay cambios en la frecuencia cardíaca o presión arterial en estados hipóxicos cuando la carótida y el cuerpo aórtico están ausentes.⁴³

La hipoxia afecta también la contractilidad y relajación del miocardio, provocando hipotensión; por tanto, los neonatos asfixiados necesitan apoyo aminérgico. Este es un problema común encontrado en estos pacientes. La presencia de niveles elevados de enzimas cardíacas diagnostica lesión cardíaca; sin embargo, las consecuencias estructurales inmediatas y a largo plazo no se conocen bien, ya que los hallazgos histológicos al momento son mínimos.³³

La célula miocárdica del recién nacido sano todavía está adaptada para funcionar en condiciones relativamente hipóxicas, con una PO₂ de 20-25 mmHg, pero con un rendimiento energético relativamente bajo, utilizando vías glucolíticas. Esto se correlaciona con el hecho de que el corazón no necesita un alto rendimiento hasta el nacimiento. En el caso de asfixia perinatal, esto podría resultar beneficioso, ya que el metabolismo inmaduro del miocardio se adapta a niveles bajos de oxígeno.

El cardiomiocito neonatal es relativamente resistente a la isquemia, pero menos resistente a la lesión por reperfusión debido a su alta vulnerabilidad al estrés oxidativo asociado con la re oxigenación. La célula miocárdica del recién nacido además es muy vulnerable a la apoptosis, una característica que se amplifica aún más por la hipoxia mediante la inhibición de la síntesis de trifosfato de adenosina. Los mecanismos que contrarrestan las condiciones hipóxico-isquémicas son: re oxigenación controlada utilizando aire ambiente para valorar cuidadosamente la saturación de oxígeno, uso de antioxidantes e inhibición del poro de transición de permeabilidad de la membrana mitocondrial. Estos mecanismos se resumen gráficamente en la figura 6.

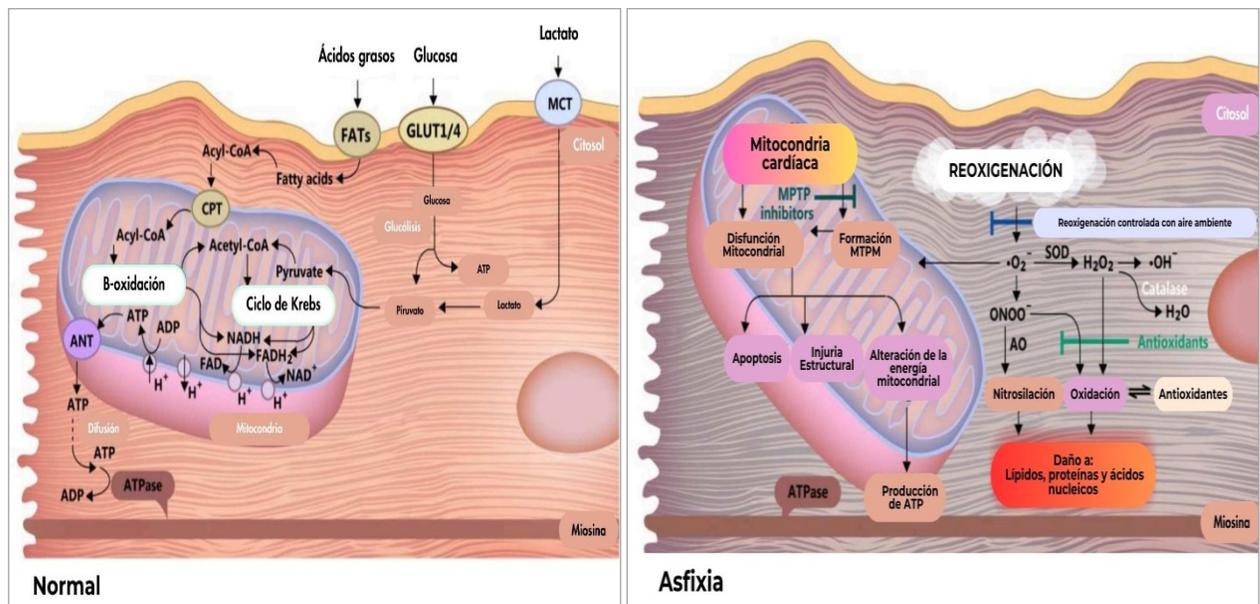
Un actor clave en la respuesta celular a la hipoxia isquemia es el factor 1-a inducible por hipoxia (HIF-1a), un regulador transcripcional de numerosos genes implicados en los mecanismos de adaptación y supervivencia de las células que transitan de condiciones normóxicas a hipóxicas. La acumulación de HIF-1a impacta en el metabolismo celular al aumentar la glucólisis anaeróbica y disminuir el consumo de oxígeno mitocondrial; HIF-1a ejerce efectos protectores al inducir la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y de la eritropoyetina y favorecer tanto la angiogénesis como la eritropoyesis.

En el caso de isquemia prolongada, HIF-1a también puede tener efectos nocivos, como apoptosis y retraso en el crecimiento celular. En dependencia de la edad gestacional al nacer, HIF-1a tiene un papel en la señalización de la transición mitocondrial hacia un patrón de funcionamiento adulto. La asfixia perinatal va desencadenar eventos

clínicamente relevantes dentro del sistema cardiovascular, que van desde variaciones en la frecuencia cardíaca y de la presión arterial sistémica hasta cambios más profundos.⁴³

Sin embargo, aunque se prioriza el suministro de sangre al corazón durante un evento hipóxico, cuando la redistribución del gasto cardíaco no logra mantener la oxigenación miocárdica, se produce un agotamiento del glucógeno cardíaco, respiración anaeróbica y acidosis metabólica, y sin intervención, se producirá un deterioro circulatorio continuo, que eventualmente conducirá a disfunción miocárdica, shock circulatorio, insuficiencia ventricular izquierda y derecha, hipotensión y eventual paro cardíaco.

Figura 6 Diferencia entre asfixia y normoxia en el miocito cardíaco del recién nacido



Fuente: Popescu, MR. 2020

Descripción: En la imagen de la izquierda se muestra que el consumo y metabolismo de los ácidos grasos en el adulto en condiciones normales exige más oxígeno que la actividad glucolítica del miocardio neonatal inmaduro. En la imagen de la derecha la reoxigenación tras la asfixia lleva a la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno y la apoptosis celular. Acetil-CoA, acetil-coenzima A; Acil-CoA, acil-coenzima A; ANT, translocasa de nucleótidos de adenina; FAD y FADH2 dinucleótido de flavina adenina oxidado y reducido; FATS, transportador de ácidos grasos; GLUT ¼ transportador de glucosa 1 y 4; MCT, transportador de monocarboxilato; MPTP, poro de transición de permeabilidad mitocondrial; ONOO, peroxinitrito; ATP, trifosfato de adenosina; ADP Difosfato de adenosina; NAD y NADH, nicotinamida adenina dinucleótido oxidado y reducido, SOD, superóxido dismutasa.

7.4.3.1. Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido (HPPRN)

La transición de un régimen de alta resistencia a uno de baja resistencia se produce en la circulación pulmonar muy poco tiempo después del nacimiento. La adaptación es bastante compleja e involucra al endotelio, un equilibrio entre mediadores como la endotelina 1, los leucotrienos y el óxido nítrico (NO). La hipoxia induce un desequilibrio en la relación entre endotelina y NO, a favor de la primera, provocando vasoconstricción por disfunción endotelial y disminución de la producción de NO. Además, si la hipoxia es persistente, se bloquea la regulación positiva de la NO sintasa y falta el NO necesario para la relajación de la vasculatura pulmonar. Esto explica por qué el tratamiento con NO inhalado es tan eficaz.

Posteriormente, otros factores añadidos contribuyen a la dificultad respiratoria. Estos factores incluyen disfunción ventricular izquierda, hipoxemia, administración de oxígeno e incluso ventilación mecánica. La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) se asocia con asfixia perinatal por la alta resistencia vascular, efecto de la hipoxia en la vasculatura pulmonar. Además, la asfixia perinatal suele complicarse con aspiración de meconio, sepsis y neumonía que igualmente predisponen a la HPPRN como se explica más adelante. La mayoría de las terapias para aliviar la hipertensión pulmonar pueden tener efectos perjudiciales sobre la circulación cerebral. Por tanto, es necesario prestar especial atención para no hacer más daño que bien.

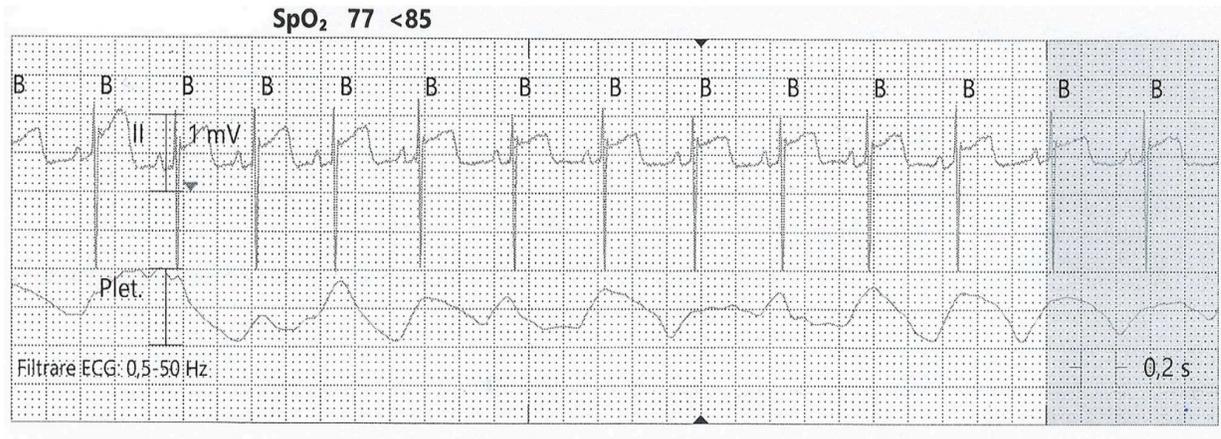
El NO ha demostrado tener un impacto positivo sobre la circulación pulmonar y la presión arterial sistémica. La oxigenación por membrana extracorpórea veno-arterial (ECMO) es una terapia que salva vidas en caso de un índice de oxígeno > 40 a pesar del tratamiento óptimo con óxido nítrico y ventilación mecánica. Las tasas de supervivencia de los recién nacidos con ECMO superan el 80% pero si la duración de esta terapia se extiende más de siete días la tasa de recuperación disminuye. La HPPRN es la única categoría de patología cardiovascular relacionada con la asfixia perinatal que tiene la ventaja de estar incluida en protocolos de seguimiento, estando así sujeta a un seguimiento constante.

7.4.3.2. Miocardiopatía hipóxico Isquémica

Como ocurre con cualquier tejido, la hipoxia conduce a un desajuste entre la oferta y la demanda de oxígeno lo que resulta en una disminución de la contractilidad. Reconocer en un adulto un cuadro de isquemia miocárdica es relativamente sencillo porque las lesiones están bien establecidas. Este no es el caso del recién nacido porque identificar la isquemia es un desafío. Al nacer, hay una falta de heterogeneidad en la pared del miocardio, en lo que respecta al potencial de acción endocárdico, de la pared media y

epicárdico. Esto puede explicar el aspecto de repolarización que se asemeja a la isquemia epicárdica, con ondas T negativas como se observa en la figura 7.⁴³

Figura 7 Electrocardiograma del recién nacido con miocardiopatía hipóxica



Fuente: Popescu, MR. 2020

Descripción: Elevación del segmento ST en el electrocardiograma de un recién nacido con asfixia perinatal. SpO₂, Presión parcial de Oxígeno; Plet, Pletismografía.

Los primeros intentos de identificar lesiones cardíacas en el entorno neonatal analizaron únicamente los signos clínicos y los trazados del electrocardiograma (ECG). De esta manera, se identificó que el 29% de los pacientes con asfixia perinatal también tenían afectación miocárdica. Los resultados adversos se correlacionan con los cambios más graves del ECG y también con la disfunción cardíaca documentada mediante ecocardiografía. La medición de troponina se utiliza en combinación con CK y CK-MB para detectar lesiones cardíacas como se mencionó en el apartado sobre el diagnóstico.⁴⁴

Según una revisión sistemática publicada en 2022 la lesión en el miocardio por hipoxia isquemia está presente en un tercio de los neonatos asfícticos y se define por la necesidad de medicamentos inotrópicos pasadas dos horas del parto en los que se documenta una elevación de la enzima CK-MB. Esta isquemia miocárdica puede ser transitoria y el mejor marcador de daño es la CK-MB. Sin embargo, se considera que posee una baja especificidad en los recién nacidos debido a que los niveles disminuyen 24 horas tras la asfixia. Por ello un valor dentro del rango normal no descarta la posibilidad de una lesión miocárdica. Se vuelve necesario por tanto correlacionar con troponinas, péptido natriurético auricular, radiografía de tórax y electrocardiograma.³

7.4.3.3. Disfunción ventricular y arritmias

El cambio de un circuito ventricular en paralelo intrauterino a un circuito en serie extrauterino implica cambios profundos tanto en el metabolismo como en la estructura del miocardio fetal que se convierte en miocardio adulto. Desafortunadamente, toda esta reorganización y optimización de la función del corazón, si se superpone al desafío metabólico de la asfixia perinatal, lo deja sin preparación para reaccionar y adaptarse adecuadamente.

La agresión perinatal puede causar miocardiopatía neonatal adquirida en un corazón estructuralmente normal. El rendimiento cardíaco se ve afectado, pero esta situación suele ser reversible. Dado que esta patología requiere un reconocimiento y tratamiento tempranos, es necesaria una estrecha monitorización cardíaca de los casos graves de asfixia. La arritmia mejor documentada durante la asfixia es la bradicardia sinusal, con un valor de corte de 80 latidos por minuto y ocurre inmediatamente en casos graves de asfixia perinatal.

La bradicardia es el resultado de una hipoxia aguda y la consiguiente acidosis. La respuesta dentro del útero es diferente al nacer, ya que la frecuencia cardíaca disminuye abruptamente si el cordón umbilical se ocluye mientras el feto aún está en el útero, pero solo disminuye levemente si la oclusión ocurre después del parto. Por debajo del valor de corte la evolución es desfavorable, llegando en ocasiones a bradicardia terminal. La bradicardia es un marcador de tiempo crítico para el parto, ya que más de 18 minutos desde la rotura uterina hasta el parto provoca una morbilidad sustancial y si dura más de 13 minutos se correlaciona con el desarrollo de parálisis cerebral.⁴³

7.4.4. Sistema Renal

El sistema renal del recién nacido es susceptible a hipoperfusión debido a que tiene una menor tasa de filtrado glomerular (FG), alta resistencia vascular, actividad de renina plasmática aumentada, menor perfusión cortical y menor reabsorción de sodio tubular. La incidencia de lesión renal en recién nacidos a término que experimentan asfixia perinatal es de 50-72% y cabe mencionar que esta complicación se asocia con un mayor riesgo de mortalidad. Al nacer, la tasa de filtrado glomerular es menor a menor edad gestacional y aumenta a las 2 semanas de vida. En un recién nacido a término es de 26 ml/min/1.73m² en las primeras 72 horas de vida y alcanza los 54ml/min/1.73m² a las 2 semanas.⁴⁵

No existen criterios fijos para determinar su presencia. El enfoque habitual se basa en la elevación de los niveles de urea y creatinina asociados con una disminución de la diuresis, aunque es importante recordar que los niveles de creatinina no suelen aumentar

hasta perder el 25-50% de la función renal, y que la insuficiencia renal no siempre se acompaña de oliguria. El más importante de los desafíos en la etapa neonatal es la falta de una CrS basal, ya que la creatinina disminuye en el período posnatal a medida que mejora la filtración glomerular.

La CrS neonatal al nacer refleja la CrS materna. Postnatalmente, durante los primeros días, alcanza un estado estacionario basado en la función renal neonatal, que a su vez depende de la edad gestacional. La interacción de la CrS materna y la lenta maduración de la TFG hace que la interpretación de la CrS y el diagnóstico de LRA neonatal sean complicados tanto para los nefrólogos como para los neonatólogos.⁴⁶ El riñón es el órgano más comúnmente afectado en el recién nacido asfíctico con EHI en las primeras 24 horas de vida, y si la hipoxia no se corrige posteriormente, puede ocurrir necrosis cortical irreversible.⁴⁷

La fisiopatología y la causa va depender de la ubicación anatómica de la lesión inicialmente. La lesión de tipo prerrenal se instala como una respuesta homeostática adaptativa ante la reducción del flujo sanguíneo renal por hipovolemia o reducción de la circulación efectiva. Si concurrentemente acontece lesión miocárdica la disminución en el gasto cardíaco da lugar a la disminución de la circulación efectiva y la aparición del cuadro. En el caso de la necrosis tubular aguda que resulta de la lesión isquémica generada por la asfixia perinatal se genera un tipo de lesión intrínseca por daño directo al parénquima renal. En el caso de la asfixia perinatal ocurre por cualquiera de los dos mecanismos.⁴⁵

El principal tipo de lesión renal es la necrosis tubular y, en casos más extremos, la necrosis cortical renal difusa. La hipoperfusión prolongada no sólo puede reducir la presión glomerular y la filtración, también dañan las células con mayor consumo energético, las células tubulares, provocando necrosis del túbulo proximal y del asa ascendente de Henle. Además, la infiltración de neutrófilos que circulan en el tejido renal isquémico y la liberación de sustancias citotóxicas pueden promover el daño no sólo en las células endoteliales sino en todo el riñón. Por lo tanto, se requiere un diagnóstico temprano y un manejo adecuado de líquidos y electrolitos para obtener mejores resultados para estos recién nacidos.³

En un estudio retrospectivo en el que se incluyó a 9376 pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos neonatales se encontró que 139 pacientes, es decir 1.5% de ellos desarrolló lesión renal aguda y un 52% eran recién nacidos a término. La causa más frecuente con un 81% de los casos fue una patología adquirida, seguida de una anomalía nefro urológica congénita en el 14% y cardiopatía congénita en el 5%. La causa adquirida más frecuente fue la asfixia perinatal con 19% del total. En cuanto a los resultados neurológicos solo 2 pacientes asfixiados con LRA II desarrolló parálisis cerebral y sordera, y solo uno de ellos mostró deterioro del desarrollo neurológico a los 2 años.⁴⁸

7.4.4.1. Lesión Renal Aguda

La Lesión Renal Aguda (LRA) se define como una reducción aguda de la función renal debido a una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) que conduce a la retención de urea y otros productos de desecho nitrogenados y pérdida de regulación de líquidos, electrolitos y ácido-base. Se estima que entre el 50 y el 72% de los recién nacidos asfixiados con una puntuación de Apgar ≤ 6 a los 5 minutos muestran signos de compromiso renal. La disfunción multiorgánica es común y ocurre en hasta el 70% de los neonatos con lesión renal aguda.

