

ASFIXIA INTRAUTERINA

J. Krauel *

La interrupción parcial o total del intercambio gaseoso materno-fetal a diferentes niveles (Figura 1) puede ocurrir en cualquier momento de la gestación o en el curso del parto condicionado la aparición de una constelación de trastornos fetales que estarán en relación con:

- Intensidad del insulto hipóxico-isquémico
- Duración del insulto hipóxico-isquémico
- Etiología del insulto hipóxico-isquémico
- Maduración fetal en el momento de producirse el insulto hipóxico-isquémico
- Reservas metabólicas y capacidad de adaptación fetal en el momento del mismo.

De cualquier modo a pesar de estas variantes existe un patrón común de respuesta a la asfixia cuyo conocimiento es posible gracias a la información obtenida tanto de la experimentación animal como por la experiencia de las distintas especialidades médicas relacionadas con este tema: obstetricia, neonatología, neurología, neuroanatomía, electrofisiología, bioquímica médica, etc.

Incidencia de asfixia perinatal

Distinguiremos entre:

- I. Asfixia intrauterina anteparto.
- II. Asfixia intrauterina intraparto.
- III. Incidencia de signos de asfixia en el recién nacido.

(*) Sección Neonatología, Hospital San Juan de Dios, Unidad Neonatal. Instituto Dexeus

I. *Asfixia intrauterina anteparto*: Ante la inexistencia de parámetros valorables para objetivar la presencia de asfixia intrauterina en fases precoces de la gestación, sólo puede conocerse que entre el 40 y el 80 % de las muertes fetales están producidas por esta causa (1) y que es posible que un importante número de trastornos de la organogénesis estén producidos por asfixias tempranas (2). En fases más adelantadas del embarazo la posibilidad de efectuar determinaciones del crecimiento y del estado fetal por ultrasonografía, registros de la frecuencia cardíaca fetal en condiciones basales y de esfuerzo, monitorización bioquímica del

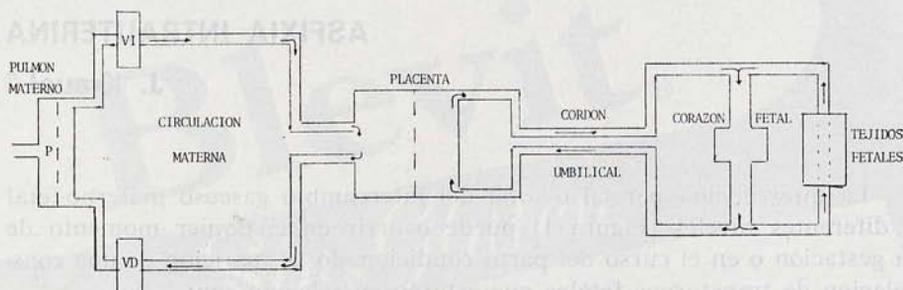


FIGURA 1

FACTORES ETIOLOGICOS QUE PUEDEN CONducIR A ASFIXIA INTRAUTERINA

FACTORES MATERNOS

1. Insuficiencia respiratoria
2. Disminución del flujo placentario
- Insuficiencia cardíaca
- Hipotensión de decúbito
- Hipertensión por hemorragias, drogas, etc.
- Hiperactividad e hipertonia uterina
- Vasoconstricción (preeclampsia)
- Enfermedades vasculares, etc.

FACTORES PLACENTARIOS

1. Separación placentaria
2. Infartos, trombosis
3. ¿Placenta pequeña?
4. ¿Edema placentario? ¿Infección?

FACTORES FETALES

1. Compresión de cordón
2. Trombosis vasos umbilicales
3. Gasto cardíaco disminuido
4. Insuficiencia cardíaca
5. Hipotensión fetal (Hemorragia, drogas)

Tomado de M. E. TOWELL: Fetal Acid-base Physiology And Intrauterine Asphyxia, en Perinatal Medicina. J. W. GOODWIIN, J. O. GOADEN, G. W. CHANTE, W. W. Co.: Baltimore, 1976.



lactógeno, estriol, AFP o de parámetros bioquímicos en líquido amniótico permite un mayor conocimiento del comportamiento fetal y una mejor estimación de la incidencia de hipoxia fetal que se calcula entre el 2 % y el 5 % de todas las gestaciones (1).

II. *Asfixia intraparto*: En el curso del parto con frecuencia se utilizan como sinónimos los términos asfixia fetal y sufrimiento fetal, siendo más bien aquélla una consecuencia de éste.

A los factores etiológicos capaces de producir hipoxia fetal en el curso de la gestación hay que añadir en el momento del parto, aquellos relacionados con la propia mecánica del parto y muy especialmente con la hiperquinesia uterina (hipersistolía, taquisistolía e hipertonía) y con la patología funicular (prolapso, nudo y circulares de cordón).

La frecuencia con que se presenta el sufrimiento fetal intraparto está también en relación con los métodos que se utilizan para su detección. Así en nuestro medio la monitorización sistemática del latido cardíaco fetal, detecta anomalías sugestivas de sufrimiento fetal en el 12 % de los partos (2).

III. *Asfixia neonatal*: Afortunadamente no siempre la detección de signos indirectos de sufrimiento fetal en el curso del parto se sigue del nacimiento de un recién nacido asfixiado.

Por una parte el feto tiene cierta capacidad de defenderse frente a un insulto hipóxico efectuando modificaciones de su metabolismo y disminuyendo en consumo de oxígeno, al mismo tiempo que pone en marcha fe-

CUADRO 1

INSTITUTO DEXEUS
AÑOS = 1978 - 1977
TOTAL POBLACION = 3.945 PARTOS
TOTAL MUERTOS A.P.-I.P. = 36
pH NO VALIDOS = 43
pH VALIDOS = 3.866
pH MENORES DE 7.20 = 116
INCIDENCIA = 3.00 %

INCIDENCIA DE ACIDOSIS NEONATAL EN 3.945 PARTOS
CONSECUTIVOS (2)

CUADRO 2

RELACION ENTRE ANOMALIAS DEL LATIDO FETAL
INTRAPARTO Y EL PH EN ART. UMBILICAL INFERIOR A 7,20 (3)

	pH MENOR DE 7.20	POBL. GENERAL
ANOMALIAS LATIDO	60 (51 %)	(12 %)
— DIPS II	27	
— BRADIC. GRAVE	13	
— TAQUIC. GRAVE	2	
— RITMO SILENTE	4	
— DIPS I-B	2	
— MULTIPLES	12	

CUADRO 3

RELACION ENTRE SIGNOS DE SUFRIMIENTO FETAL INTRAPARTO Y
EQUILIBRIO ACIDO BASE EN 116 NEONATOS CON PH INFERIOR
A 7,20 (3)

PH MENOR DE 7.20	
SIGNOS DE SUFRIMIENTO FETAL INTRA-PARTO	
— NO SIGNOS	50 casos (43 %)
— SI SIGNOS	66 casos (57 %)
— LIQUIDO MECONIAL SOLO	6 casos (5.1 %)
— ANOMALIAS LATIDO SOLO	39 casos (33 %)
— AMBOS SIGNOS	21 casos (18 %)

