

Encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal

Alva Moncayo E, Lam García A.

RESUMEN

La lesión cerebral hipóxico-isquémica está caracterizada por alteraciones bioquímicas y clínicas secundarias a períodos de asfixia perinatal y son responsables de deficiencias neurológicas incluidas; retraso mental, parálisis cerebral infantil, espasticidad, coreoatetosis, ataxia, epilepsia y en algunos casos la muerte. Las secuelas de la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) y su afectación en la función neurológica repercute en la dinámica familiar, y social, por ello resulta necesario identificar los factores de riesgo, medidas iniciales, pero sobre todo realizar la reanimación cardiopulmonar neonatal oportuna y eficiente. Es entonces necesaria la detección de complicaciones, y la decisión farmacológica específica útil en el daño hipóxico-isquémico para finalmente iniciar oportunamente la rehabilitación.

El propósito del presente artículo es revisar los conceptos actuales relacionados con la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica, que permitan reconocer algunos parámetros bioquímicos que a su vez determinen los factores de riesgo y el pronóstico.

Palabras clave: Hipoxia, isquemia, asfixia perinatal, parálisis cerebral infantil

Rev Mex Neuroci; 4(3):143-149

HYPOXIC.ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

ABSTRACT

The hypoxic-ischemic lesion is characterized by biochemical and clinic disorders secondary to neonatal asphyxia and are responsible of neurological deficits as mental retardation, cerebral palsy, spasticity, choreoathetosis, ataxia, epilepsy and sometimes, death.

Sequelae of anoxo-ischemic encephalopathy (AIE) and its consequences on neurological function affects family and social relationships. That is the reason why it is necessary to identify the risk factors, initial treatment and mainly, perform the early and efficient neonatal cardiopulmonary reanimation. It is necessary to detect complications and choose pharmacological treatment useful to diminish the hypoxic damage and finally initiate the rehabilitation on time. The purpose of this review is to update the current concepts related to pathophysiology, diagnosis and treatment of AIE, in order to recognize some biochemical features that are determinant for risk factors and prognosis.

Keywords: hypoxia, ischemia, perinatal asphyxia, cerebral palsy.

Rev Mex Neuroci; 4(3):143-149

INTRODUCCIÓN

La lesión cerebral hipóxico-isquémica está caracterizada por alteraciones bioquímicas y clínicas secundarias a períodos de asfixia perinatal y son responsables de deficiencias neurológicas incluidas: retraso mental, parálisis cerebral infantil, espasticidad, coreoatetosis, ataxia, epilepsia y en algunos casos la muerte.

Las secuelas de la encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) y su afectación en la función neurológica repercute en la dinámica familiar y social, por ello resulta necesario identificar los factores de riesgo, tomar medidas iniciales, pero sobre todo realizar la reanimación cardiopulmonar neonatal oportuna y eficiente. Es entonces necesaria la de-

tección de complicaciones, y la decisión farmacológica específica útil en el daño hipóxico-isquémico para finalmente iniciar oportunamente la rehabilitación. El propósito del presente artículo es revisar los conceptos actuales relacionados con la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica, que permitan reconocer algunos parámetros bioquímicos que a su vez determinen los factores de riesgo y el pronóstico.

DEFINICIÓN E INCIDENCIA

La EHI es una entidad neurológica debida a hipoxia e isquemia como resultado de la asfixia durante el período perinatal, donde las modificaciones bioquímico-fisiológicas que ocurren en las células neuronales vulnerables determinan su gravedad y la respuesta en el desarrollo psicomotriz del recién nacido.

Correspondencia:

Dr. Alva Moncayo Edith

Gabriel Mancera No. 1815-203,

Col. Del Valle 03100 México, D.F.