El diagnóstico y gravedad se basa en cambios en la creatinina sérica y oliguria. Sin embargo, en el neonato, estos parámetros evolucionan constantemente a medida que madura la función renal. Esta maduración puede contribuir a cambios en CrS y oliguria independientemente de la LRA. Representa un importante contribuyente de la morbilidad y mortalidad de los recién nacidos críticamente enfermos. La ocurrencia de lesión renal aguda en el neonato encefalopático se asocia con malos resultados, es decir un aumento de la mortalidad, inadecuado desarrollo neurológico, estancia hospitalaria más prolongada y mayor duración de la ventilación mecánica. Además, existe una correlación entre la gravedad de la EHI y la LRA, ya que el 70 % de aquellos con EHI en estadio III tienen LRA en comparación con el 7,4 % de aquellos con EHI en estadio II. ⁴⁹

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) clasifica la LRA en función de un aumento absoluto de la CrS desde el valor anterior más bajo o CrS de referencia. Esta definición se recomienda para pacientes menores de 120 días de vida y se expone en la tabla 5. Otra característica que a menudo complica el diagnóstico de LRA neonatal es que la CrS de referencia puede ser baja. Por ejemplo, un cambio de 0,2 a 0,3 mg/dl cumpliría los criterios de LRA, pero la relevancia clínica de tal cambio aún no está clara.^{39,46}

Tabla 5 Estadificación KDIGO para Lesión Renal Aguda Neonatal

Etapa	Creatinina Sérica	Producción de orina
0	Sin cambio en la CrS o aumento $<0,3\text{mg/dl}$	$>0,5\text{ml /kg/ h}$
1	Aumento de la CrS $>0,3\text{mg/dl}$ en 48hr o 1.5-1.9 veces la CrS de referencia dentro de 7 días.	$<0,5\text{ml/kg/h}$ en 6-12hrs.
2	CrS 2-2.9 veces la CrS de referencia.	$>0,5\text{ ml/kg/h}$ en $>12\text{h}$
3	CrS $>2,5\text{mg/dl}$ o CrS <3 veces la de referencia o necesidad de TRR.	$<0,3\text{ml/kg/h}$ en 24h o anuria durante 12h

Fuente: Coleman, C. 2022

La producción de orina también se utiliza para el diagnóstico de LRA. Sin embargo, los recién nacidos suelen tener LRA de tipo no oligúrica debido a su estructura tubular inmadura, lo que hace que la oliguria $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ sea un marcador insensible de LRA. Existen desafíos adicionales con el uso de la oliguria particularmente relacionados con la precisión de la recolección de orina en un recién nacido por las tasas más bajas de colocación de catéteres urinarios y debido al peso de los pañales. Aunque la modificación neonatal de los criterios KDIGO utiliza bloques de 6 a 12 h para la definición de lesión renal aguda, el estudio AWAKEN (Assessment of Worldwide Acute Kidney Epidemiology in Neonates) utiliza valores para incrementos de 24 h.

El estudio AWAKEN es una cohorte de estudios retrospectivo multicéntrico que ha permitido comparar los factores de riesgo por rangos de edad gestacional, la incidencia y el impacto de la lesión renal aguda en los recién nacidos que requirieron cuidado crítico más allá de las 48 horas de vida. Ha servido además para dar a conocer cómo se comporta el riñón en diferentes contextos y la afectación a otros órganos y sistemas. A momento se han publicado 19 manuscritos a partir de esta cohorte.⁵⁰

La ocurrencia de LRA en el contexto de EHI se asocia con malos resultados, como el aumento de la mortalidad, trastornos del desarrollo neurológico, estancia hospitalaria más prolongada y mayor duración de la ventilación mecánica. Además, existe una correlación entre la gravedad de la EHI y la LRA, ya que el 70 % de los recién nacidos con EHI en estadio III tienen LRA, en comparación con el 7.4 % de aquellos con EHI en estadio II. Los neonatos con una cardiopatía congénita que requieren cirugía cardíaca y aquellos que necesitan oxigenación por membrana extracorpórea tienen un riesgo incluso mayor de padecer LRA. Llegando a ocurrir entre el 30% y el 50% de los pacientes sometidos a cirugía por cardiopatía congénita.⁴⁹

Los recién nacidos asfixiados tienen riesgo de desarrollar hiponatremia secundaria a lesión renal aguda oligúrica debido a retención de agua y disminución de la absorción de sodio a nivel tubular. También pueden desarrollar síndrome de hormona antidiurética inadecuada, que puede contribuir al desarrollo de hiponatremia, aumento considerable de peso, disminución considerable de la osmolalidad sérica, oliguria y o aumento de la osmolalidad urinaria. Un aspecto importante a considerar en estos recién nacidos con mayor riesgo de hiperpotasemia por insuficiencia renal es el aumento de la excitabilidad cardíaca. Esta anomalía cardíaca puede verse exacerbada por la hipocalcemia. Los niveles de magnesio también pueden ser anormales, ya sea reducidos o elevados, con evidencia de niveles bajos en la fase poliúrica de la necrosis tubular aguda.³

7.4.4.2. Sobrecarga Hídrica

Se habla de sobrecarga de fluidos al estado patológico de acumulación excesiva de líquido asociado con el desarrollo de secuelas atribuibles a la acumulación de líquidos. Es el balance de líquidos acumulado expresado como porcentaje del peso corporal. El

desarrollo de sobrecarga de líquidos es común en el recién nacido en cuidado crítico y la causa es a menudo multifactorial, ya sea por la LRA, la administración de líquidos iatrogénica, la fuga capilar por inflamación sistémica y mecanismos homeostáticos aberrantes. Además, la sobrecarga puede hacer que el diagnóstico de LRA sea más desafiante porque la CrS se diluye en el contexto de un balance de líquidos positivo, lo que resulta en un posible subdiagnóstico de LRA.

El equilibrio de líquidos en el período posnatal temprano puede ser difícil de interpretar en el contexto de una diuresis posnatal normal y un equilibrio de líquidos negativo esperado. Aunque se describe una pérdida de peso promedio del 7% con respecto al peso al nacer en recién nacidos a término. El equilibrio positivo temprano de líquidos posnatales se asocia con resultados adversos a corto plazo como muerte y necesidad de ventilación mecánica prolongada y a largo plazo como displasia broncopulmonar en los recién nacidos. Existe escasez de datos que definan el estado patológico de la sobrecarga de líquidos en recién nacidos críticamente enfermos, ya que en niños mayores se define comúnmente como un balance de líquidos positivo acumulativo de $\geq 10\%$ a 20% .

Existen múltiples lagunas en la comprensión del impacto del equilibrio anormal de líquidos en los recién nacidos. Estas lagunas incluyen la interpretación del equilibrio de líquidos, especialmente aquellos que han pasado un tiempo considerable en la UCIN. Se necesita mucha investigación para comprender el umbral óptimo para definir el equilibrio de líquidos apropiado y comprender los efectos perjudiciales de la sobrecarga de líquidos neonatales en los sistemas de órganos extrarrenales.⁴⁹

7.4.5. Sistema Endocrino

La capacidad de mantenerse o adaptarse a pesar de un cambio, también llamada alostasis, es una característica que poseen algunos recién nacidos lo cual les permite sobrevivir y adaptarse a la reducción en el aporte de oxígeno dentro del útero. Esta característica se pierde y sistemas orgánicos que sostenían el balance, como por ejemplo el sistema endocrino, fallan. La disfunción del sistema endocrino es inherente y ha sido estudiada en especial lo que respecta a los trastornos en la homeostasis de la glucosa, del metabolismo del calcio y de la tiroides.

Varios síntomas y signos de disfunción endocrina como ictericia prolongada, mala alimentación, nerviosismo, irritabilidad, hipotonía, hipertonia y convulsiones no son específicos y deben considerarse en el diagnóstico diferencial. Un recién nacido también puede mostrar signos clínicos de una endocrinopatía subyacente que puede no haber sido evidente ni en el útero ni en el nacimiento y ser confundida como una consecuencia de otra patología en curso.

Durante la vida dentro del útero la corteza suprarrenal produce grandes cantidades de precursores de hormonas esteroideas para inhibir la contracción y mantener la gestación, es por ello que al nacer está muy vascularizada y desarrollada además de ser voluminosas y pesar entre 8 y 9 gramos, el doble del peso en un adulto. Al nacer, las glándulas suprarrenales se vuelven más vulnerables al daño vascular por el gran tamaño e hipervascularización. Además, la hormona adrenocorticotropa (ACTH) liberada como consecuencia del estrés por la asfixia perinatal u otras causas, lesiona aún más el endotelio vascular, lo que predispone a hemorragia, este padecimiento es más común en neonatos a término.⁵¹

Las disfunciones fetales y neonatales incluyen trastornos graves poco frecuentes que implican una función tiroidea, suprarrenal y pancreática anormal que pueden persistir durante toda la vida, como ocurre con la mayoría de los trastornos congénitos de la tiroides, o ser transitorios y resolverse en las primeras semanas de vida, como en el hipertiroidismo autoinmune o hipotiroidismo y algunos casos de hipotiroidismo congénito con glándula tiroides in situ. Al momento existen pocos estudios con respecto a la afectación orgánica endocrina secundaria a la asfixia intrauterina.

7.4.5.1. Disglucemia neonatal

La glucosa es la principal fuente de energía de las células cerebrales, por tanto, el metabolismo oxidativo del cerebro absorbe casi toda la glucosa. En condiciones de hipoxia, el exceso de lactato sirve como sustrato para la gluconeogénesis que a su vez es estimulada por la liberación de glucocorticoides y catecolaminas. El cerebro aumenta la utilización de glucosa y la vasodilatación reactiva aumenta la disponibilidad de glucosa para la glucólisis anaeróbica.

El empeoramiento de la acidosis se asocia con deterioro de la función cardíaca, disminución de la liberación de glucosa, pérdida de la autorregulación cerebrovascular y agotamiento del almacenamiento local de glucosa. El cerebro neonatal compensa inicialmente reduciendo los requerimientos de energía cerebral y mejorando la capacidad de utilizar el lactato como fuente de energía alternativa; sin embargo, la asfixia conduce a una falla de los mecanismos compensatorios con un sistema antioxidante deteriorado y un empeoramiento de la encefalopatía.

Se sabe que tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia ocurren con mayor frecuencia en categorías de recién nacidos de alto riesgo, incluidos los recién nacidos asfixiados. Los síntomas de la neuroglucopenia en el período neonatal son muy inespecíficos y pueden incluir letargo, cianosis, respiración irregular, hipotonía, irritabilidad, llanto anormal, problemas de alimentación, convulsiones, espasmos

mioclónicos, coma y apnea. Por lo tanto, pueden quedar fácilmente enmascarados por los síntomas de la EHI.

La patogénesis de la hipoglucemia en la asfixia perinatal es multifactorial e involucra una depleción severa de glucógeno secundaria a la liberación de catecolaminas, una respuesta reducida del glucagón, una mayor liberación de insulina y una reducción de la adiponectina, que promueve la sensibilidad a la insulina. En respuesta al aumento de la señalización de la insulina, la activación del receptor a la misma da como resultado una mayor expresión de genes lipogénicos y una inhibición de la expresión de genes gluconeogénicos, a través de la activación coordinada de factores de transcripción específicos, como la proteína de unión a elementos que responde al AMP cíclico (CREB), Forkhead box O (FOXO) y elemento regulador de esterol 1 (SREBP1).

Mientras que los efectos estimulantes de la insulina sobre la lipogénesis están mediados en gran medida por SREBP1 y CREB, la fosforilación de FOXO mediada por el receptor de insulina conduce a la exclusión de la proteína del núcleo, con una transcripción reducida de genes implicados en la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Estos procesos se ven alterados en el contexto de la asfixia perinatal, debido a la marcada sensibilidad de las células beta pancreáticas a agentes de estrés oxidativo.

En condiciones hipóxicas, la activación de factores inducibles por la hipoxia estimula el flujo glucolítico anaeróbico independientemente de las concentraciones de glucosa en sangre, lo que resulta en concentraciones más altas de insulina y concentraciones más bajas de glucosa en condiciones de ayuno y una respuesta alterada de la insulina a la hiperglucemia posprandial. En algunos casos, la secreción inadecuada de insulina se vuelve clínicamente relevante y requiere tratamiento médico específico. De hecho, la asfixia perinatal y una reanimación superior a la estándar representaron el 3% y el 33% de las causas de hipoglucemia hiperinsulinémica inducida por estrés perinatal, respectivamente.

Los episodios de hipoglucemia se correlacionan con la gravedad tanto de la asfixia como de la EHI y que la inestabilidad de la glucosa predice un resultado adverso del desarrollo neurológico en recién nacidos con EHI. Los neonatos con EHI que experimentan hipoglucemia o cualquier trastorno de la glucosa durante el período posnatal temprano tienen un riesgo de 3 a 6 veces mayor de resultados desfavorables como la muerte o discapacidad grave del desarrollo neurológico a los 18 meses.

Si bien la hipoglucemia neonatal clásicamente se ha relacionado con la lesión parietooccipital, el patrón de lesión relacionada con la hipoglucemia en los recién nacidos con EHI parece incluir la afectación del tracto corticoespinal, los ganglios basales, la corteza sensoriomotora y las áreas divisorias del cerebro. La causa podría ser la inmadurez de la sustancia blanca en algunos recién nacidos y la reducción de la formación de fibras de mielina, debido a la inhibición de la proliferación, migración y

diferenciación de los precursores de oligodendrocitos y la apoptosis acelerada de los oligodendrocitos inducida por la hipoglucemia.

Evitar la inestabilidad de la glucosa es una estrategia neuroprotectora en el contexto de la encefalopatía neonatal. La Sociedad de Endocrinología Pediátrica recomienda que un objetivo seguro durante las primeras 48 horas debe estar cerca de la media para recién nacidos sanos y por encima del umbral de síntomas neuroglucopénicos (50 mg/dl). Esto se puede obtener mediante un control regular de los niveles de glucosa cada 4 a 6 horas, junto con un suministro energético adecuado por vía enteral o parenteral, corrección de la hipoglucemia y episodios de hiperglucemia.⁵²

7.4.5.2. Síndrome De Secreción Inadecuada De La Hormona Antidiurética y Diabetes Insípida Central

Después de un parto vaginal y, en respuesta al estrés, la activación del sistema nervioso simpático da lugar a un aumento de la Hormona Antidiurética (ADH) y la coceptina séricas. La coceptina es la parte C-terminal de prepro ADH, liberada en una proporción de 1:1. La estabilidad lo convierte en un marcador sustituto ideal de la liberación periférica de ADH. Se desconocen las razones de este aumento, pero la ADH parece exacerbar el edema cerebral, la vasoconstricción, la alteración de la barrera hematoencefálica y la neuro inflamación durante las lesiones cerebrales isquémicas.

El SIADH o síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética puede ocurrir en recién nacidos con EHI debido a una lesión cerebral hipóxica, dolor, vómitos o medicamentos con efecto similar a la ADH (especialmente anticonvulsivos). La monitorización estricta del equilibrio de líquidos y la evaluación diaria de electrolitos cada 8 horas en las primeras 24-48 horas, es obligatoria en los recién nacidos afectados por EHI. Se debe considerar el SIADH en hiponatremia asociada con baja osmolalidad sérica <275 mOsm/kg, osmolalidad urinaria superior a 100 mOsm/kg, sodio urinario superior a 40 mmol/L, diuresis baja y, cuando esté disponible, coceptina inapropiada para la osmolalidad sérica.

La diabetes insípida central o DIC puede definirse como una enfermedad en la que grandes volúmenes de orina diluida se excreta debido a la deficiencia de AVP (hormona vasopresina). Los núcleos hipotalámicos supraóptico y paraventricular son resistentes a la hipoxia y al suministro sanguíneo reducido debido a la presencia de muchas células neurosecretoras, por lo tanto, más del 90% de estas células deben destruirse antes de que ocurra la DIC.

La glándula pituitaria posterior recibe su suministro de sangre a través de la arteria hipofisaria inferior, que funciona a alta presión y se preserva mediante daño hipóxico o por baja presión. Los mecanismos dependientes de glucocorticoides de tolerancia

cerebral a la hipoxia y la disminución de la demanda de energía relacionada con la hipotermia terapéutica pueden preservar aún más los núcleos hipotalámicos del daño hipóxico. Por lo tanto, sólo las agresiones de hipoxia isquemia graves pueden interferir con la integridad de la liberación de ADH.

En caso de hipernatremia, en primer lugar, se debe evaluar cuidadosamente el equilibrio de líquidos y el contenido de sodio del líquido administrado. La evaluación bioquímica requiere la medición de la osmolalidad sérica y urinaria y, si está disponible, una muestra sérica para detectar copeptina. La hipernatremia, la osmolalidad sérica alta (asociada con un nivel bajo de copeptina), la osmolalidad urinaria baja y el gasto urinario alto son diagnósticos de DIC. Durante la corrección de la hipernatremia se deben evitar las soluciones hipotónicas y se debe proporcionar la ingesta diaria de sodio. La administración de desmopresina debe iniciarse con la dosis más baja posible 1 mcg/kg/día, con ajustes adicionales de la dosis según el equilibrio de líquidos y los niveles séricos de sodio.

7.4.5.3. Discalcemia neonatal

La hipocalcemia definida como un nivel de calcio (Ca) sérico total <4 mEq/L y un nivel de Ca sérico ionizado $<2,0$ mEq/l en recién nacidos a término, es común en recién nacidos asfixiados y a menudo se asocia con otras alteraciones electrolíticas, como hiponatremia, hiperpotasemia, hipomagnesemia e incluso hiperfosfatemia. La hipocalcemia relacionada con la asfixia se explica por varios mecanismos posibles, incluida una lenta respuesta secretora de hormona paratiroidea por parte de las paratiroides a la caída posnatal en la concentración plasmática de calcio, un aumento de la carga de fosfato debido al catabolismo tisular o al exceso de suministro parenteral, una baja ingesta de Ca debido a un retraso en la alimentación, exceso de terapia con bicarbonato, lesión renal y finalmente aumento de las concentraciones de calcitonina.

Los síntomas de la hipocalcemia son inespecíficos y pueden quedar enmascarados por el estado de asfixia, relacionándose con alteraciones de la actividad neuromuscular y del SNC (irritabilidad, agitación, apnea, letargo con mala succión, convulsiones) y del ritmo cardíaco (arritmia con riesgo incluso mayor de muerte súbita). <el flujo de calcio dentro de las neuronas y células gliales debido a la excitotoxicidad mediada por glutamato produce la activación de enzimas líticas dependientes de calcio, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, edema citotóxico y apoptosis. Por lo tanto, se requieren evaluaciones seriadas de calcio ionizado, la fracción biológicamente activa del calcio, para diagnosticar adecuadamente la hipocalcemia, evitando la administración innecesaria o profiláctica de calcio.

La hipercalcemia es rara en recién nacidos asfixiados y con mayor frecuencia es iatrogénica. De hecho, se puede encontrar hipercalcemia en la hipotermia terapéutica, principalmente asociada con necrosis de la grasa subcutánea (SFN), aunque esta condición puede ser normocalcémica o incluso hipocalcémica en un porcentaje mucho menor de casos, debido a una respuesta inmadura de la paratohormona. La mediana de aparición de SFN es alrededor del día 6 de vida, pero puede llegar hasta los 270 días. Clínicamente se caracteriza por múltiples placas o nódulos indurados, con o sin eritema en las mejillas, la parte posterior del tronco, las nalgas y las extremidades.