(5 casos de pH I.P. menor de 7.20, todos con anomalías graves del latido fetal)

CUADRO 4

RELACION ENTRE TEST DE APGAR Y PH EN ARTERIA UMBILICAL EN 116 R.N. CON PH 7,20 <sup>(3)</sup>

TEST DE AUGAR 1'	PH MENOR DE 7.20	POBL. GENERAL
0 - 4	17 c. (14.6 %)	(2.7 %) 108
5 - 7	34 c. (29.3 %)	(8.9 %) 352
8 - 10	65 c. (56.0 %)	(88.1 %) 3.478
	116 R.N.	3.902 R.N. (3.945)

CUADRO 5

RELACION ENTRE PH < 7,20 TEST APGAR Y SIGNOS DE SUFRIMIENTO FETAL INTRAPARTO <sup>(3)</sup>

SIGNOS S. FETAL I.P.	PH MENOR DE 7.20		
	TEST DE APGAR 1'		
	0 - 4	5 - 7	8 - 10
NO (50 c.)	12 % (⁶)	26 % (¹³)	62 % (³¹)
ANOMALIAS LATIDO O (45 c.) MECONIO	11 % (⁵)	29 % (¹³)	60 % (²⁷)
ANOMALIAS LATIDO Y (21 c.) MECONIO	28 % (⁶)	38 % (⁸)	34 % (⁷)
116 c.	17 c.	34 c.	65 c.

CUADRO 6

RELACION ENTRE TEST DE APGAR Y SIGNOS PATOLOGICOS NEONATALES EN 116 R.N. con $\text{PH}_{\text{au}} < 7,20$ (*)

TEST DE APGAR 1'		CLINICA NEONATAL
0- 4	17 c.	15 c. (88 %)
5- 7	34 c.	9 c. (2.6 %)
8-10	65 c.	5 c. (7.5 %)
116 R.N.		29 c. (25 %)

nómenos de redistribución del gasto cardíaco con perfusión preferente de cerebro y miocardio (*). Además con frecuencia la hipoxia puede ser transitoria o parcial permitiendo la recuperación in utero. Por otra parte, la interrupción del parto en el momento adecuado, puede evitar que exista una alteración fetal suficiente para ser detectada clínicamente (APGAR bajo) o analíticamente (pH bajo).

La incidencia de asfíxia neonatal manifestada por valor de pH en arteria umbilical inferior a 7,20 es en nuestro medio del 3,0 % (Cuadro 1) (*). En todos nuestros 116 neonatos con acidosis se había monitorizado la frecuencia cardíaca fetal para descartar anomalías de la misma indicativas de sufrimiento fetal intraparto (*). Sólo el 51 % de estos neonatos presentaron anomalías del latido (Cuadro 2 y 3). La relación entre el pH y el test de Apgar puso de manifiesto que el 56 % de los niños con pH menor de 7,20

CUADRO 7

R.N. CON PH MENOR DE 7.20 - CLINICA	
SINTOMAS RESPIRATORIOS = 15 c.	
SINTOMAS NEUROLOGICOS = 7 c.	
AMBOS SINTOMAS = 7 c.	(25 %)
TRAUMA OBSTETRICO = 6 c. (5 %)	P.G. (1.3 %)

tenían Apgar al minuto superior a 7 (Cuadro 4). Los neonatos con pH menor de 7,20 y con Apgar inferior a 4 al minuto no habían tenido más signos de sufrimiento fetal intraparto (anomalías de latido, líquido meconial, pH intraparto menor de 7,20) que los niños con pH menor de 7,20 y Apgar mayor de 4 al minuto (Cuadro 5). El 25 % de los neonatos con pH menor de 7,20 presentaron clínica neonatal respiratoria o neurológica atribuible al sufrimiento fetal (Cuadros 6 y 7). Sólo 2 (10,7 %) precisaron de internamiento en una UCIN por cuadro de edema cerebral post-asfíctico (Cuadro 8). Ambos niños se recuperaron sin secuelas. Entre la población de niños con Apgar entre 0-7 al minuto hubieron un 10,4 % con pH mayor de 7,20, mientras que sólo hubo un 1,65 % de niños con Apgar entre 8 y 10 que presentarían pH en arteria umbilical inferior a 7,20. Esta población constituye la de pH falsamente normales y falsamente anormales respectivamente (Cuadro 9). En un trabajo similar aparecido recientemente en el Lancet sólo encuentran un pH menor de 7,10 en el 21 % de los recién nacidos con Apgar inferior a 7 al minuto y el 73 % de los niños con acidosis severas tienen un Apgar al minuto igual o superior a 7 (*).

Analizando esta problemática desde la perspectiva de una Unidad de intensivos neonatales, las cifras resultan algo diferentes. En la Unidad de Neonatología del Hospital de San Juan de Dios de Barcelona, la asfixia

CUADRO 8
PATOLOGIA NEONATAL EN 116 R.N. CON PH_{av} 720

		R.N. CON PH MENOR DE 7.20
		DIAGNOSTICOS
	N	— ASPIRACION MECONIAL = 2 c.
29 RN con Clínica	R	— TAQUIPNEA DE ADAPTACION = 21 c.
		— EDEMA CEREBRAL = 2 c.
11 no signos IP (38 %)		* MEMBRANA HIALINA = 1 c.
8 1 » IP (26 %)		* SEPSIS PERINATAL = 1 c.
10 2 5 IP (36 %)		— DEPRESION NEUROLOGICA LEVE TRANSITORIA = 13 c.
		* C.I.R. SEVERO (FALLECIDO H.I.V.)
		— TRAUMA OBSTETRICO = 6 c.
		— R.N. SANOS = 78 (69 %)

intraparto condiciona el 8,25 % de las admisiones y es la cuarta causa de muerte neonatal 9,96 % (Cuadro 10 y 11) (?).



Repercusión neurológica de la asfixia perinatal

Los conocimientos disponibles en la actualidad permiten suponer que en la patogenia de la asfixia se produce la siguiente secuencia de hechos antes de aparecer el daño celular irreversible (fig. 2):

- Hipoxia, asfixia intrauterina
- Redistribución del riego sanguíneo de los órganos
- Déficit de oxígeno en las células cerebrales
- Transtornos de la autorregulación del flujo cerebral
- Tumefacción o edema cerebral local vasogénico
- Isquemia focal
- Tumefacción o edema cerebral generalizado vasogénico y citotóxico
- Hipertensión intracraneal
- Necrosis cerebral
- Esclerosis cortical atrófica.

Se han descrito sin embargo numerosas lesiones del S.N.C. atribuidas a las asfixia (Cuadro 12) (8 9).

