

Manejo del recién nacido a término con asfixia perinatal

JOSÉ MARTÍNEZ^a Y MÁXIMO VENTO^b

^aÁrea de Pediatría y Neonatología. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid. España.

^bServicio de Neonatología. Hospital La Fe. Valencia. España.

jamartinezo@fhalcorcon.es; maximo.vento@uv.es

La prolongación de un período de hipoxia-isquemia en el feto puede llevar a un déficit energético multiorgánico, causando la aparición de una asfixia perinatal (APN)¹. Casi 1 millón de niños mueren cada año en el mundo por APN; otro millón queda con discapacidades permanentes que, cuando afectan al sistema nervioso central, constituyen la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal (EHIN), considerada la causa conocida más frecuente de lesión cerebral neonatal²⁻⁵. Las posibilidades de neuroprotección ante la EHIN se condicionan por: *a*) la existencia de un intervalo entre la aparición del accidente hipóxico-isquémico y la activación de los mecanismos que regulan la muerte neuronal tardía ("ventana terapéutica")^{3,6}; *b*) la incapacidad actual para prever qué niños desarrollan una APN, y cuáles de ellos tienen riesgo real de padecer secuelas significativas o muerte⁶ y *c*) la dificultad para conseguir pacientes suficientemente numerosos y homogéneos para realizar ensayos clínicos sobre estrategias de neuroprotección con adecuada significación estadística⁶.

Puntos clave

- Las características del cerebro en desarrollo lo hacen particularmente vulnerable a la excitotoxicidad, el estrés oxidativo, el daño inflamatorio y la inestabilidad hemodinámica.
- Es esencial en el neonato asfíctico la monitorización permanente de temperatura, hemodinámica, parámetros gasométricos y actividad cerebral, así como el control frecuente de parámetros hematológicos, glucemia y iones.
- La pronta recuperación de la homeostasis y su preservación con la rápida corrección de cualquier desviación son la estrategia neuroprotectora más eficaz y factible actualmente. Cualquier tratamiento específico es hoy por hoy experimental.
- Debe actuarse con especial firmeza ante la aparición de convulsiones, hipocapnia, hipoglucemia, hipotensión o hipertermia.

Factores fisiopatológicos determinantes

Los factores más relevantes en la cadena de sucesos que determinan la muerte celular en la APN son:

- La depleción energética, factor determinante que induce la disfunción de las bombas iónicas dependientes de ATP; la consiguiente acumulación intracelular de cationes provoca la despolarización de la membrana y la acumulación de agua intracelular (edema citotóxico). En concreto, el aumento de calcio intracelular induce la activación de distintos sistemas enzimáticos (fosfolipasas, endonucleasas, proteasas, óxido nítrico sintetasas [NOS] y caspasas) que provocan daño estructural, inducen apoptosis y agravan el déficit energético y el estrés oxidativo^{3,5,7,8}.
- La despolarización provoca la liberación y acumulación de aminoácidos excitotóxicos como el glutamato. Éste es una pieza tan decisiva en la génesis de la lesión cerebral⁹ que existe una correlación directa entre su acumulación y el grado de destrucción celular en modelos experimentales de EHIN⁸. El glutamato aumenta el calcio intracelular y estimula la síntesis de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y de óxido nítrico (NO)⁹.
- Las citocinas como el TNF α y la interleucina 1 participan en la aparición de edema citotóxico y en procesos de estrés oxidativo, inhiben la recaptación de glutamato y la diferenciación de precursores de oligodendroglía, aumentan la expresión de NOS inducible y son activas en la puesta en marcha de mecanismos de apoptosis^{2,3,10}.
- La producción masiva de NO lesiona el ADN^{4,7} y agrava el fallo energético, bloqueando irreversiblemente la cadena mitocondrial al consumir todo el glutatión⁴; si además hay concentraciones elevadas de anión superóxido, como en la reperfusión, su asociación con el NO genera peroxinitrito, un potente radical libre⁷.

Por otra parte, el cerebro neonatal presenta unas peculiaridades que lo hacen más vulnerable a la asfixia:

- Es hipersensible al glutamato, que produce una respuesta más intensa y prolongada que en el cerebro maduro⁹.
- Su rápido crecimiento implica una alta tasa metabólica y de extracción de oxígeno, pero con mecanismos de recaptación de glucosa inmaduros, lo que lo hace menos resistente a la hipoglucemia y a la hipoxia-isquemia^{2,5,11}.