Si llega a ocurrir hipercalcemia, en un 36-56% de los recién nacidos afectados será en el primer mes y puede poner en peligro la vida. Podría deberse a la producción extrarrenal de 1,25-dihidroxitamina D3 por parte de las células inflamatorias de la piel que expresan altos niveles de 1-alfa hidroxilasa. Alternativamente, se ha sugerido la liberación directa de calcio de las lesiones cutáneas. Sólo la mitad de los recién nacidos afectados presentan síntomas clásicos de hipercalcemia: mala alimentación, vómitos, retraso del crecimiento, estreñimiento, hipotonía muscular, letargo, irritabilidad, convulsiones hipertensión. Por lo tanto, se recomienda la detección sistemática de hipercalcemia en recién nacidos con o en riesgo de desarrollar SFN.

7.4.5.4. Hemorragia adrenal e Insuficiencia Suprarrenal

La hemorragia adrenal (HA) neonatal ocurre hasta en un 3% de los nacidos vivos y puede deberse a asfixia perinatal en un porcentaje variable de casos. Los factores de riesgo son: parto vaginal, macrosomía y acidosis fetal. La vulnerabilidad de la glándula suprarrenal neonatal a la hemorragia puede explicarse por su gran tamaño y estructura vascular peculiar, caracterizada por un gran suministro arterial que drena en unas pocas venas en la unión corticomedular y eventualmente en una única vena suprarrenal con una pared muscular gruesa. La HA durante la asfixia perinatal puede deberse a una marcada disminución de la presión de perfusión que causa necrosis isquémica de los vasos en la unión corticomedular o a una lesión por reperfusión.

Alternativamente, la HA también puede estar relacionada con la vasoconstricción venosa y la agregación plaquetaria favorecida por la liberación masiva de hormona adrenocorticotropa ACTH y catecolaminas o al marcado aumento de la presión de perfusión venosa y arterial asociado con el parto traumático. Este último factor también puede explicar la prevalencia masculina de HA probablemente debido al mayor peso al nacer. La glándula suprarrenal derecha está afectada en aproximadamente el 70% de los casos, porque la vena suprarrenal derecha fluye directamente hacia la vena cava inferior, haciéndola más susceptible a las fluctuaciones de la presión venosa o la compresión entre el hígado y la columna.

Los síntomas no son específicos e incluyen: palidez, dificultad para alimentarse, vómitos, masa abdominal palpable, ictericia indirecta, hipotermia, taquipnea, hipotonía o letargo. En ocasiones muy infrecuentes, la sangre puede filtrarse a través del espacio retroperitoneal, provocando hinchazón y una coloración azulada del escroto, imitando una enfermedad escrotal aguda. Se desarrolla durante la primera semana de vida, pero más allá de este tiempo puede deberse a fibrosis gradual de la glándula suprarrenal o complicaciones de la asfixia perinatal, como sepsis, problemas de coagulación y hemorragia intraventricular.

Los síntomas de la insuficiencia adrenal (IA) son inespecíficos, por lo que los médicos deben mantener un umbral bajo de sospecha de IA en pacientes con HA bilateral, inestabilidad hemodinámica, hipotensión, letargo, shock hipovolémico, hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia, acidosis o colestasis. El desarrollo de IA es más frecuente en neonatos pretérmino que en recién nacidos a término. La glándula suprarrenal tiene una muy buena capacidad de regeneración, por lo que se puede lograr una regresión completa de las lesiones hemorrágicas e incluso de la IA en hasta 30 meses.

7.4.5.5. Disfunción Pineal

La glándula pineal, junto con el núcleo supraquiasmático, el hipotálamo y el tracto retículo hipotalámico, desempeñan un papel importante en la regulación del ritmo circadiano y la producción endocrina, facilitando así la adaptación a los cambios ambientales. Esta hormona y sus metabolitos regulan los ritmos biológicos y actúa como un potente agente antiinflamatorio, anti apoptótico y antioxidante endógeno directa o indirectamente, al inducir la síntesis de enzimas antioxidantes. Durante la hipoxia crónica induce adaptaciones en el metabolismo fetal del triptófano y la serotonina (precursores de la melatonina) implicados en la regulación de la sinaptogénesis, para prevenir la inflamación y la muerte neuronal.

Sin embargo, en los recién nacidos asfícticos, la expresión alterada de los principales genes del reloj Clock y Bmal1, puede mediar la disminución del metabolismo cerebral durante la EHI, con un suministro de energía reducido y muerte neuronal, además de ejercer efectos perjudiciales sobre la función cardiovascular, la coagulación y el sistema inmunológico debido al aumento del factor inducible por hipoxia HIF1, especies reactivas de oxígeno y o activación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. La exposición constante de los pacientes a la luz artificial en los servicios de cuidados intensivos puede agravar la disfunción pineal, mientras que la administración de melatonina exógena puede mejorar tal desregulación.

Los quistes pineales son frecuentes en los exámenes de resonancia magnética lo que sugiere una alta susceptibilidad a la lesión del parénquima de la glándula pineal fetal y

neonatal. La lesión isquémica desempeña un papel clave en la patogénesis de tales quistes ya que puede provocar la cavitación de la glándula pineal debido al daño por los radicales libres y las toxinas que conducen a la degeneración necrótica de la capa gliótica intrapineal. A pesar de ser la mayoría de veces asintomáticos, los quistes pineales se han asociado con apoplejía, pubertad precoz y cefalea. Además, la producción reducida de melatonina disminuye la resistencia de los neonatos a diversos agentes ambientales dañinos y podría estar relacionada con el retraso psicomotor.⁵²

7.4.6. Sistema Respiratorio

En neonatos asfícticos la adaptación pulmonar no se lleva a cabo adecuadamente ya que acontecen trastornos que comprometen el intercambio gaseoso, la oxigenación y la ventilación. La depresión respiratoria secundaria hipercapnia e hipoxia es la manifestación más frecuente. Después de 30 segundos de hipoxia absoluta, se produce un breve período de respiraciones rítmicas y rápidas. La depresión del centro respiratorio por anoxia conduce a una breve etapa de apnea primaria de más o menos 30-60 segundos.

Durante esta fase, también hay bradicardia seguida nuevamente de respiraciones jadeantes que duran 4 minutos, después de lo cual ocurre apnea secundaria y, en ausencia de reanimación, muerte neonatal.³³ La dificultad respiratoria que se presenta en los primeros días de vida es un problema común y potencialmente mortal en el período neonatal. La dificultad respiratoria en el recién nacido puede presentarse con apnea, cianosis, gruñidos, aleteo nasal, mala alimentación, taquipnea, retracciones intercostales, subcostales y supraesternales.

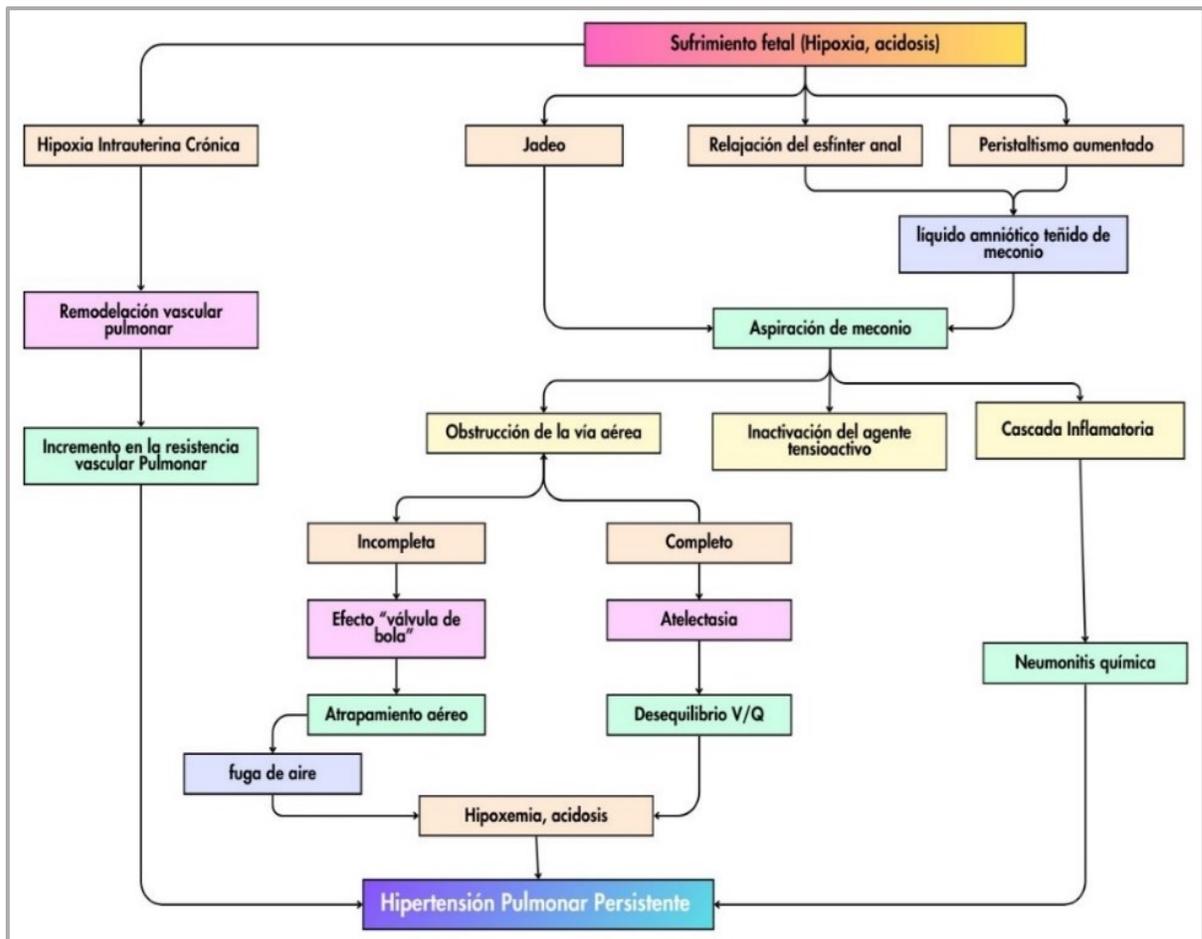
Las causas primarias de dificultad respiratoria aguda se clasifican en los siguientes ocho grupos principales: Síndrome de dificultad respiratoria (SDR), taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN), síndrome de aspiración de meconio (SAM), hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), neumonía, hernia diafragmática congénita, mala adaptación pulmonar y otras incluidas asfixia perinatal, sepsis, malformaciones congénitas de las vías respiratorias y cardíacas, trastornos cromosómicos, hipoplasia pulmonar e hidropesía fetal.⁵³

Los recién nacidos que nacen con líquido amniótico teñido de meconio tienen por lo menos 100 veces más probabilidades que los neonatos con líquido amniótico claro de desarrollar dificultad respiratoria en el período neonatal. Los neonatos que pasan por períodos de sufrimiento fetal o asfixia jadean al nacer lo que provoca la aspiración de líquido amniótico, y si el sufrimiento se acompaña de expulsión de meconio, se pueden aspirar partículas hacia la tráquea y los bronquios. Después del parto, cuando comienza la respiración espontánea, el meconio puede migrar desde las vías respiratorias grandes

más distalmente hacia las vías respiratorias pequeñas y los alvéolos dando lugar a la dificultad respiratoria.⁵⁴

La hipoxemia que precipita el paso del meconio en el útero también puede provocar depresión neurológica y respiratoria, y la depresión perinatal suele ser el hallazgo clínico predominante en el momento del parto. La dificultad respiratoria siempre está presente y puede ser grave, con taquipnea, cianosis, jadeos, aleteos alares y/o retracciones intercostales. Los recién nacidos pueden tener la apariencia de un tórax en tonel tras la inspección visual y pueden aparecer estertores durante la auscultación. Otro punto importante es que cuando el parénquima pulmonar se expone al meconio, se liberan factores hormonales vasoconstrictores pulmonares, como el tromboxano A₂, angiotensina II y citoquinas, que a su vez causan vasoconstricción pulmonar aguda y la hipertensión pulmonar previamente descrita se exagera. Figura 8.⁵⁵

Figura 8 Fisiopatología del síndrome de aspiración de meconio por asfixia.



Fuente: Dini, G. 2024.

7.4.7. Sistema Gastrointestinal

La asfixia perinatal puede provocar una disminución de la perfusión del tracto gastrointestinal, manifestándose con vómitos, diarrea, hemorragia gastrointestinal e incluso enterocolitis necrotizante. El tracto gastrointestinal es uno de los órganos más sensibles a la isquemia debido a que tiene áreas ubicadas entre dos arterias principales, las arterias mesentéricas, que son propensas a sufrir lesiones secundarias a la asfixia perinatal. Además, el daño intestinal no es causado sólo por la isquemia, sino también por la reperfusión. La incidencia de estos eventos es del 29%.

Es común la identificación de una tolerancia reducida a la alimentación por vía enteral en recién nacidos asfícticos debido al mecanismo compartido por otros órganos en el contexto secundario a la redistribución del flujo sanguíneo desde la circulación esplácnica hacia los órganos vitales. Es por ello, que a los recién nacidos con asfixia perinatal se les proporciona alimentación enteral trófica o nula, especialmente durante el tratamiento con hipotermia terapéutica. Por su parte, la hipotermia terapéutica tiene un papel importante como protector de la mucosa gástrica al disminuir el estrés oxidativo y el proceso inflamatorio.

Debido a una regulación poco desarrollada de la resistencia vascular, el intestino inmaduro tiene mayores demandas metabólicas, esto puede causar problemas en episodios de estrés cardiovascular, ya que es posible que el neonato no pueda aumentar el flujo sanguíneo intestinal y las demandas metabólicas pueden superar la capacidad del neonato para aumentar el consumo de oxígeno. Esto da como resultado una autorregulación defectuosa del flujo de presión en respuesta a la hipotensión, lo que lleva a hipoxia tisular. Por tanto, las complicaciones gastrointestinales se encuentran entre los principales trastornos presentes en el contexto de la asfixia perinatal, con un patrón de lesión intestinal similar al encontrado en la enterocolitis necrotizante.³

En un estudio de cohorte observacional retrospectivo llevado a cabo en Italia se dio seguimiento a 1574 recién nacidos a término con acidemia neonatal secundaria a asfixia y la aparición de trastornos gastrointestinales funcionales como cólico, estreñimiento y regurgitación. En este estudio se encontró que la prevalencia general del cólico neonatal fue del 27.6% (434 neonatos), la de regurgitación fue del 16.5% (260) y la de estreñimiento fue del 16.7% (263).

Además, se informó que si existe una correlación entre el valor del pH del neonato y la aparición de los mismos. La prevalencia de cólicos en neonatos con acidemia fue de 51.5% frente a 25.4%; la de regurgitación 30.6% frente a 15.2%; estreñimiento 24.6% frente a 16% y los neonatos con pH de la arteria uterina menor a <7.2 tuvieron un mayor riesgo de experimentar trastornos gastrointestinales funcionales y la exposición antibióticos incrementó significativamente las cifras.⁵⁶ Es por ello que se considera importante la evaluación del tracto gastrointestinal tras el episodio de asfixia perinatal.

7.4.7.1. Enterocolitis Necrotizante

La enterocolitis necrotizante (ECN) es un trastorno intestinal adquirido potencialmente devastador. Su incidencia en lactantes de muy bajo peso al nacer es del 7% y se asocia con una alta mortalidad del 15%-30%. Se caracteriza por inflamación e isquemia intestinal y cambios en la microcirculación intestinal. Es más frecuente en recién nacidos prematuros, pero puede afectar a recién nacidos a término con cardiopatía congénita, así como a recién nacidos con asfixia perinatal, policitemia o condiciones trombóticas, enfermedades endocrinas y sepsis perinatal.^{3,57}

Los factores de riesgo de ECN se pueden dividir en aquellos asociados con la hipoxia y aquellos relacionados con las características del microbioma. Los factores de riesgo prenatal más importantes asociados con la hipoxia intrauterina y la alteración de la perfusión tisular incluyen el flujo sanguíneo anormal en la arteria umbilical, especialmente la falta de flujo sanguíneo o insuficiencia placentaria crónica, sufrimiento fetal, hipertensión y desprendimiento de placenta.

La ECN en neonatos a término tiene una etiología hipóxica-isquémica y en neonatos con prematurez se asocia principalmente con inmadurez intestinal y un microbioma aberrante. En neonatos a término, la ECN se desarrolla en la primera semana de vida y se localiza principalmente en el colon proximal, mientras que en los prematuros se desarrolla principalmente en colon, en íleon distal y el área ileocecal. Esta variación en la localización de la ECN se explica por las diferencias en el suministro de sangre y el grado de isquemia en estas partes del intestino debido a la ubicación en las áreas divisorias de perfusión de las arterias mesentéricas superior e inferior.

El tracto gastrointestinal posee una vasculatura subyacente rica y múltiple. Como resultado, la capa de células epiteliales intestinales es susceptible a sufrir daños asociados con una disminución del flujo sanguíneo. La hipoxia resultante es consecuencia tanto de la disminución de la perfusión como del aumento del metabolismo dentro de la mucosa. El cambio metabólico puede resultar en "hipoxia citopática", un tipo de disfunción mitocondrial que conduce a una reducción de la disponibilidad de oxígeno intracelular y ATP.⁵⁷

Sin embargo, el epitelio intestinal está equipado con mecanismos adaptativos inducibles por la hipoxia, que mantienen la función de barrera en condiciones de tal disfunción. Si se compara con otras superficies mucosas, las células epiteliales intestinales parecen ser excepcionalmente resistentes a la alteración por hipoxia. Las células epiteliales intestinales están condicionadas a una pO₂ más baja que otros tejidos. Esto podría indicar que la translocación bacteriana durante la inflamación intestinal es una consecuencia de un mayor movimiento bacteriano transcelular, en lugar de una ruptura de la integridad del epitelio.⁵⁸

En el tracto digestivo, al estar colonizado por anaerobios, existe un gradiente espacial de oxígeno longitudinal desde el intestino delgado hasta el intestino grueso y radial desde la lámina propia hasta la luz intestinal. En el intestino delgado, la base de las vellosidades está mejor oxigenada y las puntas son hipóxicas debido a las fluctuaciones dinámicas y rápidas en la tensión de oxígeno celular. El mantenimiento del gradiente de oxígeno lo proporciona el metabolismo del oxígeno de las células epiteliales y subepiteliales durante la digestión de los alimentos y la absorción de nutrientes, así como por el microbioma intestinal en la luz.

Las necesidades energéticas de las células epiteliales intestinales se satisfacen mediante la fosforilación oxidativa en las mitocondrias. Por lo tanto, el nivel de oxígeno en las células está estrictamente regulado y las fluctuaciones excesivas pueden provocar la patología. A su vez, la oxigenación intestinal afecta directamente la composición de las comunidades microbianas intestinales y los cambios oxidativos en la inflamación intestinal.

El estrés oxidativo provocado por la hipoxia patológica puede provocar una disfunción de varias glicosiltransferasas localizadas en el aparato de Golgi y, como resultado, una alteración del perfil de glucanos de la glicocálix celular. Por tanto, provoca la ruptura de la barrera mucosa intestinal, lo que tiene como consecuencia la translocación de bacterias y endotoxinas y el inicio de una respuesta de señalización dentro del enterocito con disminución de la migración, aumento de la producción de óxido nítrico y de enzimas que incrementan la respuesta inflamatoria.