Existen importantes discrepancias acerca de qué factores son los condicionantes de cada tipo de lesión (10). Para algunos (11), la distribución de las lesiones estaría en relación con las particularidades de la *vascularización cerebral del recién nacido* en el que existen, más que en cualquier otra edad, una serie de zonas limítrofes o frontera entre territorios arteriales, (watershed) en las que la perfusión es mínima especialmente después de un insulto hipóxico-isquémico en el que la «estrangulación» de los capilares cerebrales mediada por los astrocitos, conduciría a *fenómenos de no revascularización*. Para otros, las lesiones asentarían preferentemente en aquellos niveles en los que la *actividad metabólica celular* es máxima en el momento en el que se produce la asfixia (12). Así, en el prematuro se afectarían principalmente las zonas de la matriz germinal periventricular y el cerebelo mientras que en el RN a término lo harían aquellas capas del córtex que presentan una mayor actividad metabólica. Finalmente otros autores opinan que la distribución de las lesiones depende de la *intensidad del insulto hipóxico-isquémico* (13). La asfixia total seguida de reanimación produce en el animal de experimentación lesiones con distribución preferente en el tálamo, tronco cerebral y médula. La asfixia parcial afecta principalmente a ambos hemisferios cerebrales, al tercio medio de las regiones paracentrales y a los ganglios basales. Estas lesiones pueden evolucionar respectivamente hacia una necrosis cortical bilateral seguida de atrofia nodular cortical, hacia una esclerosis de la sustancia blanca o hacia el aspecto marmóreo de los ganglios basales.

Por último, en clínica humana la asfixia puede ir acompañada de una serie de *transtornos asociados* como la hipoglucemia (14), la asfixia post-

CUADRO 9
RELACIONES ENTRE APGAR Y PH (°)

PH MAYOR 7.20	10.4 % (409 c.) <i>FALSOS NORMALES</i>	36.6 % (3.413 c.)
PH MENOR 7.20	1.3 % (51 c.)	1.65 % (65 c.) <i>FALSOS ANORMALES</i>
	APGAR 0 - 7	APGAR 8-10

CUADRO 10

CAUSAS DE MUERTE	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	TOTAL	%
1. MALFORMACIONES	13	15	14	9	16	8	11	86	29,55
2. ATELECTASIA PRIMARIA Y M.H.	11	12	14	15	13	6	3	74	25,42
3. INMADUREZ	2	0	5	7	3	5	3	25	8,59
4. INFECCIONES	6	7	8	9	5	3	7	45	15,46
5. ASFIXIA PERINATL	1	10	3	5	2	4	4	29	9,96
6. DISCRASIAS SANGUINEAS	0	1	1	0	3	0	0	5	1,71
7. DESHIDRATACIONES	1	2	1	1	0	0	0	5	1,71
8. MISCELANEA	5	1	1	0	3	2	2	14	4,81
9. DESCONOCIDA	1	2	4	0	1	0	0	8	2,74
TOTAL	40	50	51	46	46	28	30	291	100

**ASFIXIA COMO CAUSA DE MUERTE EN EL PERIODO NEONATAL
ESTUDIO ANATOMOCLINICO 291 NECROPSIAS (°)**

natal, maniobras de reanimación no protocolizadas, hemorragias, trastornos hemodinámicos, etc., capaces de producir «per se» alteraciones en el SNC y que dificultan la identificación y estandarización de los hallazgos neuroanatómicos especialmente cuando antes de producirse el fallecimiento ha existido un período prolongado de ventilación mecánica y de «reanimación cerebral».

Valoración del recién nacido asfixiado

La experiencia clínica y las publicaciones sobre el tema, ponen de manifiesto que algunos niños con asfixia severa intraparto responden rápidamente a la reanimación recuperándose con una facilidad muy superior a la esperada por su situación inicial. La evolución posterior de estos niños, suele ser buena presentando en general un desarrollo psicomotor normal. Sin embargo, otros niños en situación inicial semejante, evolucionan menos favorablemente precisando de una reanimación más prolongada y teniendo un período post-reanimación más tormentoso, a menudo con persistencia de trastornos de la conciencia y del tono muscular, con la aparición de status convulsivo y trastornos cardíacos, respiratorios, renales y metabólicos englobados en el denominado síndrome post-asfíctico cuya duración e intensidad será variable. Entre este grupo de niños existirá una elevada mortalidad y un alto índice de secuelas neurológicas.

En el animal de experimentación se ha demostrado que cuanto mayor es la duración de un insulto asfíctico tanto más tiempo de reanimación se necesita para la recuperación de las funciones vitales. Dicho de otra forma, existe una relación exponencial entre la duración de la asfixia y el tiempo de reanimación que se necesita para el restablecimiento de la respiración del animal. En la asfixia intraparto se desconocen estos datos por lo que sólo podrá estimarse la gravedad de la misma cuando se vaya observado cuál ha sido la *respuesta del neonato a la reanimación*. Debe considerarse

CUADRO 11

ASFIXIA COMO CAUSA DE MUERTE EN EL PERIODO NEONATAL (7)

1) ASFIXIA SIN PATOLOGIA RESPIRATORIA ASOCIADA ...	10 casos
2) ASFIXIA CON PATOLOGIA RESPIRATORIA ASOCIADA ...	19 casos
— ANOXIA + ASPIRACION MECONIAL	8 casos
— ANOXIA + NEUMOTORAX	6 casos
— ANOXIA + BRONCONEUMONIA ASPIRATIVA .	3 casos
— ANOXIA + ASP. GASTRICA + HPM	2 casos

asfíxia severa cuando tras 30 minutos de reanimación bien reglada, no haya aparecido una ventilación regular y persista la hipotonía muscular ⁽¹⁵⁾.

La primera valoración será pues la que se realizará en las primeras horas de vida, al finalizar la reanimación. Podemos esquematizarla en cuatro niveles de intensidad creciente:

1. **Asfíxia subclínica:** antecedentes de sufrimiento fetal como anomalías de latido, líquido amniótico meconial, pH intraparto menor de 7,20. Si un neonato presenta alguno de estos antecedentes, habrá tenido probablemente signos de sufrimiento fetal pero clínicamente no será una asfíxia perinatal si como mínimo no representa un Apgar bajo o un pH en arteria umbilical inferior a 7,20. Si presenta alteración clínica o bioquímica, podremos hablar de asfíxia leve, moderada o intensa según los siguientes criterios:

2. **Asfíxia neonatal leve:** Apgar al minuto inferior a 6 y/o pH art. umbilical menor de 7,20. Reanimación superficial y poco duradera. Apgar a los 5 min. superior a 6. Período neonatal inmediato «casi» normal especialmente si se evitó la hipotermia. Exploración clínico-neurológica normal a las dos horas de vida.

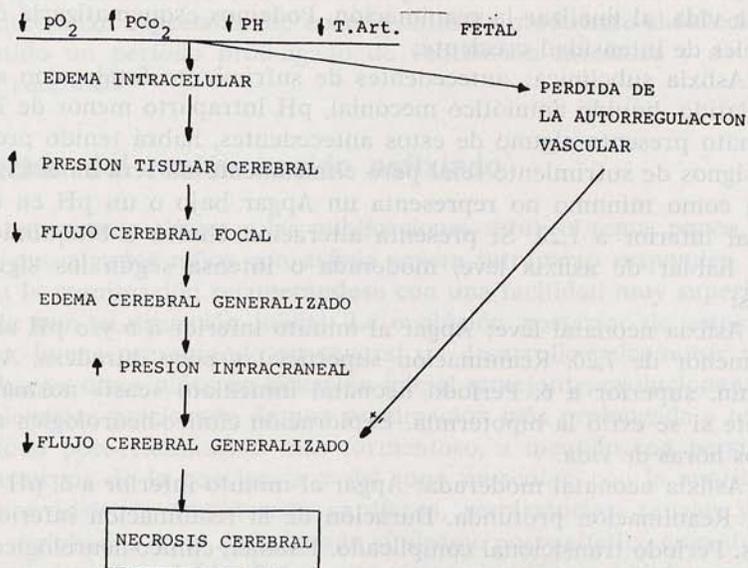
3. **Asfíxia neonatal moderada:** Apgar al minuto inferior a 6. pH menor de 7,20. Reanimación profunda. Duración de la reanimación inferior a 30 minutos. Período transicional complicado. Examen clínico-neurológico anormal a las dos horas de vida.