Vannucci reporta una incidencia de 2 a 4 x 1000 nacidos vivos de término, de los cuales del 15 al 20% desarrollaron EHI, y de éstos sólo el 25 % presentaron déficit neurológico.¹ En México existe una incidencia de 0.3 a 1.8 % y una morbi-mortalidad que varía entre el 8.5 y 42%.²

FISIOPATOLOGÍA

Las alteraciones en el tejido nervioso son debidas inicialmente a deficiencia de oxígeno, causada por dos mecanismos patogénicos involucrados: hipoxemia e isquemia; el balance de los datos clínicos y experimentales lleva a la conclusión de que la isquemia es más importante que la privación de oxígeno.

Las cinco causas generadoras de las lesiones hipóxico-isquémicas son originadas en la etapa perinatal e incluyen:⁴

1. Interrupción de la circulación sanguínea umbilical, que puede ser por compresión o accidentes en el cordón.
2. Modificaciones en el intercambio de gases placentarios (desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, placenta previa, insuficiencia placentaria).
3. Riego materno inadecuado a la placenta (hipotensión materna, hipertensión de cualquier causa o contracciones uterinas anormales).
4. Deterioro de la oxigenación (enfermedades cardiopulmonares, anemia).
5. Incapacidad del recién nacido para la expansión pulmonar, y para realizar la transición de la circulación fetal a la cardiopulmonar neonatal. La alteración primaria en el tejido neuronal durante el evento de hipoxia e isquemia es un deficiente aporte de oxígeno donde se conocen dos mecanismos patogénicos:

- a) Hipoxemia es la disminución o falta de oxígeno en uno o más tejidos del organismo incluyendo el torrente sanguíneo
- b) Isquemia es la reducción en la perfusión de sangre al cerebro debido a hipotensión sistémica, paro cardíaco o enfermedad vascular oclusiva, ambas como resultado de asfixia perinatal.³⁻⁴

Como respuesta a los efectos de la EHI existen alteraciones en la función cerebral como:

- a) Alteraciones regionales en compuestos de alta energía con disminución en con-

secuencia de los niveles de energía regionales y no regionales.

- b) Acúmulo de potasio extracelular generando falla eléctrica.
- c) Acidosis intracelular con efectos tempranos y de gran repercusión.
- d) Peroxidación lipídica y alteraciones de la actividad de Na, K y ATPasa, que alteran la interacción en la membrana lipídica y como consecuencia el influjo de los iones participantes en el potencial de acción neuronal.
- e) Alteraciones en la producción de neurotransmisores y el influjo iónico: como consecuencia existen modificaciones en los componentes que constituyen los neurotransmisores y es el caso del ácido gama-amino-butírico, adenosin monofosfato cíclico (AMP) y el monofosfato de guanosina cíclico (GMP), los cuales a su vez generan modificaciones en la liberación del calcio figura 1.

La hipoxia genera hipercapnia con efectos diversos que son:

1. Redistribución del flujo sanguíneo de órganos no vitales a órganos vitales preferentemente cerebro y la presencia de bradicardia a través de la regulación vagal.
2. Metabólicos. A medida que la hipoxia se perpetúa, los requerimientos energéticos de glucólisis aeróbica se empiezan a obtener de la glucólisis anaeróbica con mayor consumo de glucosa, y producción de piruvato, lactato, disminución del pH y presencia de acidosis metabólica. Como efecto de ello los movimientos corporales disminuyen y cesan los movimientos respiratorios, con pérdida de la amplitud e intensidad de la actividad eléctrica cerebral, y liberación de neuromoduladores inhibidores.⁵

La falta de compuestos intracelulares de fosfato de alta energía origina insuficiencia de la bomba de Na⁺/K⁺ y Ca-Mg seguida de la penetración osmótica de agua a las células ocasionando tumefacción intracelular (edema citotóxico).¹ Durante la primera hora posterior a la asfixia se restablece la reoxigenación y la reperfusión, de tal manera que el cerebro responde con un aumento en la producción de radicales libres que sólo causan lesiones cuando exceden a las defensas antioxidantes elaboradas por el cerebro. El O₂ en esta fase interviene en el restablecimiento del flujo junto con los ácidos grasos, que al fijarse con el hierro libre y el óxido nítrico intervienen en la formación de radicales libres, causando lesión irreversible del tejido cerebral con extensión del daño celular.⁶⁻⁷