La isquemia intestinal produce un estrechamiento significativo y una disminución de la densidad y longitud de las arteriolas intravellosas, y una disminución significativa del flujo sanguíneo en la pared intestinal. La ECN se desarrolla en respuesta a la incapacidad de la red microvascular subdesarrollada para satisfacer la demanda intestinal de oxígeno de los procesos metabólicos desencadenados por la nutrición enteral y la colonización bacteriana.⁵⁷

7.4.8. Hepatitis Hipóxica y trastornos en la coagulación

La inflamación sistémica conduce a la activación del sistema de coagulación, mientras los componentes del mecanismo hemostático afectan significativamente el proceso inflamatorio. La interleucina (IL-6) activa es un mediador en la activación de la coagulación, mientras que el factor de necrosis tisular- α (TNF- α) y la IL-1 son reguladores clave de la anticoagulación fisiológica. En consecuencia, la activación desregulada de la coagulación sistémica está implicada en la enfermedad trombótica vascular y también juega un papel crucial en la patogénesis del compromiso inflamatorio microvascular y la posterior insuficiencia orgánica múltiple.

En los neonatos con EHI, la falta de oxígeno no sólo afecta al cerebro y provoca encefalopatía, sino que también afecta a la médula ósea y al hígado, lo que provoca un deterioro de las plaquetas y de los factores de coagulación, además de impedir su síntesis. El trastorno de la coagulación a menudo complica el curso clínico de los recién nacidos críticamente enfermos y tiene el potencial de ser una situación potencialmente mortal y con ello aumentar la mortalidad. La identificación temprana y adecuada de los trastornos hemostáticos es de gran importancia para el tratamiento de estos pacientes.³⁷

La coagulopatía neonatal y especialmente la coagulación intravascular diseminada (CID) se asocian con un peor pronóstico en recién nacidos críticamente enfermos. Aunque el sistema hemostático ha sido cada vez más reconocido como un actor clave en el desarrollo y curso de enfermedades críticas, excepto las plaquetas, actualmente no se incorporan otros biomarcadores de coagulopatía en las puntuaciones de pronóstico neonatal.

La disfunción hepática se debe a la hipoperfusión secundaria a la redistribución del flujo sanguíneo y no por la hipoxia en sí. La perfusión disminuida en el parénquima afecta predominantemente al lóbulo derecho. Esta condición es conocida como hepatitis hipóxica. Se manifiesta por elevación en las transaminasas y lactato deshidrogenasa pero cabe recalcar que si bien existe correlación entre los niveles y daño hepático, valores normales no descartan la lesión.³ La patogénesis también está relacionada con la agresión isquémica que provoca la formación de ampollas y rupturas de la membrana plasmática en el hígado, lo que resulta en la liberación de enzimas intracelulares que sirven como marcadores de daño.

La privación de oxígeno al hígado y la médula ósea puede suprimir los factores de coagulación y la producción de plaquetas, mientras que la coagulopatía intravascular diseminada puede seguir a un evento de asfixia grave. Además, la terapia de hipotermia puede alterar la hemostasia al ralentizar la función enzimática de la cascada de coagulación, alterar la generación de trombina y desencadenar aún más la coagulación intravascular diseminada.⁵⁹

7.4.9. Sistema Inmunológico

La asfixia neonatal es causada por insuficiencia respiratoria y/o circulatoria en el útero o al nacer. Así, la fisiopatología de la asfixia neonatal se asocia con lesiones de isquemia reperusión, que provocan estrés oxidativo y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). En primer lugar, la hipoxia-isquemia disminuye el suministro de oxígeno y agota el ATP para provocar lesiones primarias, como inflamación o muerte celular, además del estrés oxidativo. En segundo lugar, la reperusión causa lesiones latentes,

como señalización proapoptótica, hiperexcitabilidad del receptor de N-metil-D-aspartato, inflamación y producción de especies reactivas de oxígeno.

La hipoxia-isquemia en la asfixia neonatal se resuelve con oxigenoterapia, ventilación positiva, compresión torácica o fármacos. Sin embargo, el aumento repentino en el suministro de oxígeno y sangre puede exacerbar estrés oxidativo. El fallo de energía secundaria provoca entonces más disfunción neuronal grave a través del colapso mitocondrial, muerte celular, convulsiones, inflamación y estrés oxidativo. Los dos últimos están estrechamente interrelacionados durante la asfixia neonatal.

El papel principal de la inflamación es proteger los tejidos y órganos de lesiones y evitar que factores desfavorables fluyan hacia el tejido localmente o sistémicamente a través de tromboembolismos causados por hipercoagulación. Las células inmunes inflamatorias, como los leucocitos, inmediatamente infiltran la región dañada, fortalecen la inflamación, eliminan el estímulo y reparan el tejido. La hipoxia es la principal causa de inflamación. La inflamación se caracteriza por cinco signos, que incluyen dolor, calor, enrojecimiento, hinchazón y pérdida de función. Los recién nacidos asfixiados en ocasiones presentan los síntomas que imitan los de la inflamación, como fiebre y edema.

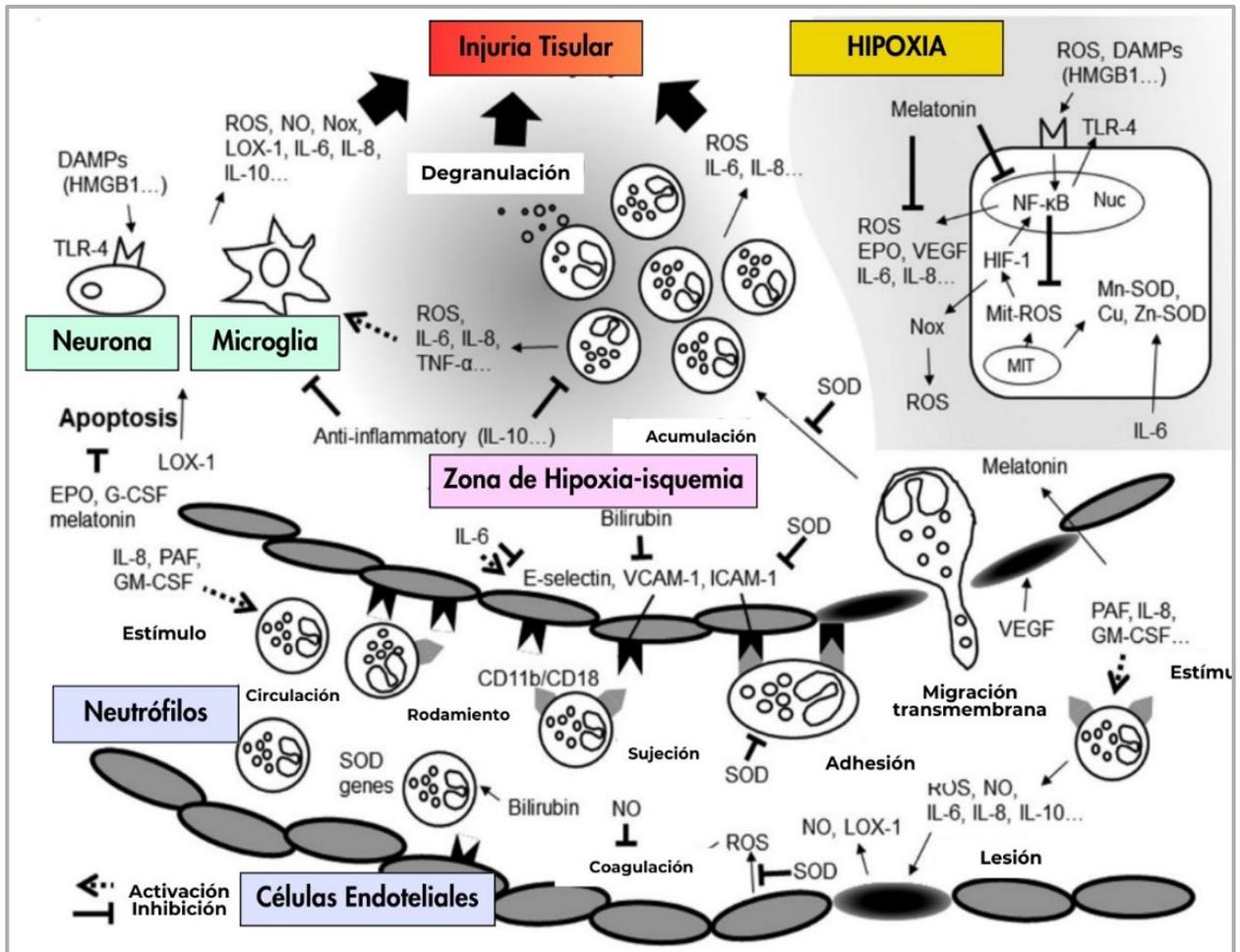
Es claro el papel que tiene la respuesta inflamatoria en el mecanismo de lesión hipóxico isquémica neonatal. La inflamación excesiva empeora la lesión multiorgánica a través de la expresión genética y de proteínas. La elevación de citocinas activa varias células inmunitarias inflamatorias a través de receptores, incluidos los receptores tipo peaje (TLR), lo que aumenta aún más la producción de citocinas y otros mediadores inflamatorios. Por tanto, la asfixia neonatal puede desencadenar una inflamación más potente como parte de una reacción defensiva, en la figura 9 se resume los mecanismos inflamatorios implicados.

La IL-6 se asocia con disfunción de las células endoteliales. El aumento de IL-6 cambia la permeabilidad endotelial, exacerbando el edema cerebral o general en recién nacidos asfixiados. La estimulación crónica de las células por parte de citocinas provoca suficiente estrés como para detener el crecimiento o inducir la senescencia. Por tanto, la hipoxia prolongada durante el período fetal puede contribuir al desarrollo de restricción del crecimiento intrauterino a través de la vía de la IL-6. La IL-6 en estos recién nacidos puede producirse como factor neuroprotector, lo que resulta en un aumento persistente de la PCR inducida por IL-6. Es por ello que los recién nacidos asfixiados a veces muestran aumentos persistentes de la proteína C reactiva sérica dentro de las primeras semanas después del nacimiento. Por tanto, la IL-6 no sólo tiene efectos adversos, sino también beneficiosos.

Otro mediador es el factor nuclear KB (FN-KB) cuya función es mejorar la respuesta inflamatoria mediante el aumento de la expresión genética de mediadores inflamatorios, como factor de necrosis tumoral alfa TNF- α , IL-1B e IL-6. El estrés oxidativo inducido por

ROS activa el NF-KB en neuronas, astrocitos, microglía y células endoteliales. Además, actúa no sólo como factor de transcripción de proteínas sino también como regulador de la inmunidad innata a través de receptores tipo peaje (TLR). Este elemento clave de la inmunidad puede atenuar las ROS para promover la supervivencia celular. Por tanto, es posible que una mayor expresión de NF-KB no siempre sea perjudicial para los recién nacidos.

Figura 9 Mediadores inflamatorios y estrés hipóxico en asfisia perinatal



Fuente: Okazaki, K. 2023

El factor inducible por hipoxia (HIF-1) es un heterodímero compuesto por las subunidades HIF-1a inducible y HIF-1B constitutiva, estrechamente regulado por la tensión de oxígeno celular y esencial para superar el ambiente hipóxico en los recién nacidos. Durante la inflamación, el aumento de HIF-1 induce la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa y reduce la arginina, lo que lleva a una mayor producción de ONOO y O₂ en un mecanismo llamado desacoplamiento de NOS. Además, HIF-1a promueve la

producción y activación de Nox, el cuál promueve la producción de ROS mediante la transferencia de electrones del NADPH al oxígeno.

Por otro lado, HIF-1 puede proteger al feto de una lesión hipóxica como en la asfixia perinatal al aumentar la eritropoyetina (EPO) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) los cuales promueven el desarrollo del cerebro y otros órganos del feto. Además, el HIF-1a acumulado se une a las subunidades HIF-1B, formando un complejo que luego se une a los elementos de respuesta a la hipoxia (HRE) y activa más de 100 genes que ayudan al recién nacido a adaptarse al medio hipóxico.

Los TLR, o proteínas transmembrana, son receptores de reconocimiento de patrón, cruciales en la superficie tanto de células inmunes (macrófagos, neutrófilos) como de células no inmunes (miocitos cardíacos, hepatocitos, células del músculo liso vascular). La señalización de TLR puede activar el sistema inmunológico innato, induciendo la respuesta inflamatoria inicial. Los ligandos endógenos de TLR incluyen proteínas que las células liberan activa o pasivamente.

Los DAMP o proteínas moleculares asociadas al daño son potentes ligandos endógenos e incluyen HMGB1 y proteínas de choque térmico y representan una señal de SOS o emergencia transmitida por varias células durante la hipoxia. Después de una lesión tisular, se liberan extracelularmente para activar el sistema inmunológico y dar como resultado una cascada proinflamatoria. Los DAMP o patrones moleculares asociados al daño activan la señalización de TLR-2 y TLR-4 después del estrés oxidativo, lo que conduce a la apoptosis neuronal y la producción de ROS. La bilirrubina elimina las ROS producidas por la activación de Nox dependiente de TLR-4, inhibiendo la regulación positiva de la enzima óxido nítrico sintasa.

Los neutrófilos desempeñan un papel destacado en la lesión oxidativa de tejidos y órganos ya que son las que producen ROS y mediadores inflamatorios. Por su parte, la disfunción endotelial induce directamente una acumulación de células inflamatorias en sitios de lesión de hipoxia extravascular. Inmediatamente después de la isquemia, pequeñas cantidades de ROS, como el anión superóxido derivado de la xantina oxidasa, causan disfunción de la barrera de las células endoteliales aumentando su permeabilidad y la expresión de las moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales y los neutrófilos. Esto promueve la extravasación de células inmunes circulantes.

Las moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales permiten la migración de células inflamatorias a las áreas afectadas. La IL-6 induce la expresión de moléculas de adhesión, incluida la molécula de adhesión intercelular (ICAM) -1, la molécula de adhesión de células vasculares (VCAM) -1 y la e-selectina. Los antioxidantes, como la bilirrubina y la vitamina E inhiben el reclutamiento de neutrófilos dependiente de VCAM-1.⁶⁰

7.5. Capítulo V Complicaciones y Secuelas de la Disfunción Multiorgánica

Generalmente los neonatos severamente asfixiados fallecen por la falla multiorgánica cuando el compromiso involucra a los órganos centrales de alta prioridad y, los que sobreviven pueden quedar con daño neurológico severo, en un período de recuperación durante el cual hay un mal funcionamiento de los órganos que pueden tener consecuencias de largo efecto, principalmente las funciones del sistema nervioso. Si el paciente sobrevive y crece será inevitable la necesidad de apoyo continuo y dependencia de sus cuidadores.

Los neonatos asfícticos con disfunción multiorgánica tienen riesgo muy alto de desarrollar complicaciones en la unidad de cuidado intensivo neonatal, en un período durante el cual la afectación al sistema inmunitario, hepático y trastornos en la coagulación predispone a infecciones nosocomiales como la neumonía asociada al ventilador, sepsis de aparición tardía, la infección del tracto urinario y la bacteriemia, así como a trombosis y coagulopatías. Todas estas complicaciones resultan ser las responsables de las altas tasas de morbilidad neonatal.

Una estadía prolongada en el hospital expone a los recién nacidos a ambientes desfavorables, aumentando costos de hospitalización y dificultando la interacción entre padres y recién nacidos. Mientras mayor sea el tiempo en el área de exposición, mayor el riesgo de complicaciones neonatales. Los neonatos severamente afectados por la asfixia también parecen experimentar daños permanentes en órganos vitales.

La mayor parte de literatura se enfoca en el deterioro del desarrollo neurológico a largo plazo tras la asfixia perinatal, como la parálisis cerebral, la epilepsia y trastornos en la cognición que según las investigaciones fueron resultado de una encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa. Las repercusiones en el resto de órganos han sido pobremente descritas, sobre todo la afectación al sistema cardiovascular y las secuelas a largo plazo.

En un estudio de cohorte llevado a cabo en Suecia en el que se dio seguimiento a más de 2.8 millones de neonatos asfícticos durante un período de 30 años se determinó que efectivamente si existe correlación entre la asfixia al nacer y el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en la infancia y la adultez temprana, especialmente en los recién nacidos con puntuaciones Apgar bajas a los 3 y 5 minutos y aquellos con convulsiones neonatales. No es posible según el estudio, dar seguimiento a adultos más allá de los 30 años porque existen muchos otros factores que podrían intervenir en el desarrollo de la patología como tal.⁶¹ Esto refleja el impacto en la salud a largo plazo del neonato asfíctico que durante su estadía intrahospitalaria pudo haber cursado con lesión orgánica.

7.5.1. Infecciones Nosocomiales

Las infecciones nosocomiales se definen como aquellas que ocurren 72 horas después del nacimiento con resultado de un cultivo positivo, sin embargo, no existe una definición establecida que la diferencie de la infección adquirida por transmisión vertical. Se asocian con hospitalización prolongada, resultados adversos del desarrollo neurológico y alta mortalidad. Los desafíos diagnósticos, incluida la presencia de signos y síntomas inespecíficos y la falta de sensibilidad de los hemocultivos, han complicado el uso racional de antibióticos en las UCI neonatales.

Hasta el 72% de los recién nacidos admitidos en la UCIN reciben tratamiento con uno o más ciclos de antibióticos y el uso inadecuado constituye casi el 26% de todas las prescripciones. Se genera una sobreexposición antibiótica con infecciones debidas a organismos multirresistentes, candidiasis invasiva, enterocolitis necrotizante e incluso sepsis de aparición tardía, probablemente debido a la colonización alterada del tracto gastrointestinal y el consiguiente aumento de la predisposición a la aparición de patógenos nosocomiales.

El bajo peso corporal, la alta carga de procedimientos invasivos, el retraso en la alimentación enteral, la exposición empírica a los antimicrobianos, la cirugía y la enfermedad pulmonar y cardíaca subyacente son factores de riesgo bien establecidos. Debido a la variación interindividual en el riesgo y la respuesta a la terapia, los polimorfismos en los genes relacionados con la inmunidad también pueden desempeñar un papel en el riesgo de infección.

Las vías centrales, especialmente las venosas umbilicales, las arterias umbilicales y las vías periféricas, se utilizan comúnmente para apoyo nutricional, administración de medicamentos, monitoreo de la presión arterial y muestreo de sangre, constituyendo así un componente integral de la atención a los neonatos en la UCIN. Si bien son esenciales, las vías centrales plantean un riesgo de infecciones del torrente sanguíneo asociadas a las vías centrales (CLABSI), las cuales son las infecciones nosocomiales más comunes que se encuentran en la UCIN. Los estafilococos coagulasa negativos son los patógenos aislados con mayor frecuencia en la bacteriemia nosocomial y representan hasta el 77.9% y el 35.7% de las infecciones nosocomiales en los países desarrollados y en desarrollo.