4. **Asfíxia neonatal severa:** Apgar al minuto menor de 6 pH menor 7,20. Reanimación profunda. Persistencia de irregularidad respiratoria e hipotonía tras 30 min. de reanimación bien reglada y en ausencia de otras patologías (neumotórax, hernia diafragmática, etc.). Examen clínico neurológico anormal a las dos horas de vida.

Son precisamente los recién nacidos de los grupos 3 y 4 los que posteriormente ingresarán en las unidades neonatales para proseguir la reanimación con todos los medios a nuestro alcance: vigilancia de la presión intracraneal, tensión arterial, presión de perfusión cerebral, control continuo de los gases, valoración ecográfica del edema cerebral y del flujo. Ventilación mecánica, valoración del EEG etc. Algunos de estos pacientes fallecerán en el período neonatal (cuarta causa de muerte en nuestro medio (Cuadro 10) ^(?) otros sobrevivirán con un mayor o menor riesgo de secuelas neurológicas.

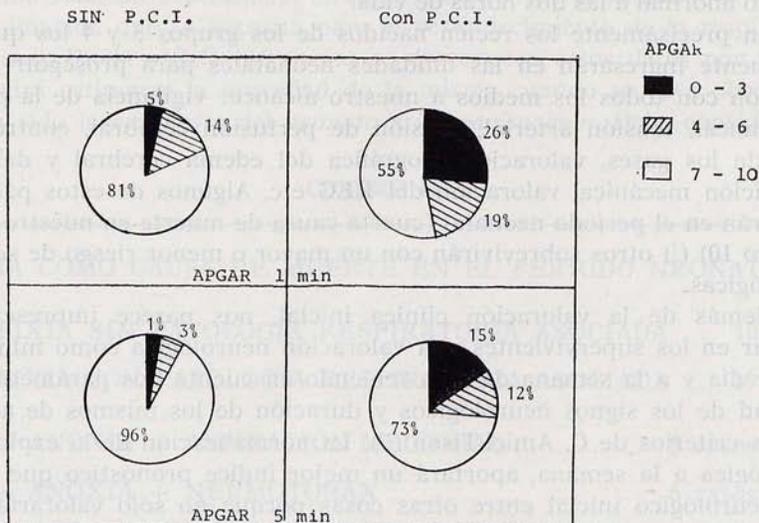
Además de la valoración clínica inicial, nos parece imprescindible efectuar en los supervivientes una valoración neurológica como mínimo el primer día y a la semana de vida teniendo en cuenta dos parámetros: intensidad de los signos neurológicos y duración de los mismos de acuerdo con los criterios de C. Amiel-Tison ⁽¹⁶⁾. La normalización de la exploración neurológica a la semana, aportará un mejor índice pronóstico que el examen neurológico inicial entre otras cosas porque no sólo valoraría la intensidad de la asfíxia sino también la respuesta al tratamiento. La mayor parte de anomalías neurológicas secundarias al edema cerebral habrán desaparecido y la persistencia de patología sugerirá la existencia de lesión neuronal.

FIGURA 2
ASFIXIA INTRAUTERINA



Mecanismos probablemente involucrados en la aparición de lesión neuronal en la asfixia (10).

FIGURA 3



Valor del test de Apgar al minuto y a los cinco minutos de nacer en una población de 49.000 neonatos, según presentaron o no signos de parálisis cerebral infantil (PCI) a los 7 años de edad (21).

LESIONES DEL SNC ATRIBUIDAS A LA ASFIXIA PERINATAL

-
- Quistes subependimarios
 - Infartos periventriculares
 - Necrosis pontosubicular
 - Necrosis neuronal difusa en varias zonas
 - Necrosis neuronal difusa cortical aislada
 - Necrosis del n. pálido
 - Daño neuronal en zonas limítrofes del lóbulo parietal
 - Necrosis regional local implicitando el concepto de vulnerabilidad gradual de diferentes regiones del cerebro neonatal
 - Necrosis focal (poroncefalia del parto) pequeña o amplia, única o múltiple
 - Status marmoratus con mielinización de fibras gliales
 - Placas fibromielínicas
 - Quistes o poros
 - Encefalopatía multilocular
 - Hydranencefalia
 - Atrofia cortical progresiva esclerosante
 - Atrofia cerebelosa cortical
 - Astrogliosis generalizada intensa
 - Cerebro de nuez
 - Ulegiria
 - Calcificaciones de la elástica y fibrosis subíntima excéntrica
 - Cambios lipóideos difusos
 - Aumento del número de pequeños vasos
 - Pérdidas de células endoteliales
 - Gliosis difusa del SNC
 - Hemorragia subependimaria (matriz germinal)
 - Hemorragia intraventricular
 - Hemorragia leptomenígea
 - Ruptura de la vena terminal (o trombosis)
 - Hemorragia del plexo coroideo
 - Hemorragia subpial
 - Hemorragia en la hoz o tentorio
 - Pequeñas hemorragias en el parénquima cerebral
 - Encefalomacia central hemorrágica

Tomado de F. H. Gilles «Lesiones atribuidas a la asfixia perinatal en el hombre» en *Intrauterine Asphyxia and the Developing fetal Brain*. Year book Med. Publ. Chicago, 1977.

Asfisia perinatal y secuelas neurológicas a largo plazo



Existen en la literatura numerosas publicaciones que hacen referencia al seguimiento de neonatos severamente asfixiados al nacer (^{16 17 18 19 20}). Indiscutiblemente hay una relación entre severidad de la asfisia y riesgo de secuelas, pero los parámetros utilizados no dan una predictibilidad suficiente como para obtener conclusiones.

El parámetro más utilizado en la literatura como índice de predicción de secuelas ha sido el Test de Apgar.

Si bien es cierto que existe un mayor número de parálisis cerebrales (PCI) entre los niños que tienen Apgar bajo al nacer, hasta un 55 % y 73 % de los niños con PCI tienen un Apgar superior superior a 7 al minuto y a los cinco minutos respectivamente (ver figura 3) (²¹).

Mejor capacidad predictiva tiene la valoración neurológica al final de la primera semana de vida, especialmente si se acompaña de una valoración simultánea del EEG. M. André y cols. (²²) proponen una valoración clínica del comportamiento neurológico en cuatro niveles:

1. Comportamiento neurológico normal.
2. Anomalías moderadas del tono, disminución de los reflejos arcaicos, conciencia normal.
3. Alteración importante del tono y de los reflejos arcaicos, convulsiones aisladas, poca afectación de conciencia.
4. Estado de mal convulsivo, alteraciones graves de la conciencia, afectación grave del tono y de los reflejos arcaicos o sinergias.