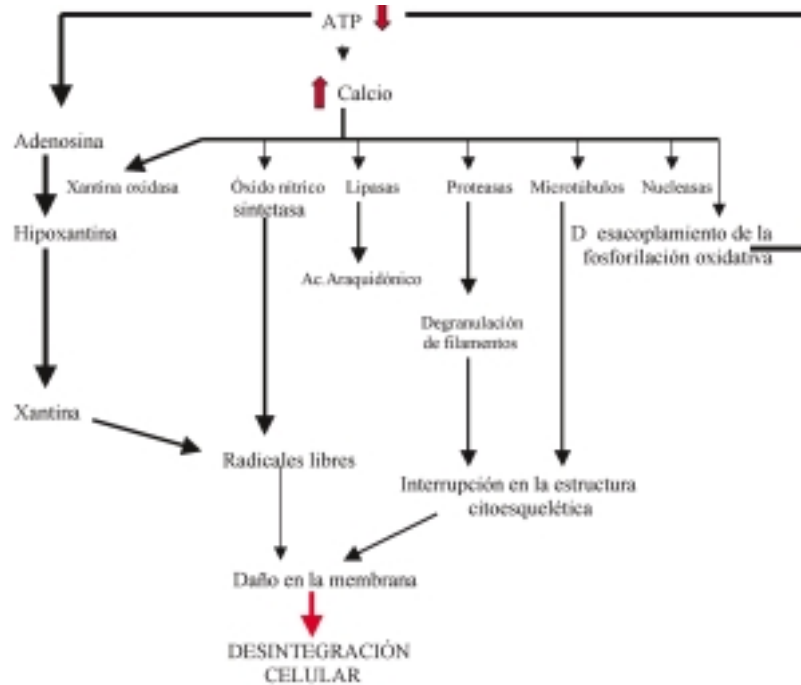


Figura 1. Flujograma que muestra la relación entre las alteraciones fisiopatológicas y la destrucción celular.

ESTADIO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DURACIÓN PROMEDIO
I	Estado de alerta excesivo Reflejos primarios aumentados Aumento de la actividad simpática (midriasis, ileo, hipersalivación)	24 HORAS
II	Letargo, Estupor, Hipotonía Reflejos primarios disminuidos Aumento de la Actividad Parasimpática Crisis epilépticas (presentes o ausentes)	5-7 días
III	COMA, Hipotonía, Disfunción de tallo, crisis epilépticas, Hipertensión intracraneana	> 7 días

Cuadro 1: Estadios clínicos de Finner

TIPOS DE CRISIS	Manifestaciones clínicas	EEG	Causas
SUTILES	Movimientos de pedaleo, chupeteo, de natación.	Inespecífico	Metabólicas EHI
CLÓNICAS	1. Focales 2. Multifocales	Puntas o polipuntas	EHI Hereditarias Errores innatos del metabolismo
TÓNICAS	Generalizadas?	Inespecíficas	Variables
MIOCLÓNICAS	1. Focales 2. Multifocales	Polipuntas Generalizadas	Multifactorial

Cuadro 2: Tipos de crisis epilépticas neonatales y sus variables mas frecuentes.

Durante la reperfusión en las primeras 72 horas, existe liberación de enzimas del grupo superóxido-dismutasa, endoperoxidasa y catalasas, que convierten el peróxido en agua y O₂ estable que participan directamente en el metabolismo del colesterol, alfa-tocoferol, ácido ascórbico y glutatión permite a las neuronas destruir rápidamente radicales libres, vía enzimática y no enzimática.⁸⁻⁹ Los radicales libres, el acúmulo de calcio intracelular y la sobre-estimulación por aminoácidos excitatorios son procesos neuroquímicos que se suman a la mayor extensión del daño cerebral después de la asfixia perinatal. Durante los eventos de la EHI se han identificado modificaciones anatomopatológicas en dos etapas, a saber:

MUERTE NEURONAL INMEDIATA

Caracterizada por tumefacción celular seguida por lisis de la membrana neuronal donde participan la bomba de Na/K, el glutamato y en forma paralela el ión cloro, y así entran moléculas de agua a la neurona y originan tumefacción y lisis de la membrana celular.