Otros patógenos comunes incluyen *S. aureus* (1.6-17%), *Enterococcus spp* (2.9-13%) y *E. coli* (0.6-11%) pero de todos los microorganismos causantes *Pseudomonas aeruginosa* se asocia con la mayor mortalidad relacionada con infecciones (56%), seguida de *E. coli* (20%), *Klebsiella pneumoniae* (13%), *S. aureus* (12%) y *Cándida spp* (7,5%). Sin embargo, la distribución de los microorganismos causantes difiere mucho según el sitio y la ubicación del hospital y está sujeta a cambios continuos dependiendo

de la demografía local de los pacientes, la colonización del ambiente nosocomial, las definiciones y técnicas de vigilancia y las pautas de tratamiento con antibióticos.⁶²

7.5.2. Insuficiencia Orgánica Crónica

El neumotórax es una de las complicaciones posnatales tempranas observadas en los recién nacidos, se trata de una complicación conocida en el 1-2% de los casos de recién nacidos que tienen dificultad respiratoria. La incidencia también aumenta si se requiere ventilación o reanimación con presión positiva al nacer para enfermedades pulmonares primarias como el síndrome de aspiración de meconio o neumonía congénita y oscila entre el 15 y el 25 % en recién nacidos reanimados a término.

El neumotórax neonatal se asocia con una alta mortalidad con tasas de hasta el 38.6%. Se asocia con complicaciones a corto plazo, como hemorragia intracraneal, y complicaciones a largo plazo, como enfermedad pulmonar crónica. La mayoría de los casos de neumotórax se asocian con presiones ventilatorias más altas asociadas con una reanimación agresiva al nacer. La combinación de altas presiones ventilatorias y pulmones débiles causa neumotórax en estos recién nacidos.⁶³

La displasia broncopulmonar DBP es la enfermedad pulmonar crónica más común en recién nacidos y se asocia con una mayor mortalidad, morbilidad respiratoria, deterioro del desarrollo neurológico y mayores costos de atención médica. Se define como el deterioro de la alveolarización y desregulación vascular pulmonar con deterioro funcional. Los acontecimientos que ocurren en el período posnatal, como la infección tardía por agentes bacterianos o virales pueden tener un efecto adverso en los resultados a corto y largo plazo. Las variaciones en la atención clínica, incluido el uso de oxígeno suplementario, presión positiva, medicamentos, y nutrientes, provocan respuestas moduladas por influencias genéticas y epigenéticas.

La DBP se ha convertido en el fenotipo predominante encontrado en las unidades de cuidados intensivos neonatales y considerarlo como complicación post asfixia es importante ya que los adultos con displasia broncopulmonar tienen pruebas de función pulmonar anormales, tolerancia reducida al ejercicio y pueden tener un mayor riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La displasia broncopulmonar se observa con mayor frecuencia en neonatos nacidos prematuramente, pero también puede ocurrir en recién nacidos con afecciones asociadas con hipoplasia pulmonar, como un defecto congénito del diafragma o de la pared anterior. El crecimiento intrauterino deficiente se asocia con un mayor riesgo de DBP y peor función pulmonar en el seguimiento.⁶⁴

En un estudio de cohorte poblacional se dio seguimiento durante 12 años a recién nacidos asfixiados encefalopáticos tratados con hipotermia, con el objetivo de determinar la posibilidad de desarrollar enfermedad renal crónica en la adolescencia mediante la medición de cistatina C, niveles de factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), la presión arterial y el cociente albúmina/creatinina en orina obteniendo como resultado únicamente 1 paciente de 47 se evidenció albuminuria de categoría A2 KDIGO y 3 de 45 con presión arterial elevada. Por lo que se consideró que las secuelas renales son raras en recién nacidos tratados con hipotermia independientemente del antecedente de lesión renal aguda neonatal secundaria a la asfixia perinatal.⁶⁵

La insuficiencia corticoesteroide inducida por una enfermedad crítica o CIRCI, se engloba en las complicaciones endocrinas ya que consiste en una secreción o actividad del cortisol inapropiadamente baja para el grado de estrés o la gravedad de la enfermedad presente. El eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal actúa como un regulador homeostático clave durante la asfixia perinatal a través de un patrón diferente de liberación de cortisol, basado en las características fetales y la gravedad y duración del insulto hipóxico. A pesar de estas adaptaciones, algunos recién nacidos con asfixia perinatal pueden experimentar inestabilidad hemodinámica e hipotensión refractaria definida como una presión arterial media persistentemente por debajo del percentil 10 para la edad a pesar de la administración adecuada de inotrópicos y cristaloides y ello se asocia insuficiencia suprarrenal relativa llevando al neonato a una CIRCI.

Los mecanismos que conducen a CIRCI son: producción alterada de cortisol relacionada con una perfusión suprarrenal reducida; unión alterada de la ACTH a su receptor suprarrenal; resistencia tisular a los glucocorticoides relacionada con la disfunción de sus receptores y o translocación alterada de los receptores de glucocorticoides dentro del núcleo celular en respuesta al estrés. Aunque los recién nacidos con hipotensión refractaria tienen una respuesta alterada a la estimulación con la hormona adrenocorticotropa y un nivel de cortisol inapropiadamente bajo para el grado de estrés, el diagnóstico de CIRCI en este grupo de edad sigue sin estar claro debido a la falta de un valor de corte específico en las pruebas.

Otra complicación endocrina es la pubertad precoz central (PPC) ya que puede ser resultado de anomalías cerebrales adquiridas, incluidas EHI y parálisis neonatal. Los niños con una discapacidad del desarrollo neurológico tienen 20 veces más riesgo de sufrir cambios puberales prematuros que la población general. Aunque se desconocen los mecanismos exactos por los cuales las lesiones cerebrales que no afectan al hipotálamo pueden desencadenar la PPC, se ha planteado que el daño cerebral grave y el uso de medicación antiepiléptica pueden afectar varias vías de neurotransmisores implicados en el control de las gonadotropinas al inducir una activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HPG).⁵²

El resultado de la encefalopatía hipóxico isquémica debido a la muerte neuronal produce una serie de lesiones neurológicas como hemorragia en las estructuras cerebrales, edema, necrosis de la sustancia blanca y gris, infarto, gliosis de la sustancia blanca, atrofia, quistes, mielinización retardada, ventriculomegalia e hidrocefalia. Las altas tasas de mortalidad en lactantes y recién nacidos se asocian con los efectos mencionados de la encefalopatía hipóxico isquémica.²⁸

7.5.3. Estancia prolongada en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

El oxígeno se utiliza comúnmente como soporte respiratorio en las unidades de cuidado intensivo neonatal. Sin embargo, es un arma de dos filos. Si bien, es la primera herramienta utilizada para alcanzar la normoxia en el neonato, la oxigenoterapia excesiva puede provocar complicaciones multisistémicas en los recién nacidos. Desafortunadamente, aún se desconocen los niveles óptimos de oxígeno para apenas nacidos, ya que al nacer se desconoce si acontecen otras patologías por ello es importante la vigilancia óptima en el tratamiento con oxígeno. La hiperoxigenación lleva a una reprogramación metabólica, lo que resulta en trastornos metabólicos en múltiples órganos en los recién nacidos, incluidas alteraciones en el metabolismo de la glucosa, los lípidos y los aminoácidos.

La lesión orgánica generada por la hiperoxia en los recién nacidos a término afecta al cerebro, los pulmones y el intestino, no solo el daño directo al órgano por la generación del estrés oxidativo sino también por su papel en la regulación del microbioma y el sistema inmunológico. La hiperoxigenación altera el microbioma del pulmón e intestino al generar disbiosis y promover la translocación bacteriana del intestino al pulmón, en algunos estudios se propone por tanto como indicación la administración de lactobacillus.⁶²

Otra complicación en el neonato asfíctico es la trombosis neonatal. Está establecido según Virchow que la estasis o deterioro del flujo sanguíneo, la lesión vascular y la hipercoagulabilidad casi siempre representa la etiología de la enfermedad trombótica y ello se aplica en el neonato. Los factores de riesgo de trombosis neonatal son el uso del catéter venoso central, la sepsis, infecciones nosocomiales, cardiopatías congénitas, la asfisia perinatal y la deshidratación.

Un catéter venoso central cuya fecha de colocación excede los 6 días, la mala colocación del mismo o de un catéter umbilical, uso innecesario de hemoderivados y la ventilación mecánica son factores directos asociados con el catéter. Tras la colocación, el catéter venoso central favorece la trombosis aumentando la absorción de proteínas, la adhesión plaquetaria, la migración leucocitaria y una mayor proporción de trombina. Por lo que la causa de trombosis neonatal asociada al catéter es la infección.

Si se determina durante la vida fetal una vasculopatía trombótica de los vasos fetales y de los vasos de la superficie fetal de la placenta que conduce a obliteración vascular e hipoperfusión, pues la incidencia de asfixia y encefalopatía hipóxica isquémica se incrementa y se verá reflejado en los resultados neonatales. Si las condiciones asociadas como la asfixia y los factores mencionados lo permiten, los eventos tromboembólicos somáticos serán la trombosis renal y de la vena cava inferior que podría ser evidente mediante ultrasonografía.⁶³

Los neonatos con vías respiratorias artificiales, como un tubo de traqueotomía para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria crónica o un tubo endotraqueal para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda, corren riesgo de sufrir neumonía asociada al ventilador. Corresponde a un término utilizado para describir la infección pulmonar que se desarrolla en un paciente que ha estado conectado a ventilación mecánica durante más de 48 horas. La neumonía asociada al ventilador es la segunda infección hospitalaria más común en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Las defensas mecánicas de la vía respiratoria del recién nacido, como el movimiento ciliar y la secreción de moco, pueden alterarse si está intubado. Las vías respiratorias artificiales inhiben el reflejo nauseoso y las funciones ciliares y proporcionan un sustrato para el crecimiento de biopelículas que actúan como reservorio de patógenos. Esta biopelícula puede desprenderse y entregarse al tracto respiratorio inferior mediante succión mecánica o flujo de aire a alta presión, lo que provoca neumonía en un huésped susceptible.

El crecimiento excesivo de bacterias en la vía respiratoria del neonato también puede ser secundario a los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas del receptor de histamina tipo 2 para la profilaxis de las úlceras por estrés, que neutralizan el pH gástrico y promueven la colonización del tracto gastrointestinal superior. En un paciente en decúbito supino con probable estado mental deprimido (posiblemente secundario a la sedación), el riesgo de aspiración es alto, lo que incrementa el riesgo.⁶⁴

7.5.4. Discapacidad en la infancia

Los recién nacidos asfícticos con pruebas de neuroimagen como resonancia magnética normales según estudios, no presentan déficits motores o cognitivos importantes. Por el contrario, los recién nacidos con afectación en los ganglios basales y/o lesión talámica suelen tener disfunción motora. En múltiples investigaciones, las lesiones en estas áreas y en la rama posterior de la cápsula interna se relacionan con déficits motores posteriores.

Los neonatos asfícticos con lesión de los ganglios basales también pueden enfrentar deficiencias en otros dominios, incluido el desarrollo del habla y lenguaje, la alimentación y la visión, de una manera que depende de la gravedad y la distribución de la misma. Además, si la lesión en los ganglios basales o talámicas se extienden hasta el tronco del encéfalo, lo que es común después de un evento centinela grave, enfrentan resultados que se encuentran entre los peores en medicina neonatal, con tasas de discapacidad >95% y tasas de mortalidad de hasta el 35%.

Si los recién nacidos tienen lesiones predominantes en las regiones parasagital es más común encontrar déficits cognitivos, sin déficits motores prominentes durante la infancia. La persistencia de convulsiones y el riesgo de epilepsia dependen de la ubicación y la gravedad de la lesión cortical. Finalmente, los niños con encefalopatía tienen un mayor riesgo de sufrir problemas de conducta, dificultad en la relación con sus compañeros, problemas emocionales, hiperactividad y problemas de conducta.⁶⁶

La hipoxia y la isquemia perinatal representan una minoría de los casos de parálisis cerebral. Los informes sobre la proporción de casos de parálisis cerebral causados por asfixia al nacer van desde 3% a más de 50%, sin embargo, este dato va depender de la definición de asfixia al nacer utilizada. El Grupo de Trabajo Internacional sobre Parálisis Cerebral ha declarado que más del 75% de los recién nacidos que muestran encefalopatía no tienen signos clínicos de hipoxia intraparto.

Contrario a las creencias y suposiciones comunes, la mayoría de los casos de parálisis cerebral se originan en el período de la vida prenatal o posnatal. Los estudios epidemiológicos sugieren que en aproximadamente el 90% de los casos de parálisis cerebral la hipoxia intraparto no podría ser la causa. En un estudio que utilizó los criterios establecidos por ACOG y el Grupo de Trabajo Internacional sobre parálisis se identificó el evento hipóxico agudo intraparto en tan sólo el 1 por ciento de los niños con parálisis cerebral.²⁹

7.6. Capítulo VI Tratamiento actualizado de la Disfunción Multiorgánica

Para el tratamiento de la disfunción multiorgánica el papel de la encefalopatía y la repercusión en el resto de sistemas es clave, por lo tanto, en la mayoría de literatura se aborda como la lesión más importante a tratar. Los diferentes tratamientos neuro protectores potenciales para prevenir la cascada de efectos nocivos tras la hipoxia isquemia han sido probados en modelos animales y en estudios clínicos piloto. Tales tratamientos se dirigen a las fases de la lesión: La fase temprana de excitotoxicidad, estrés oxidativo y apoptosis, así como la reacción inflamatoria de fase tardía y la regeneración neuronal y de oligodendrocitos.

Los agentes neuro protectores actuales para el tratamiento temprano de la lesión cerebral hipóxico isquémica neonatal se clasifican en cuatro categorías según los mecanismos actualmente conocidos: anti excitotoxicidad, antioxidante, anti inflamación y anti apoptosis. Por ejemplo, La melatonina y la eritropoyetina tienen tres efectos terapéuticos antiinflamatorio, antioxidante y anti apoptótico. El alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa con un efecto terapéutico antioxidante. Reduce la producción de radicales de oxígeno como superóxido, lo que contribuye a la falla energética secundaria y a la apoptosis en neuronas y células gliales después de la reperfusión del tejido cerebral hipóxico. Son propuestas de manejo que aún no han sido aprobadas.

Después de un evento de hipoxia isquemia hay un aumento de las vías de regeneración, lo que abre nuevas investigaciones sobre terapias para promover la reparación y regeneración celular en un cerebro desorganizado mucho después del insulto perinatal. El trasplante de células madre exógenas para la EHI neonatal muestra resultados preliminares prometedores. La terapia basada en células madre tiene el potencial de rescatar y reemplazar el tejido isquémico causado por la hipoxia e isquemia y puede facilitar la reparación cerebral endógena. Sin embargo, el único tratamiento reconocido para la EHI neonatal es la hipotermia que, aunque influye positivamente en el resultado neurológico de los recién nacidos asfícticos, es sólo parcialmente eficaz ya que no más del 50% de los recién nacidos tratados logran un mejor resultado.⁴¹

La conducta adecuada debe correlacionarse con la gravedad de la asfixia, dado que la asfixia leve no tiene un efecto tan drástico en el sistema cardiovascular. Actualmente sólo se emplean unas pocas estrategias como la hipotermia terapéutica, la disminución del estrés oxidativo mediante la titulación cuidadosa de la saturación de oxígeno, la estabilización de la membrana mitocondrial y el complemento de la capacidad antioxidante endógena.

La melatonina, la hormona pineal que exhibe una secreción circadiana con valores máximos nocturnos, parece tener los mejores resultados protectores por su capacidad para eliminar los radicales libres, reducir el estrés oxidativo y mejorar la fisiología celular. Junto con su actividad eliminadora, se demostró que la melatonina a niveles fisiológicos aumenta la expresión del ARNm y síntesis de novo de glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa. Continúa en estudio el momento de la gestación en el que debería administrarse y la dosis materna de empleo. Otro antioxidante importante, es el transresveratrol. Cuando está presente en la dieta materna, el transresveratrol puede disminuir la inflamación y el daño neuronal desencadenados por la AP y aumentar la tolerancia a la asfixia a través de mecanismos epigenéticos transgeneracionales.⁴³

El magnesio cuenta con una actividad inmunomoduladora. El sulfato de magnesio inhibe la entrada de iones de calcio intracelular y liberación de aminoácidos excitatorios al bloquear el canal del receptor NMDA. El aumento de los iones de calcio intracelular favorece la liberación de sustancia P que promueve las citocinas proinflamatorias y la

producción de ROS. La administración de sulfato de magnesio disminuye la inflamación y el estrés oxidativo a través de la reducción del FN-KB. Además, puede inhibir o retrasar la muerte celular isquémica y disminuir los déficits del desarrollo neurológico. La investigación sobre el momento de administración más conveniente y los efectos a corto y largo plazo están en curso. En cuanto al Xenón y el Hidrógeno aún no existen estudios en humanos que comprueben su efectividad.⁶⁰

7.6.1. Manejo en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

El tratamiento de los recién nacidos con disfunción orgánica es una tarea fundamental que debe realizarse en la Unidad de Cuidado Intensivo. El manejo del neonato asfíctico con una disfunción orgánica establecida sigue siendo en gran medida de apoyo y específica de órganos, con el objetivo principal de limitar las lesiones orgánicas nuevas y progresivas. Algunos esfuerzos pueden acelerar la recuperación de una disfunción orgánica, como la reanimación oportuna, el control de fuentes infecciosas y hemorrágicas y el manejo de ventiladores con protección pulmonar. Sin embargo, la mayoría de los neonatos mueren con disfunción orgánica persistente cuando se retiran los cuidados de apoyo intensivo y las terapias de soporte vital, y no como resultado de una disfunción orgánica progresiva.³⁴

La identificación temprana de los recién nacidos con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en UCIN puede resultar en un manejo óptimo del paciente. La información más actualizada sobre el estado clínico del recién nacido es necesaria para predecir el resultado, independientemente de la estrategia de tratamiento. Los datos que representan el progreso del paciente a través del tiempo proporcionan una predicción más precisa que la información inicial recopilada durante las primeras horas de vida por tanto el seguimiento intensivo es la clave.

Las estrategias actuales para el tratamiento de la disfunción multiorgánica incluyen terapias específicas que pretenden restablecer el adecuado funcionamiento de un sistema orgánico pero que pueden tener efectos beneficiosos secundarios en otros órganos y las terapias sistémicas que tratan mecanismos compartidos por todos los órganos. Las terapias actuales para el tratamiento de la asfixia perinatal están dirigidas al tratamiento y prevención de complicaciones neurológicas ya que es el sistema orgánico más estudiado.³⁴ Pero según las investigaciones y al tener la MOD establecida como criterio para definir asfixia perinatal, un abordaje holístico debería ser la prioridad.

Se deben tomar precauciones para no causar más daño en el proceso de reoxigenación, al aumentar el estrés oxidativo, a través de una alta producción de especies reactivas de oxígeno. En el recién nacido asfíctico, el peligro de hiperoxia es tan grave como el de hipoxia. Intentar corregir rápidamente la baja saturación de oxígeno puede

exponer el miocardio neonatal a un nivel de estrés oxidativo mayor que su capacidad de manejo. Las pautas actuales sugieren seguir la curva fisiológica de aumento de la saturación de oxígeno, como se observa en recién nacidos sanos.⁴³

El objetivo principal será entonces mantener el balance hemodinámico y para ello es esencial manejar adecuadamente la administración de líquidos intravenosos; equilibrar el uso de inotrópicos por el riesgo de agravar la lesión por reperfusión; tener claridad sobre las metas esperadas en oxigenación, función cardíaca, gasto cardíaco, resistencia vascular periférica (RVS) y pulmonar (RVP) y tener en cuenta que la función de los inotrópicos varía según la etapa de la hipotermia terapéutica en caso de que se esté empleando.

