

Conceptos básicos para el manejo de la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica en el neonato

(Basic concepts for the management of perinatal asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates)

Pedro Juan Cullen Benítez,* Eugenio Salgado Ruiz*

RESUMEN

La asfixia perinatal es un insulto grave, de etiología variada, que causa encefalopatía hipóxico-isquémica, entre otros daños. Tiene una mortalidad elevada, así como una alta tasa de secuelas neurológicas permanentes, lo que hace que sea un tema muy importante en el área de la neonatología. Este artículo pretende mostrar las definiciones relacionadas al tema y cuya comprensión son de suma importancia legal: la patogénesis y la fisiopatología, que son básicas para comprender el manejo integral de estos pacientes.

Palabras clave: Asfixia perinatal, hipoxia, isquemia, encefalopatía, parálisis cerebral.

SUMMARY

Perinatal asphyxia is a severe insult of multiple etiologies that causes hypoxic-ischemic encephalopathy, among other injuries. It has a high mortality as well as a high rate of permanent brain damage, which makes its a very important topic in the neonatology area. This article pretends to show the definitions related to the subject that are of great legal matter; the pathogenesis and the physiopathology, which are basic in the comprehension for the management of these patients.

Key words: Perinatal asphyxia, hypoxia, ischemia, encephalopathy, cerebral palsy.

La *asfixia perinatal* (APN) es un incidente grave en los neonatos por la hipoxia e isquemia generalizada que ocasiona cambios bioquímicos y funcionales de carácter sistémico, particularmente en el sistema nervioso central (SNC).¹ La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es un síndrome neurológico ocasionado por la falla en el sumi-

nistro de oxígeno y de la perfusión cerebral. Por otra parte, la parálisis cerebral infantil (PCI) es un síndrome motor causado por alteraciones en el desarrollo temprano del cerebro, entre éstas las ocasionadas por la EHI.² La gravedad de esta encefalopatía ocasiona una elevada letalidad que llega a ser de 50% en el primer mes de vida.

* Pediatra Neonatólogo, Hospital Ángeles de las Lomas.

Abreviaturas:

APN	Asfixia perinatal	FSC	Flujo sanguíneo cerebral
SNC	Sistema nervioso central	PAM	Presión arterial media
EHI	Encefalopatía/hipóxico/isquémica	SIADH	Secreción inapropiada de hormona antidiurética
PCI	Parálisis cerebral infantil	DHL	Deshidrogenasa láctica
DN	Depresión neonatal	CPK	Creatinina fosfoquinasa
ATP	Adenosin trifosfato	CPK-MB	Creat. Fosfoqui. fracción miocardio y cerebro
EAA	Aminoácidos excitatorios	USGTF	Ultrasonido transfontanelar
FAP	Factor/activador/plaquetario	TC	Tomografía computarizada
DNA	Ácido desoxirribonucleico	IRM	Imagen por resonancia magnética
ON	Óxido nítrico	ADC	Coeficiente de difusión aparente
ONS	Óxido nítrico sintetasa	EEG	Electroencefalograma
EEG	Helectroencefalograma	LCR	Líquido cefalorraquídeo

Cabe mencionar que la PCI por asfixia perinatal se presenta en uno de cada 12,500 recién nacidos vivos; y en los niños prematuros la frecuencia es de uno de cada 1,000 RN vivos.³

En cuanto a la fisiopatología de la EIH, la agresión tisular comienza con la hipoxia y la reperfusión ocasiona el daño más importante por los radicales libres. El manejo de estos pacientes está hasta ahora acotado a medidas de mantenimiento: puesto que no hay aún medidas que reviertan el daño tisular, y aun tratamientos innovadores (como la hipotermia cefálica) permiten sólo detener la expansión del daño.

PREÁMBULO

Con el propósito de revisar estos temas es conveniente aclarar y definir algunos conceptos, antes de abordar los temas relacionados con esta patología, empezando con algunas definiciones:

Asfixia perinatal (APN): La Academia Americana de Pediatría (AAP) y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACGO) han establecido cuatro criterios de diagnóstico:⁴

1. Gasometría del cordón umbilical con pH de 7.0 o menos.
2. Calificación de Apgar de 0 a 3 por más de 5 minutos.
3. Datos clínicos de encefalopatía hipóxico-isquémica (Sarnoff).
4. Evidencia bioquímica de disfunción orgánica múltiple.

Si no se cumple con estos criterios y el neonato tuvo un puntaje de Apgar bajo a los 5 minutos, se le califica como niño en depresión neonatal (DN).

La acidosis metabólica leve aumenta el flujo cerebral por vasodilatación, disminuye el metabolismo cerebral y la demanda de oxígeno, y se libera oxígeno de la hemoglobina al desviar la curva de disociación a la izquierda. Estos efectos benéficos desaparecen cuando hay una acidosis severa, pues se reduce el gasto cardíaco y aumenta la isquemia cerebral.⁵

Encefalopatía neonatal: Se caracteriza por dificultad para iniciar y mantener la respiración, hay depresión del tono y los reflejos musculares, la conciencia se encuentra a nivel subnormal y a veces ocurren crisis convulsivas.⁶

Encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI): Es una encefalopatía neonatal debido a hipoxia e isquemia profunda por APN o DN.