- La carencia relativa de antioxidantes, junto con un metabolismo férrico acentuado, especialmente en las células gliales, lo hace muy susceptible a los radicales libres².
- El flujo sanguíneo cerebral del neonato tiene un rango de autorregulación limitado y muy dependiente de una actividad endotelial normal, que se pierde rápidamente durante la hipoxia moderada^{2,11,12}. La circulación cerebral es terminal, la distribución arterial, inmadura, y el acoplamiento metabolismo-microcirculación, muy intenso y con grandes diferencias regionales¹¹, lo que determina la variabilidad geográfica de la vulnerabilidad a la asfixia⁷.

Manejo general del neonato asfíctico

La APN se asocia a una disfunción multiorgánica, cuyas consecuencias pueden agravar la lesión neurológica. Así, se debe recuperar la homeostasis lo antes posible, lo que constituye hoy en día la posibilidad más realista de conseguir una recuperación con las mínimas secuelas.

Limitación del aporte de oxígeno en la reanimación

Su fundamento es limitar la generación de radicales libres y, por ende, la agresión oxidativa derivada de éstos¹. Se ha demostrado en estudios clínicos que es posible reanimar con aire

ambiental a recién nacidos asfíxiados con peso superior a 1.000 g¹³, causando además un menor y más breve estrés oxidativo¹⁴; existe una correlación directa entre grado de estrés oxidativo perinatal y daño tisular¹⁵. Recientemente se ha sugerido que la reducción del aporte de oxígeno en la reanimación del neonato asfíctico podría reducir la mortalidad¹⁶. Así, en la última guía clínica del International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), se indica que la prioridad en una reanimación es conseguir una adecuada expansión pulmonar mediante una correcta ventilación, considerando la necesidad de oxígeno suplementario en niños con cianosis central persistente, pero evitando en todo momento el exceso de oxigenación tisular¹⁷.

Temperatura

La hipertermia durante las primeras fases posteriores a una APN agrava el daño neurológico¹⁸, por lo que debe evitarse activamente. Por otro lado, dado que los estudios con hipotermia terapéutica siempre la inician después de la estabilización del paciente, la evidencia actual aconseja, durante la reanimación y las horas siguientes, mantener una temperatura corporal normal¹⁷, aunque siempre más cercana al límite inferior que al superior, y con vigilancia activa (control térmico, si es posible con servocontrol).

Hemodinámica

Es de extrema importancia mantener una presión arterial dentro de límites normales, ya que la pérdida de la capacidad autorreguladora cerebral facilita que la hipotensión agrave la isquemia y la hipertensión provoque una hemorragia intracraneal¹⁸. Por otra parte, el llamado “fenómeno de no reflujo”, debido al espasmo arterial y la aparición de trombos, determina que la perfusión cerebral sólo se garantice con una presión intravascular apropiada^{2,7}. Es necesaria pues la monitorización hemodinámica, con uso ágil de fármacos vasoactivos.

Respiratorio

La hipercapnia leve es beneficiosa experimentalmente, pero sin asociar acidosis, por lo que es difícil su uso clínico³. Debe evitarse la hipocapnia, que es un potente vasoconstrictor cerebral³ y podría inducir apoptosis¹⁹. Por otro lado, aunque es evidente que tras una APN debe remediarse la hipoxia, ya se ha comentado el papel lesivo de la hiperoxia^{3,13-16}. Todos estos condicionantes hacen esencial la monitorización gasométrica continua, o en su defecto los controles muy frecuentes.

Homeostasis hidroelectrolítica y metabólica

Debe vigilarse el mantenimiento del equilibrio iónico extracelular, evitando alteraciones adicionales del potencial de membrana de las células cerebrales aún funcionantes¹⁸. No está justificada una restricción hídrica agresiva como preventivo del edema cerebral, ya que las características del neonato (con suturas y fontanelas craneales abiertas) determinan que este edema no comprometa significativamente el flujo cerebral salvo en casos graves²⁰. Así, aunque evitando la sobrehidratación, el aporte de fluidos debe ajustarse para asegurar una presión de perfusión cerebral suficiente¹⁸.