Existe poca evidencia sobre el tratamiento y manejo de la disfunción cardiovascular en los pacientes asfícticos encefalopáticos. El tratamiento actual se basa en experiencias, opiniones de expertos y preferencias de cada médico. La necesidad de ventilación asistida depende de la condición clínica del neonato y la severidad de la asfixia. Un plan de soporte respiratorio adecuado es esencial para evitar cambios metabólicos y vasculares que puedan afectar el flujo sanguíneo cerebral (FSC). La hiperoxia puede aumentar el estrés oxidativo y la producción de radicales libres, especialmente durante el período de reperfusión, y se asocia con una mayor mortalidad y daño neurológico.

Para evitar la hiperoxia, es importante controlar de cerca la saturación de oxígeno y la PaO₂, manteniendo el nivel de FiO₂ requerido. Se recomienda que el rango de saturación ideal sea del 90-92% y que la PaO₂ se mantenga entre 50 y 100 mmHg. El nivel de CO₂ no debe ser inferior a 35 mmHg porque la hipocapnia en las primeras horas reduce el FSC, altera el transporte de oxígeno y provoca mayor mortalidad y trastornos neurológicos. Por el contrario, un aumento de CO₂ por encima de 60 mmHg conducen a un aumento del FSC con vasodilatación secundaria, lo que provocaría complicaciones vasculares más graves, como el infarto hemorrágico.¹⁹

7.6.2. Manejo hidroelectrolítico

El aporte de líquidos se restringe en los primeros días de vida de 40-50 cc/kg/día; el segundo día 60cc/kg7día y el tercer día de 70-80cc/kg/día debido a la incidencia del 30% del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. Sin embargo, es importante individualizar en dependencia del estado de hidratación y balances en cada paciente.¹⁹ Por otra parte, los niveles séricos de Na⁺, K⁺ y Ca²⁺ en las primeras 24 horas de vida están entre 134 y 146 mEq/L, 3,0 y 7,0 mEq/L y 2 y 2,25 mmol/L, respectivamente y cualquier cambio en los niveles de sodio, potasio y calcio en la sangre más allá del rango normal puede provocar convulsiones y anomalías metabólicas. Es importante monitorear los electrolitos cada 8 horas durante las primeras 24-48 horas.⁴⁷

Para el manejo de la hipoglicemia se debe administrar un bolo iv 2 ml/kg dextrosa al 10%, seguido de administración de glucosa 5-6 mg/kg/min. En ausencia de acceso intravenoso podría ser un bolo de rescate de glucagón SC o IM 100-200 mg/kg/dosis. En el caso de hiperglicemia hay que mantener una hidratación óptima para contrarrestar la diuresis osmótica, se debe disminuir el suministro de glucosa hasta un mínimo de 3-4 mg/kg/min. Y si la glucemia es persistentemente >180 mg/dl a pesar de la reducción del suministro de glucosa, o presenta signos de hiperosmolaridad plasmática, considerar iniciar insulina subcutánea o intravenosa en infusión continua o en bolos de 0,05 a 0,1 UI/kg/dosis cada 4 a 6 horas con ajustes de la velocidad de infusión de 0,01 U/kg/h.

En hiponatremia la principal indicación es la restricción de líquidos en las primeras 24 horas de vida con aumento adicional de 10 ml/kg/día. Si la restricción no es posible o la hiponatremia persiste se debe considerar el uso de vaptanos. Si el neonato cursa con hipernatremia es importante evitar el uso de soluciones hipotónicas y se debe proporcionar la ingesta diaria de sodio. La administración de desmopresina debe iniciarse con la dosis más baja posible (1 mcg/kg/día), con ajustes adicionales de la dosis según el equilibrio de líquidos y los niveles séricos de sodio.

El tratamiento agudo de la hipocalcemia sintomática implica el uso de gluconato de calcio al 10% intravenoso en una dosis de 100 mg/kg (1 ml/kg) infundido lentamente, durante 10 a 20 minutos, bajo estrecha monitorización del ECG para evitar arritmias. Como alternativa, se puede administrar cloruro de calcio intravenoso 20 mg/kg o 0,2 ml/kg. En caso de que los síntomas persistan después de la dosis inicial, se puede repetir después de 10 minutos. El mantenimiento con gluconato de calcio se puede administrar en una dosis intravenosa de 100 mg/kg (1 ml/kg) de calcio elemental al día. Si se tolera la alimentación enteral, se puede administrar gluconato de Ca^{2+} por vía oral en dosis de 30 a 50 mg/kg/día en cuatro dosis divididas, aunque su alta osmolalidad y contenido de azúcar pueden causar irritabilidad gastrointestinal o diarrea.

Las concentraciones séricas de calcio generalmente mejoran entre 1 y 3 días después del tratamiento. Para mejorar la absorción, se debe agregar vitamina D3 a razón de 400 a 800 UI/día, dependiendo de la edad gestacional y el estado vitamínico del recién nacido y de la madre. El calcitriol en dosis de 0,08 a 0,1 mcg/kg/día puede representar una terapia alternativa si cursa con insuficiencia hepática o renal. En caso de hipomagnesemia concomitante debe tratarse antes de corregir la hipocalcemia, con sulfato de magnesio al 50% a dosis de 50-100 mg/kg (0,4-0,8 mEq/kg/día) dividido en 2 dosis intravenoso durante al menos 2 horas o por vía intramuscular, hasta que la concentración de magnesio sea >1,5 mg/dL. En neonatos con hiperfosfatemia asociada es preferible la leche materna por su correcta relación calcio/fósforo.

En caso de hipercalcemia leve y asintomática es necesario suspender la vitamina D, administrar una fórmula baja en calcio y si es persistente considerar glucocorticoides. Si se trata de hipercalcemia grave >12 mg/dl o síntomas evidentes se debe hidratar con

solución salina e infusión de furosemida ya que es un diurético perdedor de calcio. Recientemente se plantea a los bifosfonatos como tratamiento de primera línea en recién nacidos sintomáticos, especialmente pamidronato intravenoso en una o más dosis de 0,25-0,5 mg/Kg. ⁵²

7.6.3. Hipotermia Terapéutica

El tratamiento con hipotermia (HT) representa el tratamiento estándar para los recién nacidos a término con EHI de moderada a grave. A pesar de conducir a una reducción clínicamente relevante de la discapacidad importante del desarrollo neurológico y la parálisis cerebral, la hipotermia es sólo parcialmente efectiva y, a su vez, puede causar daño orgánico. El intervalo entre las dos fases fisiopatológicas representa la ventana terapéutica para la HT en lactantes con EHI de moderada a grave.

Se considera que reduce la mortalidad o el riesgo de discapacidad del desarrollo neurológico a largo plazo al reducir el metabolismo cerebral y atenuar las vías proinflamatorias que conducen a la necrosis y la apoptosis neuronal, incluida la liberación de aminoácidos excitadores y la producción de radicales libres y óxido nítrico. Sin embargo, en los casos graves, a pesar de la máxima atención, se observa poca mejoría, con importantes repercusiones en la familia, el sistema de atención de salud y la sociedad.

Existen criterios de inclusión para el inicio de la terapia con hipotermia terapéutica y se clasifican en criterios del paciente, clínicos y paraclínicos. Son candidatos los recién nacidos a término o mayores a 36 semanas de edad gestacional y cuya edad postnatal sea igual o menor a 6 horas. Dentro de los criterios clínicos se menciona un pH del cordón igual o menor a 7 o un déficit de base mayor o igual a 16mmol/L. Además de evidencia de encefalopatía moderada a severa que muestra por lo menos 1 signo en 3 o más de las categorías definidas por Sarnat.

Dentro de los criterios paraclínicos, en la medida de la disponibilidad se debe realizar un electroencefalograma que determinará una actividad eléctrica anormal y con ello determinar la elegibilidad. El episodio de convulsión puede determinarse clínicamente al notar al neonato con desviación ocular, succión o movimientos con los labios, movimientos sincronizados tipo pedal o de nadador. La actividad convulsiva podría ser tónica, clónica, localizada y focal, multifocal o generalizada.

El tratamiento con hipotermia se lleva a cabo en tres fases: Enfriamiento, mantenimiento y recalentamiento. El objetivo de la primera fase es reducir la temperatura central a 33 grados Celsius en 30 a 40 minutos y debe ser iniciada en las primeras seis horas de vida del neonato. La fase de mantenimiento consiste en sostener durante 72hrs

la temperatura de 33.5 más/menos 0.5 grados Celsius; con ello se logra una disminución en el consumo miocárdico de oxígeno, el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca llegando a valores entre 90-120.

Al principio hubo controversia sobre la hipotermia porque parecía tener una influencia negativa sobre el sistema cardiovascular. Estos efectos adversos fueron bradicardia sinusal, disminución de la presión arterial y mayores necesidades de oxígeno. En el lado positivo, estos efectos fueron transitorios y disminuyeron con el procedimiento de recalentamiento. En estudios recientes después del recalentamiento, la función miocárdica parece recuperarse más rápidamente en comparación a los asfixiados no sometidos a la hipotermia. ⁴³

La última fase consiste en incrementar paulatinamente la temperatura del recién nacido hasta alcanzar por lo menos 36.5 grados Celsius a una velocidad de 0.5 C por hora. Es la fase más complicada porque puede producirse un desequilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno a nivel del cerebro neonatal lo que puede resultar en convulsiones, aunado al incremento del metabolismo energético cerebral. El monitoreo cerebral debería mantenerse ya que estas convulsiones podrían ser subclínicas. ¹⁹

7.7. Capítulo VII Prevención de la Disfunción Multiorgánica

En Guatemala, en un estudio publicado en el año 2022 que se enfocó en el estudio de los partos atendidos en la comunidad y trasladados a los centros asistenciales se encontró que más del 60% de los casos de recién nacidos muertos en la comunidad correspondían a asfixia perinatal. Lo que deja en evidencia la inexperiencia en atención domiciliar y su repercusión en la salud neonatal. Si se mejoran las prácticas y habilidades obstétricas y del cuidado del recién nacido tanto en las comunidades como en el primer nivel de referencia, algunas de estas muertes podrían evitarse. ¹

La prevención de la disfunción multiorgánica principia con la prevención de su desencadenante. Con el pasar de los años se ha notado una reducción de la incidencia de asfixia perinatal en países de ingresos bajos y medios mediante un aumento de los partos institucionales, lo que significa una reducción en las tasas de complicaciones perinatales asociadas. La atención intrahospitalaria permite la evaluación, control y manejo de trastornos en la gestante o durante el trabajo de parto que de haber sido atendidos en el domicilio se habrían complicado.

El apoyo a la gestante mediante la terapia emocional (halagos y empatía), física (masajes, duchas de agua caliente y danza) y al proporcionar una charla informativa sobre toda la información respecto al parto, actualizarle sobre su progreso y explicarle lo que se realiza y acontece ya sea por los acompañantes o el personal reduce las tasas de

asfixia al nacer. Esta es una práctica común en países de ingresos altos, pero en los de ingresos medios y bajos aún no se ha estandarizado posiblemente por barreras culturales.

La valoración del bienestar fetal entendida como aquella situación en la que existe normalidad fetal en datos bioquímicos, biofísicos y biológicos del feto, es un pilar fundamental en la atención durante el embarazo, el trabajo de parto y el parto para poder obtener resultados fetales favorables, por lo que se ha priorizado el estudio de múltiples métodos para la detección oportuna de la pérdida del bienestar fetal. El conocimiento del estado de viabilidad del feto ante parto, es decir la posibilidad de adaptación y supervivencia a la vida extrauterina, es una prioridad para la obstetricia moderna.

La auscultación intermitente con el estetoscopio fetal ha sido en gran medida el principal método de monitorización fetal disponible en muchos entornos de bajos recursos. El reciente desarrollo de un novedoso monitor continuo de FCF con correa, llamado Moyo, ha facilitado una identificación más rápida de una FCF anormal, mientras se corrobora los movimientos fetales y la velocidad de recuperación de la frecuencia después de cada contracción, utilizando un Doppler de pantalla gráfica. Representa un gran avance en la identificación de fetos con alto riesgo de hipoxia isquemia intraparto. La identificación de un feto en estado gravemente acidótico ayuda a diferenciar los casos verdaderamente asfixiados durante el parto que resultan en mortalidad, de aquellos casos en los que la mortalidad está relacionada con una reanimación vital básica tardía o ineficaz.

La percepción materna de los movimientos fetales es el método más antiguo y más utilizado para evaluar el bienestar fetal. La disminución de los movimientos fetales se ha asociado con un mayor riesgo de muerte y se estima que la tasa de muerte fetal después de una disminución de los movimientos es de 13 por 1000 episodios. Se considera que la disminución de los movimientos puede ser una respuesta adaptativa a la insuficiencia uteroplacentaria que produce hipoxemia fetal aguda o crónica.

La documentación del trabajo de parto y su progresión especialmente la dilatación cervical, la actividad uterina y el descenso de la presentación es importante no solamente para el registro médico sino también para la toma de decisiones en caso de que ese progreso no esté aconteciendo con normalidad, lo que permite la identificación temprana de las gestantes cuyos fetos están en riesgo de asfixiarse. Sin embargo, en entornos de bajos recursos el partograma se completa retrospectivamente o se ignora debido a la intensa carga de trabajo y el poco personal. Es por ello que la OMS lo limitó a servir como “guía de atención del parto” y no como una señal de alerta y acción, de tal manera que se individualice el progreso del parto en cada gestante y sus condiciones particulares.

Apoyar al recién nacido durante el nacimiento y la transición a la vida extrauterina es un desafío, pero un punto clave en la prevención de complicaciones como el trastorno en

estudio. El personal encargado de la recepción del neonato debe conocer los procesos fisiológicos subyacentes para saber identificar a los neonatos que necesitarán una mayor atención o cuidado especial. Los miembros del equipo encargados de la reanimación médico obstetra, neonatólogo y enfermeras deben mantener una comunicación efectiva para identificar los signos de sufrimiento fetal y garantizar que cada paso de la reanimación se anticipe y se lleve a cabo eficazmente.

Para ello, en años recientes se ha sistematizado las directrices para el abordaje de la reanimación básica y avanzada que sirven o deberían usarse como guías de abordaje en sala de partos. Mencionando como objetivos de la reanimación: mantener la normotermia en todo momento, evitar la hiperoxia, la hipocapnia, la hipoglicemia y un adecuado soporte ventilatorio y cardiovascular para mejorar los resultados y evitar el progreso de un evento hipóxico isquémico agudo a una asfixia perinatal establecida cuya complicación sea una disfunción multiorgánica.⁶⁷

7.8 Capítulo VIII Discusión y resultados

La disfunción multiorgánica es el sello distintivo de las enfermedades críticas. Es un trastorno patológico potencialmente reversible que involucra dos o más sistemas orgánicos que inicialmente no están afectados, pero si relacionados con el trastorno responsable del ingreso a la unidad de cuidado intensivo neonatal. La redistribución del flujo sanguíneo lleva a la pobre perfusión de los órganos que altera el metabolismo oxidativo por una excesiva descarga catecolaminérgica e hipoxia lo cual compromete la adecuada adaptación a la vida extrauterina.

En la segunda edición del resumen ejecutivo denominado “Encefalopatía neonatal y evolución neurológica” publicado por el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras dentro de los signos neonatales para definir el evento hipóxico isquémico neonatal se incluye la presencia de insuficiencia orgánica múltiple y menciona la disfunción cardíaca, renal, hepática, metabólica, hematológica y gastrointestinal.² Mientras que en la revisión sistemática publicada por la Academia Americana de Pediatría denominada “Insuficiencia Orgánica Múltiple tras asfixia perinatal” se menciona la disfunción: renal, hepática, cardíaca, digestiva, trastornos en la coagulación y desequilibrio electrolítico.³ Observando con estos resultados que la falla orgánica múltiple es una complicación en el neonato encefalopático que está siendo estudiada por las repercusiones a corto, mediano y largo plazo.

En el consenso de expertos denominado “Diagnóstico, manejo, monitoreo y seguimiento del recién nacido con asfixia perinatal, Encefalopatía Hipóxico Isquémica (EHI) e Hipotermia Terapéutica (HT) publicado por la Asociación Colombiana de Neonatología se pone énfasis en el abordaje de la disfunción cardiovascular, respiratoria,

renal, trastornos en el metabolismo de la glucosa y electrolitos en el recién nacido a término pero como motivo de vigilancia únicamente en aquellos sometidos a hipotermia terapéutica por cumplir criterios de encefalopatía hipóxico isquémica, la complicación más temida de la asfixia perinatal.¹⁹

La disfunción neurológica es la afectación más estudiada por las repercusiones en el desarrollo a largo plazo del recién nacido. La manifestación más frecuente de la encefalopatía hipóxico-isquémica es la convulsión, los neonatos pueden presentar mioclonías o adoptar una postura tónica. Generalmente, se acompañan de cambios en la frecuencia cardíaca, presión arterial, apnea y desaturación.

La encefalopatía hipóxico isquémica describe los cambios a nivel celular, molecular y en la fisiología que ocurren tras la exposición del del recién nacido a lesión cerebral anóxica. No es una lesión única, sino un proceso dinámico que lleva a la muerte de células neuronales horas o días después de la lesión inicial. En el cerebro inmaduro del recién nacido, tras minutos de la hipoxia se activa una respuesta inmune innata con la posterior liberación de mediadores inflamatorios. Este y otros 4 mecanismos restantes: estrés oxidativo, acumulación de calcio intracelular, disfunción mitocondrial y excitotoxicidad son los responsables de la progresión en las fases crítica, latente y secundaria.

La escala de Sarnat ha sufrido algunas modificaciones con el tiempo, pero su utilidad en la estadificación de la EHI está evidenciada. Categoriza la severidad de la encefalopatía en tres estadios: leve, moderado y grave; basada en las características clínicas del recién nacido: nivel de conciencia, función neuromuscular, y función autónoma. Los neonatos encefalopáticos además tienen mayor riesgo de lesión en otros órganos por la incapacidad de respuesta neuronal y la disfunción inmunitaria.¹⁹ Hasta el día de hoy, tras la oxigenación paulatina, la hipotermia terapéutica continúa siendo el estándar de oro en el tratamiento por su papel comprobado en la reducción de la tasa metabólica, reversión del proceso inflamatorio y del estrés oxidativo.

Los recién nacidos encefalopáticos con asfixia perinatal son el grupo más estudiado por las secuelas neurológicas a largo plazo es por ello que se han elaborado múltiples estudios con hallazgos secundarios que han sido de importancia para esta revisión. El estudio retrospectivo realizado por miembros del departamento de Neonatología de la Universidad de Ciencias Médicas de Poznan en Polonia reportó la presencia de falla orgánica múltiple en 57 recién nacidos encefalopáticos que serían sometidos a hipotermia terapéutica, se dividió a los pacientes en dos grupos, el primero grupo A: neonatos con EHI II (moderada) y segundo, grupo B: neonatos con EHI III (severa) encontrando que el trastorno en la coagulación fue la complicación más frecuente en ambos. Además, las disfunciones: renal, hepática y de la médula ósea fueron más frecuentes en neonatos del grupo B. Sin embargo, la gravedad de afectación cardíaca no se correlacionó con el estadio de la EHI en este estudio.