MUERTE NEURONAL TARDÍA

Esta forma de lesión neuronal requiere que haya Ca⁺⁺ durante la exposición a glutamato, activando en consecuencia los segundos mensajeros, la generación de radicales libres y alteraciones en la fosforilación oxidativa que finalmente son los mecanismos generadores de la muerte celular neuronal. Este proceso se presenta después de 24 horas, donde no se relaciona necesariamente a manifestaciones clínicas.¹⁰

Las variedades neuropatológicas de la EHI descritas de acuerdo a los hallazgos de necropsia incluyen;

1. Necrosis neuronal selectiva; En este grupo las regiones más sensibles al daño mencionado son las del hipocampo, núcleos basales en particular tálamo, tallo cerebral en particular núcleos craneales, puente y núcleos olivares inferiores, células de Purkinje y astas anteriores de la médula espinal.
2. El *Status marmoratus* es debido a una distribución anormal de mielina que da la apariencia marmórea, en la que conjuntamente existe proliferación capilar excesiva.
3. Daño cerebral parasagital; descrita como daño cortical y subcortical y de localización predominantemente parieto-occipital con necrosis de grado variable.
4. Leucomalacia periventricular, caracterizada por necrosis de sustancia blanca, centro semioval, de las radiaciones occipitales y temporales.

5. Necrosis cerebral isquémica focal o multifocal. Las alteraciones siguen trayectos arteriales donde se observa a nivel del tejido de sostén migración a los vasos de macrófagos y monocitos en las primeras 24-48 horas, y tardíamente se forman cavidades. Las lesiones en más del 90% son unilaterales y de acuerdo a la severidad se extienden a múltiples regiones.

DATOS CLÍNICOS

Sarnat en 1976 considera a la EHI en tres etapas tomando en cuenta las características clínicas, electroencefalográficas y el pronóstico.⁵ Finner en 1985,¹¹ adapta estos conceptos de EHI en tres categorías aún vigentes (Cuadro 1):

- a) Estadio Leve
- b) Estadio moderado
- c) Estadio severo

Las crisis epilépticas ocurren en el 50-70% de los recién nacidos asfixiados de término y aparecen dentro de las primeras 24 horas de vida con los tipos de crisis descritas por Volpe¹² y colaboradores con evolución variable y pudiendo progresar en diferentes condiciones y sólo en algunos casos hasta un estado epiléptico (Cuadro 2).

Las repercusiones sistémicas son variables y los órganos más sensibles a la hipoxia e isquemia son en orden de frecuencia; corazón, pulmones, hígado, riñón, intestino; las alteraciones metabólicas consecuentes nos permiten identificar la severidad de los daños y sus posibles repercusiones inmediatas y tardías que generan la acción terapéutica óptima para permitir una mejor recuperación.

DIAGNÓSTICO

Es importante insistir en la importancia de una buena Historia Clínica que permita conocer los antecedentes maternos, la evolución del embarazo y una serie de estudios prenatales que conducirán a la detección oportuna de fetos con riesgo de sufrir asfixia. En la última década la valoración del Perfil Biofísico Fetal y estado ácido-base antes del parto y durante el mismo, incluye los siguientes parámetros, que en forma oportuna pueden disminuir el daño agudo y crónico.¹²⁻¹³

1. Factores que reflejan el estado fetal agudo
 - ◆ Reactividad de la Frecuencia Cardíaca Fetal.
 - ◆ Movimientos respiratorios fetales, Movimientos corporales mayores Tono fetal.
 - ◆ Postura y movimientos flexores-extensores.

2. Factores que reflejan el estado fetal crónico
 - ◆ Volumen y características del líquido amniótico.
 - ◆ Características macroscópicas de la placenta.