Pese a los resultados positivos en modelos experimentales¹⁸, no hay evidencia de un efecto protector de la hiperglucemia en humanos; sí es en cambio evidente el carácter lesivo de la hiperglucemia². Así, aun sin programar una hiperglucemia, los aportes de glucosa deben ser generosos, con controles seriados que garanticen una glucemia bien alejada del límite inferior de la normalidad¹⁷.

Hematológico

Aunque parece razonable la prevención de la formación de trombos, dado el “fenómeno de no reflujo”, los antitrombóticos no han ofrecido buenos resultados y, por contra, exponen a estos pacientes a efectos secundarios peligrosos, por lo que no puede recomendarse su uso generalizado¹⁸. Sí resulta esencial mantener dentro de la normalidad la cifra de hemoglobina, evitando problemas adicionales tanto de oxigenación tisular por anemia como de flujo visceral por hiperviscosidad, y vigilar la coagulación.

Infecioso-inflamatorio

Pese a lo destacado de la infección-inflamación en la APN⁴, el uso profiláctico de antibióticos no ha mostrado beneficios en pacientes asfícticos. Lo correcto es extremar la vigilancia

para evitar, y en su caso detectar y tratar precozmente, cualquier infección. En cuanto a los antiinflamatorios, los corticoides se asocian a efectos secundarios potencialmente lesivos, lo que contraindica su uso²⁰. Aunque existen datos que sugieren que el uso prenatal de indometacina puede reducir el riesgo de hemorragia intracraneal, no hay estudios sobre su empleo tras APN, y tampoco de otros antiinflamatorios no esteroideos.

Neurológico

Las convulsiones postasfícticas pueden aumentar el daño cerebral al incrementar la excitotoxicidad y el consumo metabólico²¹, y deteriorar la homeostasis cardiorrespiratoria, por lo que deben tratarse agresivamente, recurriendo si es preciso a varios fármacos; ello obliga a extremar la vigilancia de posibles efectos secundarios, especialmente hematológicos^{3,4,20}. Dadas la dificultad de interpretar correctamente los movimientos anómalos del neonato y la frecuente presencia de convulsiones subclínicas, es recomendable la monitorización de estos niños con un dispositivo de electroencefalografía continua.

El dolor resulta perjudicial en un neonato asfíctico, ya que aumenta la actividad cerebral y, por tanto, el consumo energético, por lo que debe ofrecerse sedoanalgesia de forma diligente¹⁸.

Como ya se ha mencionado, el intento de reducir el edema cerebral no ofrece beneficios significativos sobre el flujo cerebral, y en cambio varios de los fármacos empleados a tal fin, especialmente el manitol, han mostrado ser perjudiciales²⁰.

Manejo específico

Hasta la fecha, el único tratamiento específico que ha mostrado algún beneficio clínico en neonatos asfícticos, al menos en aquellos con afección electroencefalográfica moderada, ha sido la hipotermia (véase la reciente revisión de García-Alix y Martínez²²). Algunos tratamientos, como el fenobarbital a dosis altas, el alopurinol o el magnesio prenatal, ofrecieron resultados positivos preliminares, no confirmados luego^{7,20}. Existen muchos estudios experimentales que muestran diversos grados de neuroprotección, por ejemplo con inhibidores de caspasas o de sintetasas de NO^{4,7}, por ahora muy alejados de una posible aplicación práctica. Más sólidos y prometedores son los resultados de estudios con eritropoyetina²³; y recientemente surgen también interesantes resultados con cannabinoides²⁴.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■ Ensayo clínico controlado

1. Niermeyer S, Vento M. Is 100% oxygen necessary for the resuscitation of newborn infants? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;15:75-84.
2. Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2001;7:56-64.
3. ● Du Plessis AJ, Volpe JJ. Perinatal brain injury in the preterm and term newborn. *Curr Opin Neurol.* 2002;15:151-7.
4. Jensen A, Garnier Y, Middelstein J, et al. Perinatal brain damage—from pathophysiology to prevention. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;110:S70-9.
5. ●● Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med.* 2004;351:1985-96.