La principal disfunción respiratoria fue la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), el estudio también permitió informar que la hipotermia no tuvo efectos positivos en esta complicación. También se obtuvo como resultado que la incidencia de la disfunción multiorgánica es directamente proporcional al grado de encefalopatía. Además la ocurrencia de la disfunción y la gravedad de la encefalopatía se relacionaron de forma directa con la mortalidad ya que los 8 pacientes fallecidos pertenecían al grupo B.³⁵

En comparación con los datos anteriores, el riesgo de padecer falla orgánica según el estadio de la encefalopatía hipóxico isquémica se evaluó en el estudio retrospectivo denominado “El efecto de la encefalopatía isquémica hipóxica, complicaciones multiorgánicas y su resultado a corto plazo en un Hospital de distrito de Malasia”. Este estudio incluyó a 98 neonatos encefalopáticos distribuidos en tres grupos según el estadio de la EHI. Se determinó la ocurrencia de disfunción multiorgánica en el 45% de los pacientes con diferencias significativas entre los tres grupos, siendo más frecuente la afectación de dos o más órganos en el grupo III. Se obtuvo como resultado además que los trastornos en la coagulación fueron la causa más frecuente de disfunción, seguida de disfunción respiratoria y cardíaca en los tres grupos.

La afectación cardíaca incluyó disfunción ventricular derecha, lesión miocárdica y alteraciones de la circulación lo que comprometió aún más la lesión neurológica. El órgano menos afectado fue el hígado, pero los estudios existentes previo a este sobre la afectación hepática se llevaron a cabo antes de la hipotermia terapéutica por lo que no son útiles para comparación. La disfunción renal solo ocurrió en el 16.1% de los pacientes, debido a que la medición de la creatinina no es confiable en las primeras 24 horas de vida y la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) el mejor predictor de lesión renal aguda, no está disponible en el país de estudio.³⁶ Este resultado no correlaciona con estudios anteriores y no mostró diferencias entre la gravedad de la encefalopatía.

En la revisión sistemática publicada por la revista Anales de Pediatría denominada “Falla Orgánica Múltiple después de la asfixia perinatal” se revisaron 42 artículos los cuales coinciden en que el corazón es el órgano más afectado y así mismo la principal causa de muerte en el neonato encefalopático con asfixia severa en la primera semana de vida.³ El estudio observacional prospectivo que se llevó a cabo en el Departamento de Neonatología del Hospital Infantil y el Instituto de Salud Infantil de Multan desde agosto de 2020 hasta marzo de 2021 con total de 171 neonatos asfixiados encontró una asociación directa entre gravedad de la afectación cardíaca con la de la asfixia, documentada por la necesidad de utilizar medicamentos inotrópicos, hallazgos patológicos en el electrocardiograma y ecocardiograma, así como elevación en las enzimas cardíacas. Así mismo dentro de las manifestaciones cardiovasculares, se

evidenció hipotensión arterial, insuficiencia ventricular izquierda e hipertensión pulmonar.⁴⁴

El papel cardiovascular ante la asfixia es clave para el sostén de la vida del neonato por su respuesta en la redistribución del flujo sanguíneo. Mientras se preserva la funcionalidad de los tres órganos prioritarios, en el resto del organismo acontece una vasoconstricción generalizada que incrementa la resistencia vascular periférica. Además, al cortar el cordón, el feto queda con una pequeña cantidad de volumen sanguíneo circulante. Las condiciones hipóxicas fisiológicas capacitan al miocito cardíaco para sobrevivir y mantener el metabolismo glucolítico antenatal después del parto. Sin embargo, si se sostiene el metabolismo oxidativo más allá de lo esperado, se traduce en una menor producción de energía en forma de ATP, aunado a una descoordinación del sincitio por la inmadurez miocárdica obteniendo como resultado una célula menos funcional, poco contráctil y que apenas sobrevive.

El riñón del recién nacido es el más susceptible ante la hipoperfusión porque tiene una menor tasa de filtrado glomerular, una alta resistencia vascular, mayor actividad de la renina, menor perfusión de la corteza y menor reabsorción de sodio a nivel tubular. No existen criterios fijos para determinar su presencia porque no se cuenta con niveles basales de marcadores de lesión hasta los primeros días de vida y tras la pérdida del 25-50% de la función renal³⁹, pero la elevación de la creatinina asociada a la disminución de la diuresis es el criterio que se sigue utilizando.

El riñón es el primer órgano afectado en el recién nacido a término con encefalopatía hipóxico isquémica en las primeras 24 horas de vida y si la hipoxia no se corrige puede complicarse con una necrosis cortical irreversible. La primera manifestación es una lesión renal aguda la cuál es clasificada por KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) en función de un aumento absoluto de la creatinina sérica desde el valor más bajo o de referencia. La baja producción de orina también se usa como criterio, pero debido a una estructura tubular inmadura la oliguria <0.5ml/kg/h se vuelve un marcador insensible por lo que se trata de una de tipo no oligúrica.³⁹

La sobrecarga de fluidos es común en el recién nacido crítico y es a menudo generada por la lesión renal aguda, la administración desmesurada de líquidos, la fuga capilar por inflamación sistémica y mecanismos homeostáticos aberrantes y puede hacer que el diagnóstico de la lesión renal sea desafiante porque la creatinina sérica se diluye en un contexto de balance de líquidos positivo lo que conlleva un subdiagnóstico de lesión renal aguda.

La escala de pronóstico y diagnóstico modificada para falla orgánica múltiple en el recién nacido o NEOMOD, por sus siglas en inglés, incluye 8 sistemas afectados: nervioso central, cardiovascular, renal, respiratorio, gastrointestinal, microvascular y trastornos en la hemo coagulación y desequilibrio ácido-base.³² Esta es una herramienta

útil porque permite tomar decisiones clínicas en tiempo real al evaluar diariamente al recién nacido enfermo evidenciada por sus buenos resultados en algunos estudios el más reciente se llevó a cabo en Cali, Colombia en el año 2022. Se trata de un estudio de validación de pruebas diagnósticas realizado en el Hospital Fundación Valle de Lili con 273 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con el objetivo de determinar la utilidad de la escala NEOMOD modificada para el diagnóstico de la disfunción multiorgánica y predecir la mortalidad neonatal mediante la evaluación diaria durante los días de ingreso encontrando que la sensibilidad para el diagnóstico de la falla multiorgánica es del 84,1% y la especificidad del 78%.³⁹

El estudio de cohorte retrospectivo denominado “Rendimiento comparativo de cuatro sistemas establecidos de puntuación de enfermedades neonatales en la predicción de la mortalidad hospitalaria y el papel potencial de la tromboelastometría” llevado a cabo en el Hospital General de Nikai, Pireo en Grecia, incluyó a 473 neonatos críticos durante un período de 6 años en los que se comparó la utilidad de varias escalas pronósticas de mortalidad neonatal (SNAP II, SNAPPE II y NEOMOD modificada) obteniendo como resultado que en el neonato a término la escala NEOMOD modificada fue significativamente mejor para predecir mortalidad temprana en comparación con las otras escalas debido al hecho de que incorpora más parámetros clínicos y de laboratorio que las otras dos escalas.

Así mismo, se resaltó el papel de los trastornos en la coagulación que complican al neonato crítico y que en las escalas existentes solo se toma en consideración el recuento plaquetario y las pruebas utilizadas para diagnosticar los trastornos de la coagulación (TP y PTT) por lo que no proporcionan una visión completa del estado hemostático del neonato. Por el contrario, la tromboelastografía rotacional (TEG) y la tromboelastometría (ROTEM) son pruebas que si estiman la dinámica o estado cambiante de la coagulación sanguínea.³⁷

En la asfixia perinatal, las lesiones de isquemia reperfusión provocan estrés oxidativo y una respuesta inflamatoria sistémica. Además, la hipoxia es la principal causa de inflamación. El papel principal de la inflamación es proteger a los tejidos y órganos de lesiones y evitar que factores no deseados fluyan hacia el tejido como, por ejemplo, tromboembolismos causados por hipercoagulación, pero la inflamación excesiva empeora la lesión multiorgánica al promover la liberación de citocinas que cambiar la permeabilidad endotelial lo que exacerba el edema y la extravasación de células inmunes circulantes. Este es el mecanismo compartido por todos los órganos porque es una respuesta inflamatoria generalizada.

El tracto gastrointestinal es uno de los órganos más sensibles ante la isquemia porque se ubica entre las dos arterias mesentéricas. Durante la asfixia, la redistribución del flujo sanguíneo disminuye la perfusión a estas arterias principales dando como resultado lesiones por isquemia. Se manifiesta por vómitos, diarrea, hemorragia gastrointestinal y

enterocolitis necrotizante. La enterocolitis necrotizante en el recién nacido a término ocurre en la primera semana de vida y se ubica en el colon proximal. Se caracteriza por inflamación e isquemia intestinal asociado a cambios en la microcirculación.

La falla del sistema endocrino ha sido estudiada en especial en lo que respecta a los trastornos en la homeostasis de la glucosa, el metabolismo del calcio y de la tiroides. Al ser la glucosa la principal fuente de energía de las células cerebrales es absorbida casi en totalidad por el metabolismo oxidativo. Sin embargo, la hipoglicemia como la hiperglicemia ocurren en los recién nacidos asfícticos.

Dentro de la afectación al sistema endocrino también cabe mencionar el riesgo de complicarse con un síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, diabetes insípida, discalcemia neonatal, hemorragia adrenal, insuficiencia suprarrenal y disfunción pineal. Según hallazgos, los neonatos que aspiran meconio en un mecanismo desencadenado por la hipoxia, tienen 100 veces más probabilidades de cursar con dificultad respiratoria y el desarrollo de una hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido.⁵⁵

En la asfixia neonatal la hipoxia y la isquemia se resuelven con oxigenoterapia, ventilación positiva, compresión torácica y fármacos. Sin embargo, al aumento repentino en el suministro de oxígeno exagera el estrés oxidativo. La falta de oxígeno también afecta a la médula ósea y el hígado provocando un deterioro de las plaquetas y de los factores de coagulación, además de impedir su síntesis. La disfunción hepática se debe a la hipoperfusión que afecta sobre todo al lóbulo derecho, esto se conoce como hepatitis hipóxica y se caracteriza por la elevación de las transaminasas y lactato deshidrogenasa todo ello según hallazgos de la revisión sistemática publicada por la Revista Anales de Pediatría en el año 2022.³

Los neonatos asfícticos con disfunción multiorgánica tienen un riesgo muy alto de desarrollar complicaciones en la unidad de cuidado intensivo. La estancia prolongada expone a los recién nacidos a ambientes desfavorables, aumenta costos de hospitalización y dificulta la interacción con sus padres. Además, el riesgo de adquirir microorganismos en el nosocomio es alto. Las principales infecciones incluyen las del tracto urinario, neumonía asociada al ventilador, sepsis de aparición tardía y las infecciones del torrente sanguíneo asociadas al catéter central o CLABSI, por sus siglas en inglés. La posibilidad de neumotórax se incrementa, si no se maneja la ventilación mecánica adecuadamente.

Las secuelas orgánicas van desde la afectación neurológica que complica con déficit cognitivo, motor, del habla y lenguaje hasta la insuficiencia corticoesteroide inducida por la enfermedad crítica o CIRCI. La principal secuela pulmonar post asfixia es la displasia broncopulmonar, aunque es poco frecuente en neonatos a término. Las secuelas se

definen con el paso del tiempo, pero hay pocos estudios de seguimiento a los pacientes recuperados por lo que la literatura existente al respecto es escasa.

Si tras la evaluación inicial al momento de nacer y determinación de que se trata de un recién nacido a término que no llora, flácido, no vigoroso y que jadea o boquea se prevé la necesidad de un equipo más grande y con la presencia de al menos un reanimador calificado. Se traslada al neonato a una incubadora de calor radiante, se seca y frota la espalda a modo de proporcionar una estimulación táctil, gentil, para ayudar con el inicio de la respiración. Si se observa secreciones en la vía aérea o se considera necesaria la ventilación con bolsa mascarilla, se indica aspiración con perilla de succión. Si el neonato a pesar de las intervenciones iniciales continua en apnea, jadeos o boqueo se debe iniciar ventilación con presión positiva (VPP) sin demora porque la ventilación pulmonar es el punto más importante y efectivo de la reanimación. El incremento de la frecuencia cardíaca es el mejor indicador de una adecuada respuesta.

Si no se lleva a cabo una adecuada reanimación neonatal y el cuadro progresa a la disfunción multiorgánica el tratamiento se centra en acelerar la recuperación, la prevención y control de la infección, el manejo de ventiladores con protección pulmonar, manejo en el equilibrio ácido-base y en los trastornos hidroelectrolíticos y glucémicos. El papel de la encefalopatía y su repercusión en el resto de sistemas es clave por lo que es la lesión más importante a tratar. La hipotermia terapéutica es el tratamiento indicado si se trata de asfixia moderada a grave.

8. CONCLUSIONES

1. El primer órgano afectado tras la asfixia perinatal es el riñón. La disfunción cardíaca es la más severa independientemente del grado de EHI. La disfunción menos estudiada es la hepática. Sin embargo, cada órgano según estructura y función presenta características y niveles de gravedad particulares como respuesta a la hipoxia.
2. El mecanismo fisiopatológico compartido por todos los órganos es la inflamación excesiva desencadenada por la expresión genética de proteínas proinflamatorias que son el resultado de una reacción defensiva exagerada ante la hipoxia. Sin embargo, cada órgano manifiesta cambios específicos según el grado de afectación.
3. En varios estudios retrospectivos la gravedad de la disfunción multiorgánica se correlacionó directamente con el estadio de la encefalopatía hipóxico isquémica. Los recién nacidos asfícticos moderados o severamente encefalopáticos manifiestan disfunción mayor a dos órganos, principalmente riñón y trastornos en la coagulación a nivel hepático.
4. La utilidad de la escala NEOMOD modificada para medir la disfunción multiorgánica y predecir la mortalidad neonatal se demostró en un estudio de validación de pruebas diagnósticas, encontrando que la sensibilidad para el diagnóstico de disfunción multiorgánica es de 84.1% y la especificidad del 78%.
5. El tratamiento se basa en terapia de soporte y terapias específicas de órgano si se ha establecido el diagnóstico de la disfunción. Sin embargo, la prevención sigue siendo más importante que el tratamiento de la disfunción multiorgánica en el recién nacido asfíctico.

9. RECOMENDACIONES

1. Desarrollar protocolos estandarizados para evaluar de manera sistemática la función de cada uno de estos órganos desde el momento del diagnóstico de asfixia perinatal. Esto incluye la monitorización continua de la función renal y cardíaca, dado que son los primeros y más gravemente afectados.
2. Restaurar la perfusión global de los órganos, en lugar de atacar individualmente las disfunciones renales, hepáticas, respiratorias o de otros órganos, ya que mejora considerablemente los resultados neonatales tras el evento hipóxico isquémico inicial.
3. Dado que la disfunción hepática es menos estudiada, fomentar investigaciones adicionales para entender mejor cómo la asfixia perinatal afecta al hígado y cómo se pueden mejorar los tratamientos y la monitorización para esta disfunción específica.
4. La aplicación de la escala de pronóstico y diagnóstico NEOMOD modificada en la unidad de cuidados intensivos neonatales con la finalidad de establecer el daño multiorgánico diferente a la encefalopatía hipóxico-isquémica, que hasta ahora se clasifica usando la escala de Sarnat para posibilitar el inicio de un tratamiento temprano y orientar el manejo holístico del paciente asfíctico.
5. Promover la implementación de medidas preventivas que minimicen el riesgo de asfixia perinatal y por ende, de disfunción multiorgánica a través de estrategias como la capacitación del personal de salud a cargo de la recepción del neonato, creación de protocolos de emergencia estandarizados, mejora en el monitoreo prenatal y educación para futuros padres.

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 6 Cronograma de actividades de la monografía médica.

ACTIVIDAD	2023		2024								
	Octubre	Nov-Dic	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Selección del tema a investigar											
Elaboración de punto de tesis de monografía											
Aprobación de punto de tesis de monografía											
Asignación de revisor.											
Elaboración plan de monografía de investigación											
Presentación plan de monografía a asesor y revisor											
Presentación plan de monografía a COTRAG											
Solicitud Seminario I											
Entrega plan de monografía											
Seminario I											
Revisión de correcciones del plan de monografía											
Elaboración de cuerpo de monografía											
Revisión informe final de monografía											
Solicitud seminario II											
Seminario II											
Entrega informe final corregido.											

Fuente: Elaboración propia, 2023

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kestler E, Ambrosio G. Nacido muerto en la comunidad y su relación con la morbilidad materna aguda y grave. *Revista médica (Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala)* [Internet]. 2022 Jun 9;161(2):105–12. Available from: <https://www.revistamedicagt.org/index.php/RevMedGuatemala/article/view/484>
2. Groenendaal F, van Bel F. Perinatal asphyxia in term and late preterm infants - UpToDate. UpToDate. 2021; 2. Available from: https://www.uptodate.com/contents/perinatal-asphyxia-in-term-and-late-preterm-infants?search=clinical-practice-&topicRef=97752&source=related_link
3. Iribarren I, Hilario E, Álvarez A, Alonso-Alconada D. Neonatal multiple organ failure after perinatal asphyxia. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022 Oct 1;97(4): 280.e1-280.e8. DOI <https://www.analesdepediatria.org/en-neonatal-multipleorgan-failure-after-articulo-S2341287922001910>
4. Gleason CST. *Avery's Disease of The Newborn*. 11th ed. Vol. 1. Philadelphia: ELSEVIER; 2024.
5. Ford B, Lara S, Park J. Heart Murmurs in Children: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2022 Mar 1;105(3):250-261. PMID: 35289571. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35289571/>
6. Boulton J, coughlin K, O Flaherty, D, et al. *AcoRN: Cuidados Iniciales de Recién Nacidos en Riesgo*. 2a Ed. Argentina; 2021. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-09/cuidados-iniciales-reciennacidos-riesgo_acorn.pdf
7. Doherty TM, Hu A, Salik I. *StatPearls*. 2023 [cited 2024 Mar 29]. Neonatal Physiology. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539840/>
8. Hall & Guyton. *Fisiología fetal y neonatal*. In: *Tratado de Fisiología Médica*. 14th ed. Filadelfia, USA; 2021. p. 1063–9.
9. Weiner GM, Zaichkin J, American Heart Association, American Academy of Pediatrics. *Libro de texto para la Reanimación Neonatal*. 8a ed. USA; 2022.
10. Montesinos C, Pinacho JL, Torres SF, Robledo AE, Barrera PI, Quiroz EK, et al. Neonatal resuscitation program: current recommendations. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2021 Sep 1;88(5):209–13. 3. <https://dx.doi.org/10.35366/103903>
11. McKee-Garrett T, Richard M, Niloufar T. *Assesment of the newborn infant*UpToDate.UpToDate. 2023; 12. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-the-newborn-infant?>
12. Patterson J, North K, Dempsey E, Ishoso D, Trevisanuto D, Lee AC, et al. Optimizing initial neonatal resuscitation to reduce neonatal encephalopathy around

- the world. Vol. 26, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. W.B. Saunders Ltd; 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.siny.2021.101262>
13. Mu Y, Li M, Zhu J, Wang Y, Xing A, Liu Z, et al. Apgar score and neonatal mortality in China: an observational study from a national surveillance system. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Dec 1;21(1). DOI <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03533-3>
 14. Godoy Villamil PC, Acuña Pradilla C, Patricia A, Goyeneche C, Rosas Pabón D, Patricia S, et al. Monitoreo fetal: principios fisiopatológicos y actualizaciones. Vol. 60. 2022. Disponible en: <https://ago.uv>
 15. McKee-Garret T. Overview of the routine management of the healthy newborn infant. 2023. Uptodate; 2022. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-routine-management-of-the-healthy-newborn-infant>
 16. Mayol M, Hernández J, Pérez P. Valoración del recién nacido. Correlación del test de Apgar con la gasometría arterial al nacimiento. Murcia; 2021. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-216866>
 17. Merkeb Y, Negesse A, Asmare Aynalem Y, Shibabaw Shiferaw W, Gedefew M, Tilahun M, et al. Risk Factors of Birth Asphyxia. Risk Factors of Birth Asphyxia among Newborns at Debre Markos Comprehensive Specialized Referral Hospital, Northwest Ethiopia: Unmatched Case-Control Study. *J Health Sci [Internet]*. 2022;32(3):513. Available from: <http://dx.doi.org/10.4314/ejhs.v32i3>.
 18. Hill MG, Reed KL, Brown RN. Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Perinatal asphyxia from the obstetric standpoint. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2021 Aug 26;26(4):101259. DOI <https://doi.org/10.1016/j.siny.2021.101259>
 19. Piñeros JG, Troncoso G, Serrano C, Espinosa E. Diagnóstico, manejo, monitoreo y seguimiento del recién nacido con asfixia perinatal, encefalopatía hipóxico isquémica e hipotermia terapéutica. *Asociación colombiana de neonatología*. 2021;1. Disponible en: <https://ascon.org.co/wpcontent/uploads/2021/02/CONSENSO-NEUROLOGIA-Y-NEONATOLOGIA1.pdf>
 20. Indications for Outpatient Antenatal Fetal Surveillance: ACOG Committee Opinion, Number 828. *Obstet Gynecol*. 2021 Jun 1;137(6): e177-e197. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004407. PMID: 34011892.
 21. Darsareh F, Ranjbar A, Farashah MV, Mehrnoush V, Shekari M, Jahromi MS. Application of machine learning to identify risk factors of birth asphyxia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 Dec 1;23(1) DOI <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05486-9>.