La utilidad del estudio debe sustentarse en una valoración integral, en principio los antecedentes, seguida por la valoración clínica y el perfil biofísico fetal cuya evaluación integral puede disminuir el riesgo de EHI.¹⁴⁻¹⁵

3. Estado ácido-base fetal

La medición del estado ácido-base se realiza mediante la obtención de muestra sanguínea de arterias superficiales de cráneo o del cordón umbilical al momento del nacimiento.¹⁶⁻¹⁸ Existe correlación directa entre una acidosis metabólica severa y un Apgar bajo, incrementando la incidencia de asfixia y complicaciones multiorgánicas, no así cuando la acidosis es puramente respiratoria y el exceso de base es mayor o igual a 6.6 mmol/L que sugieren un período de asfixia de corta duración sin repercusión en otros aparatos y sistemas.¹⁷⁻¹⁸

4. Apgar

Es bien conocido que su finalidad es valorar el estado clínico del recién nacido al nacimiento y guiar las medidas de reanimación adecuadas para lograr la transición del ambiente fetal al neonatal. Se ha propuesto que la puntuación de 0 a 3 persistentes a los 10, 15 y 20 minutos tienen una relación con el mal pronóstico neurológico a largo plazo.¹⁹ sin embargo los estudios relacionados con este concepto no tienen grupos controles ni reportes de validación de conceptos, no obstante vale la pena considerarlos por ser estudios observacionales.

Estudios de laboratorio.

- ◆ Biometría hemática completa
- ◆ Examen general de orina.
- ◆ Química sanguínea
- ◆ Calcio, Fósforo y Magnesio
- ◆ Electrolitos séricos
- ◆ Pruebas de función hepática
- ◆ Enzimas: CPK y de acuerdo al caso sus fracciones (BB, MM, MB)
- ◆ Gases sanguíneos arterial o capilar
- ◆ LCR

La realización de cada uno de ellos debe ser considerada tomando en cuenta la información obtenida inicialmente y durante la evolución, e inclusive extenderlos a los estudios que pueden considerarse específicos:

Estudios de laboratorio

- ◆ Inmunoglobulinas en suero y Anticuerpos para TORCH/HIV.
- ◆ Cultivo viral.
- ◆ Estudio metabólico de sangre y orina incluyendo lactato y amonio.

Estudios de Gabinete

Neuroimagen:

- a) Radiografías simples
- b) Ultrasonografía transfontanelar
- c) Tomografía computada de cráneo
- d) Resonancia magnética.

Estudios Neurofisiológicos

- a) Electroencefalograma
- b) Potenciales provocados
- c) Videoelectroencefalografía

Todos estos estudios permiten correlacionar o en su caso confirmar posibles causas que no son evidentes con la exploración física, como los trastornos de migración neuronal que sin duda la resonancia magnética nos ha permitido conocer e identificar cada vez con mas frecuencia; dichas alteraciones son generadoras de secuelas neurológicas variables, pero nunca serán determinantes para su manejo integral. En el recién nacido pretérmino los estudios funcionales permiten conocer la madurez bioeléctrica y su posible relación con la respuesta y evolución clínica.

TRATAMIENTO

No existe hasta la fecha un manejo racional de la encefalopatía hipóxico-isquémica. Las medidas iniciales trataron de combatir el edema cerebral desde la restricción de líquidos hasta el uso de medicamentos esteroideos y agentes hiperosmolares; en la actualidad la mayoría de las investigaciones están encaminadas a proporcionar fármacos que actúen en forma específica sobre los diversos mecanismos que generan daño cerebral secundario a esta patología.

El manejo médico inicial debe incluir:

- a) Control térmico adecuado
- b) Corrección del estado ácido-base, hídrico y calórico
- c) Suplemento de O₂ de ser necesario
- d) Corrección de volemia y anemia en caso necesario
- e) Uso de antibióticos en caso de infecciones
- f) Otros fármacos pueden incluirse.³⁵

◆ Glucocorticoesteroides

Su uso se basa en que estas drogas efectivamente reducen la extensión del edema vasogénico subagu-

do o crónico que suele presentarse en TCE o tumores, no obstante por su utilidad como neuroprotector, aunque controvertida, se utiliza.²⁹