6. Groenendaal F, De Vries L. Selection of babies for intervention after birth asphyxia. *Semin Neonatol.* 2000;5:17-32.
7. Hamrick SEG, Ferriero DM. The injury response in the term newborn brain: can we neuroprotect? *Curr Opin Neurol.* 2003;16:147-54.
8. Fernández-López D, Martínez-Orgado J, Casanova I, Bonet B, Leza JC, Lorenzo et al. Immature brain slices exposed to oxygen-glucose deprivation as an in vitro model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Neurosci Meth.* 2005;145:205-12.
9. Johnston MV. Excitotoxicity in neonatal hypoxia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2001;7:229-34.
10. Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nature Rev Neurosci.* 2001;2:734-44.
11. Martínez-Orgado J, Ruiz-Gayo M, Cano MV, Alonso MJ, González R, Bonet B, et al. Metabolismo neuronal en el daño hipóxico-isquémico. Isquemia y reperfusión cerebral. *Revista Latinoamericana de Neonatología (RELAN).* 1999;1 Supl 1:235-42.
12. Martínez-Orgado J, González R, Alonso MJ, Rodríguez-Martínez MA, Sánchez-Ferrer CF, Marín J. Endothelial factors and autoregulation during pressure changes in isolated newborn piglet cerebral arteries. *Pediatr Res.* 1998;44:161-7.
13. Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: An International controlled trial: The Resair 2 study. *Pediatrics.* 1998;102:e1.
14. Vento M, Asensi M, Sastre J, García-Sala F, Pallardó FV, Viña J. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics.* 2001;107:642-7.
15. Vento M, Sastre J, Asensi M, et al. Room-air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen. *Am J Resp Crit Care Med.* 2005;172:1-6.
16. Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biol Neonate.* 2005;87:27-34.
17. International Liaison Committee on Resuscitation. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: neonatal resuscitation. *Pediatrics.* 2006;117:e978-88.
18. ● Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 1997;100:1004-14.
19. Fritz KI, Ashraf QM, Mishra OP, et al. Effect of moderate hypocapnic ventilation on nuclear DNA fragmentation and energy metabolism in the cerebral cortex of newborn piglets. *Pediatr Res.* 2001;50:586-9.
20. ●● Whitelaw A. Systematic review of therapy after hypoxic-ischemic brain injury in the perinatal period. *Semin Neonatol.* 2000;5:33-40.
21. Yager JY, Armstrong EA, Miyashita H, et al. Prolonged neonatal seizures exacerbate hypoxic-ischemic brain damage: correlation with cerebral energy metabolism and excitatory amino acid release. *Dev Neurosci.* 2002;24:367-81.
22. García-Alix A, Martínez M. Neuroprotección mediante hipotermia moderada en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. *An Pediatr Contin.* 2005;3:427-30.
23. Spandou E, Papadopoulou Z, Soubasi V, Karkavelas G, Simeonidou C, Pazaiti A, et al. Erythropoietin prevents long-term sensorimotor deficits and brain injury following neonatal hypoxia-ischemia in rats. *Brain Res.* 2005;1045:22-30.
24. Fernández-López D, Martínez-Orgado J, Nuñez E, Romero J, Lorenzo P, Moro MA, et al. Characterization of the neuroprotective effect of the cannabinoid agonist WIN-55212 in an in vitro model of hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats. *Pediatr Res.* 2006;59:6470-4.

Bibliografía recomendada

Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med.* 2004;351:1985-96.

Una revisión de los factores implicados en la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, de sus diversas manifestaciones clínicas y de las posibilidades de la neuroimagen, así como de las perspectivas actuales de neuroprotección.

Vannucci SJ, Hagberg H. Hypoxia-ischemia in the immature brain. *J Exp Biol.* 2004;207:3149-54.

Una revisión actualizada de la fisiopatología de la lesión cerebral hipóxico-isquémica neonatal, a la luz de las evidencias experimentales.

Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res.* 2001;50:553-62.

Un detallado análisis de las particularidades de la lesión hipóxico-isquémica en los nacidos pretérmino, con especial énfasis sobre la lesión de la sustancia blanca.

Whitelaw A. Systematic review of therapy after hypoxic-ischemic brain injury in the perinatal period. *Semin Neonatol.* 2000;5:33-40.

Análisis crítico de todos los ensayos clínicos con agentes neuroprotectores realizados con recién nacidos.