22. Igboanugo S, Chen A, Mielke JG. Maternal risk factors for birth asphyxia in lowresource communities. A systematic review of the literature. Vol. 40, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. P. 1039–55. DOI <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1679737>
23. Esercan A, Demir İ. Predicting asphyxia in term fetus. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2023;43(1). DOI <https://doi.org/10.1080/01443615.2023.2199064>
24. Ndjapa C, Govender L, Bhoora S, Chauke L. The role of the placenta in perinatal asphyxia, neonatal encephalopathy, and neurodevelopmental outcome: A review. Vol. 27, *African Journal of Reproductive Health. Women’s Health and Action Research Centre*; 2023. P. 107–18. DOI <https://doi.org/10.29063/ajrh2023/v27i1.10>
25. Impellizzeri P, Nascimben F, Di Fabrizio D, Antonuccio P, Antonelli E, Peri FM, et al. Pathogenesis of Congenital Malformations: Possible Role of Oxidative Stress. Vol. 39, *American Journal of Perinatology*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2022. P. 816–23. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721081>
26. Sankaran D, Lane ECA, Valdez R, Lesneski AL, Lakshminrusimha S. Role of Volume Replacement during Neonatal Resuscitation in the Delivery Room. *Children (Basel)*. 2022 Sep 28;9(10):1484. DOI <https://doi.org/10.3390/children9101484>
27. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. Vol. 226, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc.; 2022. P. S844–66. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.1356>
28. Ristovska S, Stomnaroska O, Danilovski D. Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) in Term and Preterm Infants. *Prilozi*. 2022 Mar 1;43(1):77–84. Ristovska S, Stomnaroska O, Danilovski D. Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) in Term and Preterm Infants. *Prilozi*. 2022 Mar 1;43(1):77–84. <https://doi.org/10.2478/prilozi-2022-0013>
29. Olofsson P. Umbilical cord pH, blood gases, and lactate at birth: normal values, interpretation, and clinical utility. Vol. 228, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc.; 2023. p. S1222–40. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.001>
30. Boskabadi H, Zakerihamidi M, Ghayour Mobarhan M, Bagheri F, Moradi A, Beiraghi Toosi M. Comparison of new Biomarkers in the Diagnosis of Perinatal Asphyxia. *Iran J Child Neurol*. 2023 Dec 1;17(1):99–110. DOI <https://doi.org/10.22037/ijcn.v17i2.38561>
31. Caramelo I, Coelho M, Rosado M, Cardoso CMP, Dinis A, Duarte CB, et al. Biomarkers of hypoxic–ischemic encephalopathy: a systematic review. Vol. 19, *World Journal of Pediatrics*. Zhejiang University School of Medicine Children’s Hospital; 2023. p. 505–48. DOI <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00698-7>

32. Torres L, Molina K, Barco M, Soto L, Ballesteros A, García A. Modified NEOMOD score as a neonatal mortality prediction tool in a medium-income country: A validation diagnostic test study. *Health Sci Rep.* 2023 May 1;6(5). <https://doi.org/10.1002/hsr2.1065>
33. Mota D, García D, Solimano A, Muns R, Ibarra D, Mota A. Pathophysiology of Perinatal Asphyxia in Humans and Animal Models. Vol. 10, *Biomedicines*. MDPI; 2022. DOI <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020347>
34. Weiss SL, Carcillo JA, Leclerc F, Leteurtre S, Schlapbach LJ, Tissieres P, et al. Refining the Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Pediatrics.* 2022 Jan 1;149. DOI <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052888c>
35. Michniewicz B, Al Saad SR, Karbowski LM, Gadzinowski J, Szymankiewicz M, Szpecht D. Organ Complications of Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy before. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2021 Mar 1;11(1):58–63. DOI <https://doi.org/10.1089/ther.2020.0035>
36. Hung Chong W, Yun Ong H, Sheng Ooi J, Ying Ying Khaw E, Min Lim L, Mei Tew M, et al. The effect of hypoxic ischemic encephalopathy towards multi-organ complications and its early outcome at a Malaysian district hospital. Available from: <https://www.e-mjm.org/2024/v79n2/hypoxic-ischemic-encephalopathy.pdf>
37. Sokou R, Tritzali M, Piovani D, Konstantinidi A, Tsantes AG, Ioakeimidis G, et al. Comparative performance of four established neonatal disease scoring systems in predicting in-hospital mortality and the potential role of thromboelastometry. *Diagnostics.* 2021 Nov 1;11(11). DOI <https://doi.org/10.3390/diagnostics11111955>
38. Yang H, Zhu H, Hao T, Cao Y, Yang J. Predictive value of cord blood myocardial enzyme and troponin levels for myocardial injury after neonatal asphyxia [Internet]. Vol. 15, *Am J Transl Res.* 2023. Available from: www.ajtr.org
39. Coleman C, Tambay Perez A, Selewski DT, Steflink HJ. Neonatal Acute Kidney Injury. Vol. 10, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2022. DOI <https://doi.org/10.3389/fped.2022.842544>
40. Nestaas E, Walsh BH. Hypothermia and Cardiovascular Instability. Vol. 47, *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders; 2020. p. 575–92.
41. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, et al. Pathophysiology of hypoxic–ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. Vol. 120, *Acta Neurologica Belgica*. Springer; 2020. p. 277–88. DOI <http://dx.doi.org/10.1007/s13760-020-01308-3>
42. Uzianbaeva L, Yan Y, Joshi T, Yin N, Hsu CD, Hernandez-Andrade E, et al. Methods for Monitoring Risk of Hypoxic Damage in Fetal and Neonatal Brains: A Review. *Fetal Diagn Ther.* 2022 Apr 1;49(1–2):1–24. DOI <https://doi.org/10.1159/000520987>

43. Popescu M, Panaitescu A, Pavel B, Zagrean L, Peltecu G, Zagrean A. Getting an Early Start in Understanding Perinatal Asphyxia Impact on the Cardiovascular System. Vol. 8, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2020. DOI <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00068>
44. Shakir W, Abdur-Rehman, Arshad MS, Fatima N. Burden of cardiovascular dysfunction and outcome among term newborns having birth asphyxia. *Pak J Med Sci*. 2022 Mar 1;38(4):883–7. DOI <https://doi.org/10.12669/pjms.38.4.5160>
45. Coccia P, Ramírez F, Alconcher L, Caminiti A, Suárez D, García Chervo L, et al. Acute kidney injury in the newborn: A consensus statement. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(1): S50–8. DOI <https://doi.org/10.5546/aap.2020.s50>
46. Starr MC, Menon S. Neonatal acute kidney injury: a case-based approach. *Pediatric Nephrology*. 2021 Nov 1;36(11):3607–19. DOI <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04977-1>
47. Acharya A, Swain B, Pradhan S, Jena PK, Mohakud NK, Swain A, et al. ClinicoBiochemical Correlation in Birth Asphyxia and Its Effects on Outcome. *Cureus*. 2020 Nov 10. DOI <https://doi.org/10.7759/cureus.11407>
48. Gallo D, De Bijl-Marcus K, Alderliesten T, Lilien M, Groenendaal F. Early Acute Kidney Injury in Preterm and Term Neonates: Incidence, Outcome, and Associated Clinical Features. *Neonatology*. 2021 Jun 1;118(2):174–9.
49. Starr M, Charlton J, Guillet R, Reidy K, Tipple T, Jetton J, et al. Advances in neonatal acute kidney injury. Vol. 148, *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2021. DOI <https://doi.org/10.1159/000513666>
50. Askenazi D. AWAKEN-Ing a New Frontier in Neonatal Nephrology. Vol. 8, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2020. DOI <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00021>
51. Tognato E, Ceratto S, Enrico G, Fiorica L, Spola R, Loperfido B, et al. Neonatal Adrenal Hemorrhage: A Case Series. *Am J Perinatol*. 2020 Sep 1;37(17): S57–60. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713407>
52. Improda N, Capalbo D, Poloniato A, Garbetta G, Dituri F, Penta L, et al. Perinatal asphyxia and hypothermic treatment from the endocrine perspective. Vol. 14, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media SA; 2023. DOI <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1249700>
53. Yarci E, Canpolat F. Evaluation of Morbidities and Complications of Neonatal Intensive Care Unit Patients with Respiratory Disorders at Different Gestational Ages. *Am J Perinatol*. 2022 Sep 29;29(14):1533–40. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1722942>

54. Olicker A, Raffay T, Ryan R. Neonatal Respiratory Distress Secondary to Meconium Aspiration Syndrome. *Children (Basel)*. 2021 Mar 23;8(3):246. DOI <https://doi.org/10.3390/children8030246>
55. Dini G, Ceccarelli S, Celi F, Semeraro CM, Gorello P, Verrotti A. Meconium aspiration syndrome: from pathophysiology to treatment. *Annals of Medicine & Surgery*. 2024 Apr;86(4):2023–31. DOI <https://doi.org/10.1097%2FMS9.0000000000001835>
56. Indrio F, Marchese F, Rinaldi M, Maffei G, Dargenio V, Cinquepalmi R, et al. Is acidemia at birth a risk factor for functional gastrointestinal disorders? *Eur J Pediatr*. 2022 Oct 1;181(10):3625–33. DOI <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04565-x>
57. Kaplina A, Kononova S, Zaikova E, Pervunina T, Petrova N, Sitkin S. Necrotizing Enterocolitis: The Role of Hypoxia, Gut Microbiome, and Microbial Metabolites. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2023. DOI <https://doi.org/10.3390/ijms24032471>
58. Matara DI, Pouliakis A, Xanthos T, Sokou R, Kafalidis G, Iliodromiti Z, et al. Microbial Translocation and Perinatal Asphyxia/Hypoxia: A Systematic Review. Vol. 12, *Diagnostics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2022. DOI <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010214>
59. Hung W, Yun H, Sheng J, Ying Ying E, Min L, Mei TEW M, et al. The effect of hypoxic ischemic encephalopathy towards multi-organ complications and its early 98 outcome at a Malaysian district hospital. *J Med Malaysia*. 2024. Available from: <https://www.e-mjm.org/2024/v79n2/hypoxic-ischemic-encephalopathy.pdf>
60. Okazaki K, Nakamura S, Koyano K, Konishi Y, Kondo M, Kusaka T. Neonatal asphyxia as an inflammatory disease: Reactive oxygen species and cytokines. Vol. 11, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2023. DOI <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1070743>
61. Razaz N, Norman M, Alfvén T, Cnattingius S. Low Apgar score and asphyxia complications at birth and risk of longer-term cardiovascular disease: a nationwide population-based study of term infants. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2023 Jan 1;24. DOI <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2022.100532>
62. Jansen SJ, Lopriore E, van der Beek MT, Veldkamp KE, Steggerda SJ, Bekker V. The road to zero nosocomial infections in neonates—a narrative review. Vol. 110, *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 2326–35. DOI <https://doi.org/10.1111/apa.15886>
63. Basheer F, Aatif M, Saeed MH Bin, Jalil J. Clinical profile and outcome of neonatal pneumothorax in resource-limited neonatal intensive care unit. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2022;35(17):3373–8. DOI <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1818220>

64. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. Vol. 375, The BMJ. BMJ Publishing Group; 2021. DOI <https://doi.org/10.1136/bmj.n1974>
65. Robertsson Grossmann K, Vishnevskaya L, Diaz Ruiz S, Kublickiene K, Bárány P, Blennow M, et al. Kidney outcomes in early adolescence following perinatal asphyxia and hypothermia-treated hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Pediatric Nephrology*. 2023 Apr 1;38(4):1205–14. DOI <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05705-z>
66. Cai Y, Zhang X, Wu X, Liu H, Qi L, Liu X. The value of umbilical artery blood gas analysis in the diagnosis and prognosis evaluation of fetal distress. *Am J Transl Res*. 2022 Jul 15;14(7):4821-4829. PMID: 35958451; PMCID: PMC9360831.
67. Krishnan V, Kumar V, Variane G, Carlo WA, Bhutta Z, Sizonenko S, Hansen A, Shankaran S, Thayyil S; Newborn Brain Society Guidelines and Publications Committee. Need for more evidence in the prevention and management of perinatal asphyxia and neonatal encephalopathy in low and middle-income countries: A call for action. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2021 Oct;26(5):101271 DOI <https://doi.org/10.1016/j.siny.2021.101271>

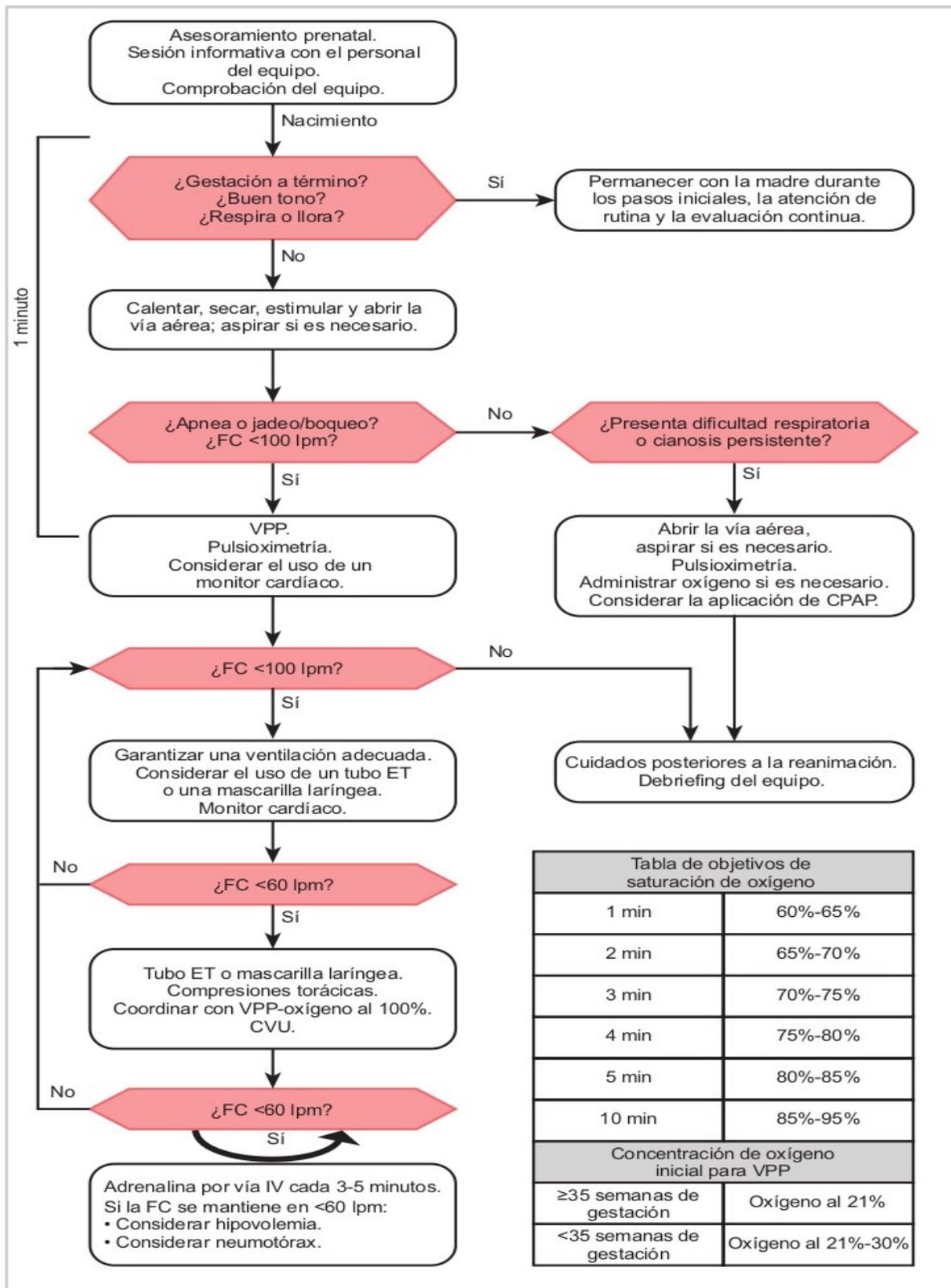
12. ANEXOS

Tabla 7 Clasificación de Sarnat para la severidad de la encefalopatía neonatal

Categoría	Leve	Moderada	Severa
1. Nivel de conciencia	Normal	Letargia	Estupor o coma
2. Actividad Espontánea	Normal o ligeramente disminuida	Disminuida	Ausente
3. Postura	Flexión distal leve	Flexión distal, completa extensión	Descerebrada
4. Tono	Leve hipertonía/hipotonía	Hipotonía ++ ó Hipertonía++	Flacidez o rigidez
5. Reflejos primitivos			
a. Succión	Normal	Débil o ausente	Ausente
b. Moro	Normal	Débil, incompleto	Ausente
6. Reflejos autonómicos			
a. Pupilas	Normal	Miosis	Dilatadas/ no reactivas/ asimétricas
b. Respiración	Normal	Periódica	Apnea o asistida
c. Frecuencia Cardíaca	Normal	Bradicardia < 100lpm	Variable
Encefalopatía: Tres de seis criterios presentes.			

Fuente: Piñeros J, 2021.

Figura 10 Algoritmo de Reanimación Neonatal.



Fuente: Asociación Americana del Corazón, 2023.