Esta clasificación la aplican al primer día de vida y a los siete y luego la complementan con un registro electroencefalográfico en las mismas fechas y que también clasifican en cuatro categorías según el grado de alteración:

1. EEG normal
 2. Discretamente alterado
 3. Moderadamente alterado
 4. Muy alterado
- (ver capítulo de EEG)

La confrontación del examen clínico y electroencefalográfico permite definir qué niños tienen mayor riesgo de presentar retraso mental o enfermedad motriz cerebral (EMC). En un trabajo prospectivo los niños con puntuación clínica de 1 o 2 y EEG normal tienen el mismo riesgo de secuelas que el grupo control mientras que un 45 % (9/20 de los niños que continuaban presentando al 7.º día alteraciones clínica y electroencefalográfica combinadas, presentaron secuelas neurológicas (área sombreada de la figura 4).

GRADO DE ALTERACION CLINICA

○ QI NORMAL ● EMC
 ⊗ QI < 90 ● QI < 90 + EMC

GRADO ALTERACION EEG	1	2	3	TOTAL EEG
1	Nº 18 ○ 17 ⊗ 1	Nº 2 ○ 2	Nº 0	20 1 PATOL
2	Nº 32 ○ 24 ⊗ 8	Nº 11 ○ 6 ● 2 ⊗ 2 ● 1	Nº 1 ○ 1	44 13 PATOL
3	Nº 2 ○ 2	Nº 4 ○ 3 ● 1	Nº 3 ○ 1 ● 1 ● 1	9 3 PATOL
4	Nº 0	Nº 0	Nº 1 ● 1	1 1 PATOL
TOTAL	52	17	5	74
CLINICA	9 PATOL	6 PATOL	3 PATOL	18 PATOL

FIGURA 4

Correlación entre el grado de alteración clínica y electroencefalográfica al séptimo día de vida y la existencia de secuelas neurológicas entre los cuatro y siete años de vida.

(M. Anoné, C. Debrulle, P. Vent, O. Grunenwald. Arch. Fr. Pediatr. 1981, 38: 525-535).

De cualquier forma, lo que más nos interesa resaltar es que la supervivencia y el índice de secuelas no es comparable entre las distintas series comunicadas porque la conducta que se sigue con los neonatos más severamente asfixiados (que son los que van a presentar mayor riesgo de secuelas) no es igual en todas las unidades de Neonatología. Recientemente se ha comunicado (Svenningsen y cols. ⁽¹⁵⁾) que la «reanimación cerebral» en casos de asfixia severa (más de 30 min. de reanimación) puede reducir la mortalidad neonatal desde el 50 % hasta el 34 %, y que la incidencia de secuelas en este mismo grupo puede descender también desde el 50 % hasta el 18 % de los supervivientes.

Repercusión de la asfixia en otros órganos

Esencialmente los efectos perjudiciales de la asfixia perinatal son una consecuencia de la combinación de dos fenómenos, hipoxemia-hipercapnia y disminución del flujo sanguíneo o isquemia ⁽¹⁶⁾. Estos fenómenos, lo mismo que actúan sobre el SNC lo hacen sobre la totalidad del organismo afectándose las funciones de sistemas cuya misión es el mantenimiento del equilibrio del medio interno.

Los trastornos en la función pulmonar, cardiovascular, renal, digestiva, hematológica y metabólica que condiciona la asfixia, contribuyen a su

vez a desajustes en el medio interno que alteran el metabolismo celular incluso después de haber cesado el insulto hipóxico-isquémico, contribuyendo a la perpetuación del daño celular.

De forma esquemática, las complicaciones de la asfixia en otros órganos puede resumirse así:

Sistema cardiovascular:

- Depresión de los centros cardiorreguladores (bradicardia) (23).
- Hipoxia del músculo cardíaco con reducción de las reservas de glucógeno que condiciona disminución del volumen de eyección y dilatación cardíaca con hipotensión sistémica que se ve agravada por la alteración de la permeabilidad vascular con tendencia a la extravasación de líquido hacia los tejidos. El mecanismo de defensa reside en la constricción de los vasos periféricos y espláncnicos con los fenómenos de redistribución del riego sanguíneo anteriormente citado. El fracaso de los mecanismos de compensación conducirá a una insuficiencia cardíaca congestiva.

La hipoxia-isquemia del músculo cardíaco puede producir también: shock cardiogénico por infarto de corazón izquierdo, insuficiencias tricuspídeas transitorias por afectación de los pilares valvulares, isquemias subendocárdicas difusas y otras alteraciones histológicas (24).

Sistema pulmonar:

- Depresión de los centros respiratorios (apneas) (25).
- Aumento de la resistencia vascular pulmonar con aparición de cuadros de persistencia de la circulación fetal (PCF).
- Aumento del consumo de surfactante que contribuye a la inestabilidad pulmonar (26).
- Edema pulmonar.
- Riesgo incrementado de aspiración meconial, y barotraumas y lesiones secundarias a la reanimación (28).

Sistema renal:

— Diferentes grados de alteración de la nefrona que van desde un edema y degeneración hidrópica de los túbulos hasta una necrosis tubular o necrosis o infarto total de la nefrona.

— Riesgo elevado de trombosis de la vena renal por la hipotensión severa y las coagulopatías que acompañan a la asfixia.

La alteración funcional es la insuficiencia renal con oligo-anuria inicial que se acompaña de retención de líquidos e hiponatremia. La presencia de proteinuria y cilindruria sugiere una necrosis tubular aguda mientras que una hematuria debe hacer pensar en una trombosis de la vena renal. En la fase de recuperación es frecuente una poliuria con depleción iónica (29-31).

— Frecuentemente se observan también cuadros transitorios de vejiga neurógena (30).

Alteraciones hematológicas:

— El daño de las paredes vasculares ocasionado por la asfixia, puede iniciar una coagulación intraventricular que conduce a un consumo de plaquetas, factor V, fibrinógeno y otros factores de coagulación estableciéndose una CID con tendencia a las hemorragias diseminadas (³²).

Complicaciones gastrointestinales:

— Hipoxia-isquemia intestinal que conduce a los procesos frecuentes: úlcus de stress y enterocolitis necrotizante (³³).

Complicaciones metabólicas:

— HIPOGLUCEMIA: inicialmente, tras el insulto asfítico aparece hiperglucemia y aumento del consumo de glucosa como consecuencia de la abrupta descarga y catecolaminas. Los depósitos de glucógeno se reducen y la vasoconstricción disminuye la eficacia de otras fuentes de glucogénesis y la hipoglucemia aparecerá poco después. La caída de la glucemia incrementa en gran medida el riesgo de la lesión celular (¹⁴).

— HIPOCALCEMIA: La corrección de la acidosis que acompaña a la asfixia, da un aumento de la entrada de calcio al hueso y una caída en sus valores séricos. Por otra parte, la alteración celular, el aumento de metabolismo proteico y del glicógeno, incrementa las cifras de fósforo produciendo una inhibición de las paratiroides que facilitará la oposición de calcio óseo por aumento de la actividad de la calcitonina. Se ha sugerido también que las paratiroides pueden estar deprimidas por acción directa de la asfixia (³⁴).