◆ Fenobarbital

El uso de barbitúricos como protectores cerebrales ha sido sujeto de estudio desde hace más de 20 años; su uso se basa en mecanismos de neuroprotección con disminución del metabolismo oxidativo cerebral, pero también se ha encontrado que disminuyen la excitotoxicidad por acción indirecta en el glutamato 1.³⁰

Hall y cols.³⁰ analizan la evolución en pacientes tratados con altas dosis de fenobarbital (40 mg/kg) y su evolución con tres años de seguimiento, detectando respuesta satisfactoria. Otros trabajos utilizan solo en caso de estado epiléptico diazepam, lorazepam o paraldehído con resultados variables.^{31-32.}

◆ Inhibidores de los radicales libres de O₂

Las drogas que inhiben o destruyen la formación de radicales libres de O₂ o que rápidamente reducen la severidad del daño cerebral como el alopurinol y el oxipurinol son agentes inhibidores de la xantina-oxidasa.

La Indometacina, inhibidor de la ciclo-oxigenasa y fosfolipasa también ha demostrado que aminora este daño. Por último los llamados²¹ amino-esteroides han demostrado ser neuroprotectores en los animales inmaduros y adultos previniendo la peroxidación lipídica del Fe⁺⁺, actuando en los vasos sanguíneos cerebrales para reducir el daño durante la reperfusión. La circulación de células inflamatorias endógenas recientemente se sugiere que actúan como mediadores del daño hipóxico-isquémico en el cerebro inmaduro para la producción de radicales libres.

El factor activador plaquetario, inflamatorio fosfolípido sintetizado en el cerebro, aumenta su

concentración en la isquemia cerebral; posiblemente este factor antagonista de activación plaquetaria BN 52021 atenúa el daño si se administra durante la reperfusión y hasta 2 horas después del evento hipóxico-isquémico.¹

◆ Antagonistas de los aminoácidos excitatorios

Considerando que en la EHI existe una excesiva estimulación de los receptores de superficie, se investigan fármacos que bloquean su acción postsináptica, como el dextrometorfan, ketamina, MK-801 y NBQX, los dos últimos en fase de investigación, y los primeros con pocos reportes.

◆ Bloqueadores de los canales de Ca⁺⁺

El Ca⁺⁺ incrementa su concentración intracelular, de manera que las drogas que inhiben su influjo dentro de las neuronas como la flunarizina y la nimodipina son de las más eficaces para reducir la extensión del daño en animales adultos, pero a pesar de ello la experiencia es reducida.

PRONÓSTICO

La Encefalopatía Hipóxico-Isquémica como entidad secundaria a asfixia ocupa según algunos estudios el 2º lugar como complicación posterior a asfixia.³⁶ Su evolución a largo plazo en consecuencia debe evaluarse desde el inicio de las manifestaciones:

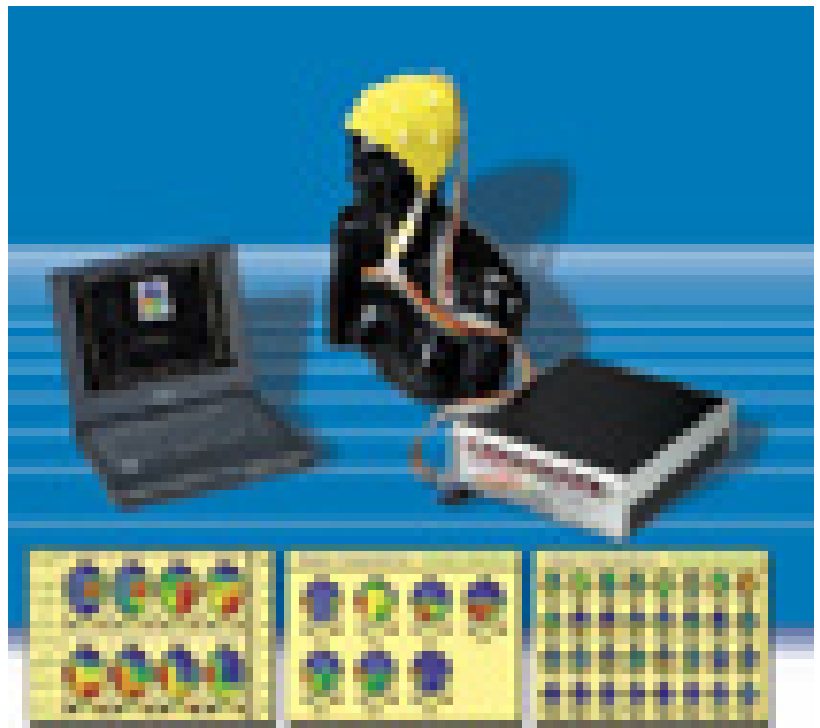
- ◆ Presencia de meconio
- ◆ Perfil biofísico fetal
- ◆ Monitoreo cardíaco
- ◆ Estado ácido-base
- ◆ Patrón respiratorio
- ◆ Examen neurológico
- ◆ Estudios de gabinete en su conjunto (USG, TC, MRI, EEG, PET, etc)