ELECTROLITOS: La extravasación capilar, la retención de líquidos producida por la insuficiencia renal y la pérdida tubular de sodio, condiciona hiponatremia con hipoosmolaridad. La hiponatremia puede ser mantenida y agravada por un cuadro de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). La existencia de hiponatremia, con hipoosmolaridad junto con una osmolaridad urinaria alta y unas cifras normales de urea y creatinina, deben hacer sospechar este trastorno (³⁵).

Tratamiento

Aunque lo realmente importante de la asfixia perinatal es su prevención mediante un riguroso control de la gestación y una adecuada vigilancia fetal en el curso del parto, desgraciadamente en nuestro medio un 2,7 % de los nacimientos precisan de reanimación profunda y un 1,6 % o fallecen (ante o intraparto) o presentan clínica neonatal secundaria a la asfixia (³). Por este motivo, el pediatra neonatólogo debe conocer la fisiopatología de la asfixia y emprender las medidas terapéuticas y de reanimación adecuadas.

En primer lugar, ante un recién nacido asfixiado debe emprenderse una reanimación bien reglada con las técnicas habituales que incluyen el establecimiento de una función cardíaca y ventilación adecuadas, la corrección de la hipotensión, el mantenimiento de la temperatura corporal y la corrección no agresiva de la acidosis y de la hipoglucemia (36). La descripción de estas medidas se escapa de la finalidad de este capítulo.

Durante la reanimación o al finalizar la misma debe efectuarse una primera valoración de la gravedad de la asfixia. Si el estado del recién nacido se ha normalizado, deberá mantenerse en un ambiente térmico adecuado (neutro) con una vigilancia de sus funciones vitales y control seriado de glucemia al menos durante un período de 24 H tras la reanimación. Si el recién nacido presenta signos anómalos como irregularidades respiratorias, anomalías de conciencia, tono, etc., deberá ingresarse en la unidad neonatal y proseguir el tratamiento.

El tratamiento estará dirigido por una parte al mantenimiento del medio interno en condiciones óptimas en relación con los trastornos que la hipoxia-isquemia acarrea:

- Mantenimiento de unos gases correctos:
PaO₂ 80 mm Hg ± 10 mmHg. PCO₂ 25-35 mmHg (ventilación mecánica si la PCO₂ supera 45 mmHg).
- Mantenimiento de una tensión arterial correcta (media ± 1 ds para la edad y el peso [37]), con los medios habituales (líquidos, sangre-plasma, drogas vasoactivas).
- Restricción de líquidos tras la corrección de la hipotensión inicial.
- Prevención de la hiponatremia con aporte adecuado de iones.
- Prevención de la hipoglucemia e hipocalcemia.
- Corrección de las discrasias sanguíneas, si aparecen, con transfusiones, plasma fresco, PPSB o exanguinotransfusión.
- Etc.

Por otra parte y precisamente la que queremos resaltar, deberá efectuarse un tratamiento dirigido a la protección del SNC contra el daño neuronal que puede ocurrir con posterioridad al insulto hipoxicoisquémico. Este tratamiento es el que se ha denominado tratamiento anti-edema cerebral o reanimación cerebral (15 38).

La secuencia de fenómenos descritos en la patogenia de la asfixia, sugieren que en la aparición de la lesión juega un papel importante la disminución del riego sanguíneo cerebral secundario al edema (39). Dado que éste no aparece de forma inmediata al insulto asfíctico, sino que se va instaurando de forma progresiva en las horas siguientes (de 2 a 10 horas en el mono Rhesus (13) y de 24 a 48 h. en el recién nacido humano [19]) parece lógico intentar impedir su aparición o como mínimo disminuir su intensidad mediante terapéutica anti edema cerebral de eficacia probada en el animal de experimentación y en otras circunstancias de la patología pediátrica (40).

El hecho de que el recién nacido no tenga unas estructuras craneales rígidas y de que en él, el riesgo de herniación u otras secuelas secundarias



a la expansión cerebral de los hemisferios sea más raro que en otras edades, no debe ser un argumento para excluir el empleo de estas medidas en condiciones de hipertensión craneal comprobada clínicamente o a través de los nuevos sistemas de registro transfontanelar de la PIC (⁴¹).

Clínicamente la existencia de una hipertensión endocraneal en el neonato tiene una expresividad diferente a la de otras edades. Los signos clínicos son tardíos y de difícil valoración. Probablemente lo más frecuente es encontrar cambios en los signos vitales, especialmente en forma de respiración irregular, la lentitud del pulso e hipertensión arterial con aumento de la presión diferencial. Estos fenómenos descritos como respuesta Cushing, se deben probablemente a la compresión y deformación del tallo encefálico. Su aparición es por tanto un signo de mal pronóstico.

Deben valorarse otros signos como el fondo del ojo o la presión transfontanelar (⁴¹).

El tratamiento anti-edema cerebral incluye:

- Restricción de líquidos
- Hiperventilación
- Sustancias hiperosmolares
- Diuréticos
- Corticoides
- Barbitúricos

— La restricción de líquidos y la hiperventilación son aceptados globalmente por todos los autores. Debe tenerse en cuenta que una disminución excesiva de la PCO_2 puede producir un vasoespasma. Los valores de PCO_2 deben mantenerse próximos a 25 mmHg (⁴²).

El empleo de sustancias hiperosmolares, diuréticos y corticoides en el período neonatal, ha sido objeto de controvertidas discusiones (¹⁹).

En nuestra unidad se efectuó un trabajo estableciendo dos grupos terapéuticos al azar en 18 RN asfixiados. Un grupo se trataba con restricción de líquidos (50 ml/Kg/24 h de glucosa al 10 % con Gluconato Cálcico) y fenobarbital a 10, 7, y 5 mg/Kg/día en el 1.º, 2.º y 3.º día respectivamente. Al segundogrupo se añadió Manitol 1 gr/Kg/h cada 8-12 horas en las primeras 48 horas de vida y dexametasona a 0,5 mg/Kg inicial y 1 mg/Kg/día durante 5 días. Ambos grupos tenían una alteración neurológica inicial severa y semejante. Si bien en el seguimiento de estos niños hasta el año de edad hubo una menor incidencia de secuelas neurológicas, las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas (⁴³). En ningún caso encontramos complicaciones secundarias al tratamiento.

El problema del empleo de agentes hiperosmolares (manitol, urea, glicerol) está relacionado con la dificultad de saber si existe integridad de la barrera hematoencefálica.

En condiciones normales, al aumentar el gradiente osmótico entre la sangre y el cerebro, se favorece la salida de líquido desde éste hacia el espacio intravascular. Si los riñones del paciente funcionan, éstos se encargarán de excretar el exceso de carga. Si existen dudas acerca de la integridad de la barrera hematoencefálica o existe posibilidad de hemorragia in-

tracraneal o disfuncionalismo renal (muy frecuentemente en la asfixia), estas sustancias no deberán emplearse ya que podrían empeorar el cuadro de edema bien por el paso de los agentes al tejido cerebral o bien por aumento excesivo de agua intravascular. De ello se deduce la importancia de practicar punción lumbar, ecografía cerebral y determinación de la PIC en las asfixias neonatales con sintomatología neurológica severa. Si no se dispone de registro de PIC transfontanelar, puede efectuarse una medición de ésta a través de la determinación de la presión de apertura al practicar la punción lumbar.