Todo ello contribuirá a conocer la severidad de las secuelas e iniciar tempranamente una rehabilitación integral.

REFERENCIAS

1. Vannucci R.C. y Jeffrey M.P. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 1997; 100(6): 1004-14.
2. Carbajal-Ugarte JA, Pastrana H.E. Valor predictivo de asfixia perinatal en niños nacidos de mujeres con riesgo obstétrico. *Rev. Mex. Pediatr* 2002;69(1):10-
3. Volpe J.J. *Neurology of the newborn*. Cap. 6 Philadelphia W.B. Saunders, 1995, pages 161-195.
4. Carter B.S., Maj M.C., Haverkamp A.D., Merenstein G.B. Definición de asfixia perinatal aguda. *Clínicas de Perinatología. Asfixia perinatal*. Ed. Interamericana Philadelphia, 1993 pp. 311-326.
5. Sarnat HB, y Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976;33:696-705.
6. Dorrepaal CA, Berger HM, Benders M, Zoeren-Grobeen D. Nonprotein-bound iron in postasphyxial reperfusion injury of the newborn. *Pediatrics* 1996;98 (5):883-9.
7. Bracci R, Perrone S, Buonocore G. Red blood cell involvement in fetal/neonatal hypoxia. *Biology of the neonate* 2002;79:210-12.
8. Saugstad O.D. Role of xanthine oxidase and its inhibitor in hypoxia: reoxygenation injury. *Pediatrics* 1996;98(1):103-7.
9. Supnet MC, Walther FJ. Plasma xanthine oxidase and lipid hydroperoxide levels in preterm infants. *Pediatric Res* 1994;36:283-7.
10. Roldan A, Figueras-Aloy J, Deulofeu R, Jimenez R. Glycine and other neurotransmitter aminoacids in cerebrospinal fluid in perinatal asphyxia and neonatal hypoxic-ichaemic encephalopathy. *Acta Paediatr* 1999;88:1137-41.
11. Finner NN, Robertson CM, Richard RT, Pinell LE, Paters KL. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. *The J of Pediatrics* 1981;98(1):112-7.
12. Volpe JJ. Neonatal seizures. Cap. V. in: Volpe JJ of *Neurology of the Newborn*. Third ed. Saunders Co. Philadelphia 1995. pp 172-207.