Quando se utilizan sustancias hiperosmolares, es importante controlar la osmolaridad sérica ya que hay que tener en cuenta que suele existir glucemias altas en estos pacientes y que osmolaridades superiores a 300 mOsm son peligrosas para la función renal, puede aparecer deshidratación y puede incrementarse el riesgo de trombosis de la vena renal. El efecto de la sustancia hiperosmolar se inicia aproximadamente a los 30 min. de su administración, pero es limitado en el tiempo, tendiendo a existir fenómenos de rebote entre 2 y 12 horas después, incluso con valores de PIC superiores a los iniciales. Estas dificultades de manejo, especialmente en ausencia de una monitorización de la PIC, hace que algunos prefieran el empleo de diuréticos tipo furosemida⁽¹⁵⁾ cuyo efecto tampoco es prolongado y también se asocia a desequilibrios osmolares (depleción iónica) que pueden ser peligrosos para estos pacientes si no se controlan con minuciosidad.

Corticoides: El empleo de corticoides en la asfixia perinatal es también muy controvertida⁽¹⁶⁾. Parece ser que el efecto de estas sustancias es mayor en casos de edema vasogénico. Aunque el edema asfíctico es fundamentalmente citotóxico, existe en los modelos de experimentación animal ciertas alteraciones endoteliales que podrían justificar su empleo⁽⁴⁰⁾.

Barbitúricos: Varios estudios experimentales han puesto de manifiesto que el empleo de barbitúricos puede mejorar los efectos de la hipoxia isquemia en el animal, incluso cuando se administran en la fase postasfíctica durante la reanimación⁽⁴⁴⁾. Los mecanismos por los que actuará el fenobarbital serán:

- Disminución del consumo de oxígeno cerebral.
- Efecto anticonvulsivante (evitando su aparición).
- Estabilización de la presión arterial (evita los cambios bruscos en relación con manipulaciones, etc.).
- Efecto estabilizador de la membrana celular.

Sin embargo hay que tener en cuenta que dosis altas de barbitúricos pueden ocasionar fallo cardíaco⁽⁴⁴⁾. En los registros de la frecuencia cardíaca instantánea neonatal (FCI) es frecuente observar una bradicardia moderada con una disminución de la variabilidad latido a latido y con disminución moderada de la tensión arterial⁽⁴⁷⁾. Si como resulta frecuentemente en los RN asfixiados, la autorregulación de flujo cerebral está alterada, la disminución de la presión arterial podría condicionar una disminución de la perfusión cerebral con disminución consiguiente del

aporte de oxígeno. Parece ser que este inconveniente estaría obviado en parte por la disminución del consumo de oxígeno cerebral que inducen los barbitúricos.

El hecho de que la metabolización de los barbitúricos en el neonato sea irregular y sobre todo su frecuente asociación combinado a sustancias hiperosmolares o diuréticos aconsejan una monitorización cuidadosa de sus niveles plasmáticos (48).

Resumen

Como puede observarse el tratamiento del recién nacido asfixiado debe dirigirse a la normalización del medio interno y al mantenimiento de una adecuada perfusión cerebral en las fases post-insulto hipóxico isquémico. Para conseguir esto último lo fundamental es el mantenimiento de una oxigenación y una situación hemodinámica (T. arterial) adecuada.

En los casos que la PIC supere a la presión arterial media deberemos disminuir aquélla (siempre que la tensión arterial sea normal) con los medios a nuestro alcance. Aunque existe controversia en el tratamiento farmacológico del edema cerebral la combinación de las medidas citadas parece reducir la mortalidad y las secuelas de la asfixia perinatal grave (15 44 45 46).

En nuestra unidad de neonatología empleamos el siguiente protocolo en la asfixia grave:

— *Líquidos*: 50-60/Kg/24 h.: glucosa 10 % + gluconato cálcico 1 % 1 ml/100 de perfusión en las primeras 24 horas. Control de presión central y diuresis horaria.

— *Barbitúricos*: 10 mg/Kg/24 h. en dos dosis I.M. en las primeras 24 horas.

— *Corticoides*: 1 dosis 1 mg/Kg. Betha-metasona seguida de 1,5 mg/Kg/24 h. repartido en cuatro tomas.

— *Manitol 20 %*: 1 g/Kg. en una hora cada 8-12 horas según clínica y en ausencia de hemorragias.

Los días siguientes reducimos los barbitúricos y los corticoides y ajustamos los líquidos a los balance.

La pauta de Svenningen y cols. aparecida recientemente y repetidamente citada en este capítulo (15) es la siguiente:

— *Líquidos*: primer día 60-80 ml/Kg. glucosa 10 %.

— *Fenobarbital*: 10 mg/Kg. endovenoso dosis inicial seguido cuatro horas más tarde de 10 mg/Kg/24 en dos dosis.

— *Corticoides*: 2 mg endovenoso Bethametasona cada 6 h.

— *Diuréticos*: 2 mg/Kg. furosemida cada 8 h.

Los días siguientes ajustan los barbitúricos en función de los niveles plasmáticos, suprimen los diuréticos y los corticoides entre las 48-96 horas.

El empleo de barbitúricos a altas dosis y precozmente hace que el examen clínico y el EEG en las primeras 24 h. de vida pierda algo de su valor pronóstico especialmente en ausencia de tasas plasmáticas de fenobarbital. La valoración de todo el período neonatal inmediato en su conjunto y el examen clínico-electroencefalográfico al 7.º día de vida continúa siendo el método más fidedigno para la valoración pronóstica.

Bibliografía

1. Caballero, A.; Nava, J.M.: Asfíxia Intrauterina Anteparto. En *Biología y Ecología Fetal*. Ed. J.M. Carrera. Salvat 1981.
2. Heinonen, O.P.; Slone, D.; Shapiro, S.: Births defects and drugs in pregnancy. Publ. Scienc. Group. Massachusetts, 1977.
3. Dexeus, S. Baraibar, R.: *Clínica Ginecológica*. Ed. Salvat, 1982 (en prensa).
4. Friedman, W.F.; Kirkpatrick, S.E.: Fetal cardiovascular adaptation to asphyxia. en «Intrauterine asphyxia and the developing fetal Brain». Ed. L. Gluck, Year Book Med. Publ. Chicago, 1977.
5. Caldeyro-Barcia, R.: Mecanismos y significados de las variaciones registradas en la frecuencia cardíaca del feto humano durante el parto. Conferencias. E. Braun Menendes. Impresora Argentina. Ed. Buenos Aires, 1965.
6. Sykes, G.S.; Molloy, P.; Johnson, P. y cols.: Do apgar Scores indicate asphyxia? *Lancet*. I. 494, 1982.
7. Krauel, J.; Molina, V.; Baraibar, R. y cols.: Mortalidad neonatal análisis de 291 necropsias. *Acta Ped. Esp.* 40, I, 9, 1982.
8. Gilles, F.H.: Lesions attributed to perinatal asphyxia in the human, en *Intrauterine asphyxia and the developing fetal brain*. Year Book Med. Publ. Chicago, 1977, Gluck (ed).
9. Larroche, J.C.: *Developmental pathology of the neonats*, Excerpta Med. Amsterdam, 1977.
10. Volpe, J.J.: Hypoxic ischemic brain injury, and intracranial hemorrhage. En *neurology of the new-born*. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1981.
11. Vannucci, R.C.; Plum, F.: Pathophysiology of perinatal hypoxic-ischemic brain damage. En Gaull G.E. Ed *Biology of cerebral dysfunction*. New York, Plenum Press, Vol. 3, 1-45, 1975.
12. Purpura, D.P.: Developmental pathobiology of cortical neurons in immature human brain. En *intrauterine asphyxia and the developing fetal brain*. L. Gluck (Ed). Year Book Med. Publ. Chicago, 1977.
13. Myers, R.E.: Experimental models of perinatal brain damage: Relevance to human pathology. En Gluckl. (Ed) *Intrauterine asphyxia and the developing fetal brain*. Chicago. Year Book Med. Publ. 1977.
14. Danes, G.S.: Foetal and neonatal physiology. Chicago. Year Book, 1968.
15. Svenningsen, N.W. y cols.: Brain-Orientated intensive care treatment in severe neonatal asphyxia. *Arch. Dis. Child.* 57, 1976-183, 1982.
16. Amiel Tison, C.: «Standardizing the physical examination during the first year, en *Intrauterine asphyxia and the developing fetal brain*. L. Gluck (Ed). Year Book Med. Publ. Chicago, 1977.
17. Zachau Christiansen, B.; Ross, E.M.: *Babies: human development during the first year*. John Wiley and sons. London, 1975.
18. Scott, H.: Outcome of very severe birth asphyxia. *Arch. Dis. Childh.* 51. 712, 1976.
19. Dupic, Y.: Souffrance foetal aigue: pronostic neurologique a moyen terme. *Pediatrie* 34:777, 1979.
20. De Souza, S.W.; Richards, B.: Neurological sequelae in newborn ba-

bies arter perinatal asphyxia. *Arch. Dis. Child.* 53, 564, 1978.

21. Nelson, K.B., Ellenberg, J.H.: Apgar scores as predictors of neurological disability. *Pediatrics.* 68, 1. 36, 1981.

22. Andre, M. y cols.: Souffrance foetales aigue et deficiences mentales. Etude prospectiva. *Arch. Fr. Pediatr.* 38:525-531, 1981.

23. I. Cabal, J.E. Hodgman: Neonatal monitoring: Arterial and venous pressure. Neonatal pulmonary care Addison-wesley Publ. Co. Reading, Massachusetts, 1979.

24. X. Hernandez, M. Dehan, F. Roset y cols.: Retentissement cardiaque d'une anoxie perinatale. *Arch. Fr. Pediatr.* 39:101-104, 1982.

25. S.J. Horwitz, C. Amiel-Tison: Problemas neurológicos neonatales. En asistencia del R.N. de alto riesgo. M. Klauss A. Fanarof F. Ed. Panamericana. Buenos Aires, 1980.

26. L. Gluck: Intrauterine asphyxia and the developing fetal brain. Year Book. Med. Publ. Inc. Chicago, 1977.

27. P.M. Firhardinge: Complications of asphyxia and their therapy en Intrauterine asphyxia and the developing fetal brain. L. Gluck (Ed.) Year Book Med. Publ. Chicago, 1977.

28. E. Bancalari, J.A. Berlin: Aspiración de meconio y otros trastornos asfícticos. *Clinicas de Perinatología.* Vol. 21, P. 317, 1978.

29. Oh. W.: Renal Function and clinical disorders in the neonate. *Clinics in Perinatology.* Vol. 8. N.º 2. June 1981.

30. Ivey, H.H.: Asphyxiated bladder as a cause of delayed micturition in the newborn. *J. Urol.* 120; 498. 1978. (Tomado del Year Book 1980).

31. Dauber, I.M.; Kraus, A.N.; Symchyck, P.S. y cols.: Renal failure following perinatal anoxia. *J. Pediatr.* 88:851, 1976.

32. Hathaway, W.E., Bonnar, J.: Perinatal coagulation. Monographs in neonatology. P. 133. Grune and stratton Inc. New York, 1978.

33. E.G. Brown E.G., Swett A.Y.: Neonatal necrotizing enterocolitis. Monographs in neonatology. Grune and stratton. Inc. New York 1980.

34. Tsangycas, R.C.: Neonatal Hypocalcemia in infants with birth asphyxia. *J. Pediatr.* 84:428-1974.

35. S.A. Mendoza: Síndrome de secreción inadecuada de hormona anti-diurética. (Siadh). *Clin. Ped. Norteam.* 23. N.º 4; P. 681, 1976.

36. Eidelman, A.I. y cols.: Bicarbonate therapy revisted. *Am. J. Dis. Child.* 132; p. 847. 1978.

37. Kitterman, J.A.; Phibbs, R.H.; mal newborn infants. *Pediatrics.* 44: Tooley, W.H.: Blood pressures in normotensive newborns. *Am. J. Dis. Child.* 112: 1969.

38. Safar, P. y col.: Resuscitation after global brain ischemia anoxia. *Crit. Care Med.* 6, N.º 4. 199, 215, 1978.

39. Klatzo, I.: Cerebral oedema and ischaemia. Recent advances in neuropathology.

40. Batzdorf, V.: The management of cerebral edema in pediatric practice. *Pediatrics.* 58. N.º 1, 1976.

41. Vidyasagar, D.; Raju, T.N.K.: A simple noninvasive technique of measuring intracranial pressure in the newborn. *Pediatrics Suppl.* 59:957, 1977.

42. Hahn, J.F.: Edema cerebral y cuidados neuro intensivos. *Clin. Ped. Norteam.* Vol. 3, 1980.

43. Molina, V.; Krauel, J.; Baraibar, R. y cols.: Tratamiento antiedema cerebral en el recién nacido. NB 82. 46. XVI International Congress of Pediatrics. 599, 1980.

44. Breivik, H. y cols.: Clinical Feasibility trials of barbiturate therapy after cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 6, N.º 4, 228, 1978.

45. Brann, A.W.; Montalvo, J.M.: Barbitúricos y asfixia clin. *Ped. Norteam.* P:851, 1970.

46. Marchal y cols.: Traitement des souffrances cerebrales neonatales. *Pediatric.* XXVII. 7, 709, 1972.

47. J. Krauel, V. Volina, R. Baraibar: Monitorización de la frecuencia cardíaca instantánea en el neonato. Simposium Internacional sobre Monitorización Perinatal. Barcelona, 1980.

48. Alix, D.; Riche, C.; Gvedes, Y. y cols.: Problemes poses par l'utilisation dralde du phenobarbital chez le nouveau-ne. *Arch. Pediatr.* 39: 179-183, 1982.