13. Mannig FA, Bondaji N, Harman CR, Casiro O, Menticoglous, Morrison I, Berck DJ. Fetal assessment based of fetal biophysical profile scoring. VIII. The incidence of cerebral palsy in tested and untested perinates. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(4):696-705.
14. Manning FA, Snijders R, Harman CR, Nicolaidis K, Mneticoglou S, Morrison I. Fetal biophysical profile score. VI. Correlaition with antepartum umbilical venous fetal ph. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(4):755-63.
15. Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, Grether JK. Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *N Eng J Med* 1996;334(10):613-18.
16. Gonzalez de Dios J, Moya BM, Rodoreda BA. Registro cardiotocográfico y asfisia perinatal: ¿persiste la controversia? *Rev Esp Pediatr* 1998;54(5):386-93.
17. Dildy GA, Throrp JA, Yeast DJ, Clark SL. The relationship between oxygen saturation and ph in umbilical blood: implications for intrapartum fetal oxygen saturation monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(3):682-87.
18. Low JA, Panagiotopoulos C, Derrick JE. Newborn complications intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the term fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(4):1081-87.
19. Low JA, Lindsay BG, Derrick JE. Threshold of metabolic acidosis associated with newborn complications. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(6):1391-4.
20. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. *Pediatrics* 1981;68(1):36-44.
21. Mandel R, Martinot a, delepouille F, Lamblin MD, Laureau E, Vallee I, Leclere F. Prediction of outcome after hypoxic-ischemic encephalopathy: A prospective clinical and electrophysiologic study. *The J of Pediatrics* 2002;141(1):45-50.
22. Toet MC, Vander Meij W, S de Vries L, Uiterwaal C. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates. *Pediatrics* 2002;109(5):772-9.
23. Al Naqeeb N, Edwards D, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics*1999;103(6):1263-71.
24. Pidcock FS, Graziani LJ, Stanley C, Mitchell G, Mreton D. Neurosonographic features of periventricular echodensities associated with cerebral palsy in preterm infants. *The J of Pediatrics* 1990;116(3):417-22.
25. Hemorrhagic periventricular leukomalacia: diagnosis by real-time ultrasound and correlation with autopsy findings. *Pediatrics* 1982;69:282-4.
26. Azzarelli B, Caldemeyer SK, Phillips JP, DeMeyer W. Hypoxic-ischemic encephalopathy in areas of primary myelination: A neuroimaging and PET study. *Ped Neurol* 1995;14(2):108-16.
27. Sie LTL, Van der Knaap MS, Oosting J, de VRIES Is, Valk J. MR Patterns of hypoxic-ischemic brain damage after prenatal, perinatal or postnatal asphyxia. *Neuroped* 200;31:128-36.
28. Biagioni E, Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, Azzopardi D, Frisone MF, Cioni G, Dubowitz L. Comined use of electroencephalogram and magnetic resonance imaging in full term neonates with acute encephalopathy. *Pediatrics* 2001;107(3):461-68.
29. Baumgart S, Graziani L. Predicting the future for term infants experiencing an acute neonatal encephalopathy: electroencephalogram, magnetic resonance imaging or crystal ball? *Pediatrics* 2001;Sup: 588-90.



TIC Postura con Múltiplos Cerebrales

El tiempo es el factor clave

Reservados todos los derechos. No se permite la explotación económica ni la transformación de esta obra. Queda permitida la impresión en su totalidad.

<http://www.angmappi.com>

Tel. 01 11 20 70 70 70 info@angmappi.com

30. Vannucci RC. Current and potentially new management strategies for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1990;85(6):961-8.
31. Hall RT, Hall FK, Daily DK. High-dose Phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: A randomized, prospective study with three-year follow-up- *The J of Pediatrics* 1998;132(2):345-8.
32. Aggarwal R, Deorari AK. Postresuscitation management of asphyxiated neonates. *Indian J of Pediatrics* 2001;68 (12)1149-53.
33. Vannucci RC. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol* 2000;17(3):113-20.
34. Van den berg PPNelen W, Nijland R, Kollee LA, Nijhuis JG, Eskes T Neonatal complications in newborns with umbilical artery ph <7.00 *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(5):1152-7.
35. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: A safety study. *Pediatrics*1998;102(4):885-92.
36. Gunn AJ, Bennet L. Is temperature important in delivery room resuscitation? *Sem in neonatology* 2001;6(3):241-9.
37. Hernández A JL, Ballesteros-Trujillo A, Cortés- Gallo G. Seguimiento a un año de recién nacidos a término con asfisia perinatal grave. Evaluación de factores perinatales posiblemente relacionados con secuelas neurológicas. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1996;56(1):17-20.