Parálisis cerebral infantil (PCI): Describe una anomalía crónica, no progresiva, que aparece durante la infancia (después de los dos años) y cuya característica principal es el control anormal de la postura y el movimiento.⁷

ETIOPATOGENIA

Las causas de lesiones hipóxico-isquémicas, sean únicas o mixtas, son:⁷

1. Interrupción de la circulación sanguínea umbilical.
2. Problemas en el intercambio placentario de gases.
3. Riego materno inadecuado hacia la placenta.
4. Deficiente oxigenación materna.
5. Transición neonatal anormal por alteración en la expansión pulmonar del niño.

La EHI es consecuencia de la asfixia o depresión grave del neonato debido a uno o más de cuatro mecanismos:⁸

1. **Hipoxia.** Que desencadena la cascada de daño celular y se manifiesta con crisis convulsivas; cuando ésta es crónica ocurre atrofia cortical y de la sustancia blanca.
2. **Isquemia/reperfusión.** La isquemia seguida de hipoxia reduce la glucemia cerebral, lo que aumenta el daño celular, pero el daño es aún mayor cuando acontece reperfusión del tejido isquémico.
3. **Falla de energía.** La depleción de trifosfato de adenosina (ATP) por hipoxia deja sin energía a la célula. En la reperfusión mejora pero nunca se recupera en forma completa y el daño celular se extiende.
4. **Inflamación.** Las citosinas y otros mediadores de la inflamación (debido a la infección) ocasionan daño cerebral por choque séptico *in utero* o bien hace a los tejidos más susceptibles al evento hipóxico-isquémico (*Figura 1*).

FISIOPATOLOGÍA

Asfixia perinatal. En un evento hipóxico, el feto o neonato presenta inicialmente taquicardia e hipertensión, pero a los pocos segundos cae en bradicardia e hipotensión con redistribución del flujo a órganos vitales (corazón y cerebro). La isquemia tisular acentúa la hipoxia y las células usan metabolismo anaerobio produciendo acidosis metabólica por lactato; la falta de ATP y la acidosis provocan falla en las bombas iónicas, ocasionando edema citotóxico.⁹

Encefalopatía hipóxico-isquémica. La falta de energía en las neuronas causa disfunción de las bombas iónicas (ATPasa) por lo que se altera la composición electrolítica de la célula. Esto eleva el umbral de despolarización que libera aminoácidos excitatorios (EAA) que a su vez abren canales de calcio y otros cationes. El calcio intracelular activa proteasas, endonucleasas y fosfolipasas que llevan a daño y muerte celular causando inflamación que a su vez aumenta el daño celular. El daño celular reduce

los antioxidantes disponibles, por lo que los radicales de oxígeno infligen más daño.⁸

Hay varios mecanismos fisiopatológicos que explican la EHI, todos ellos ligados entre sí: **a) excitotoxicidad, b) acumulación intracelular de calcio, c) radicales libres, d) óxido nítrico, e) citosinas y, f) apoptosis (Figura 2).**

Excitotoxicidad. El glutamato es el aminoácido excitatorio (EAA) más abundante, es *recaptado* por la membrana presináptica o por las células de la glía y aumenta cuando falla en la recaptación y la despolarización: lo que estimula los receptores que abren los canales de sodio (que genera edema celular) y de calcio.¹⁰

Calcio intracelular. Por excitotoxicidad el calcio se acumula en las células al activar los receptores del factor activador plaquetario (FAP) y libera el calcio mitocondrial y el retículo endoplásmico debido a la falla de la fosforilación oxidativa. El calcio activa las fosfolipasas, la óxido nítrico sintetasa, proteasas y endonucleasas. Estas

dos últimas destruyen, respectivamente el citoesqueleto y el ADN celular.¹¹

Radicales libres. Por el daño celular ocasionado por la hipoxia disminuyen las enzimas antioxidantes: superóxido dismutasa y catalasa, por lo que su ausencia en la reperfusión no evita el daño al ADN y de la membrana celular, causando los radicales libres.⁸

Óxido nítrico. El óxido nítrico (ON) actúa como vasodilatador y neurotransmisor. Es sintetizado por la óxido nítrico sintetasa (ONS) que se ve activada por la presencia de hipoxia, citosinas, endotoxinas y calcio. Con el ON y los radicales libres se forman los radicales de óxido nítrito (ONOO) que dañan más la membrana celular.¹²

Citosinas. Son calificadas unas como «proinflamatorias» (IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8) y otras como «antiinflamatorias» (IL-4, IL-10, TGF α). La glía produce citosinas ante el daño causado a la estructura general del SNC por la EHI. Los neonatos asfixiados presentan una concentra-

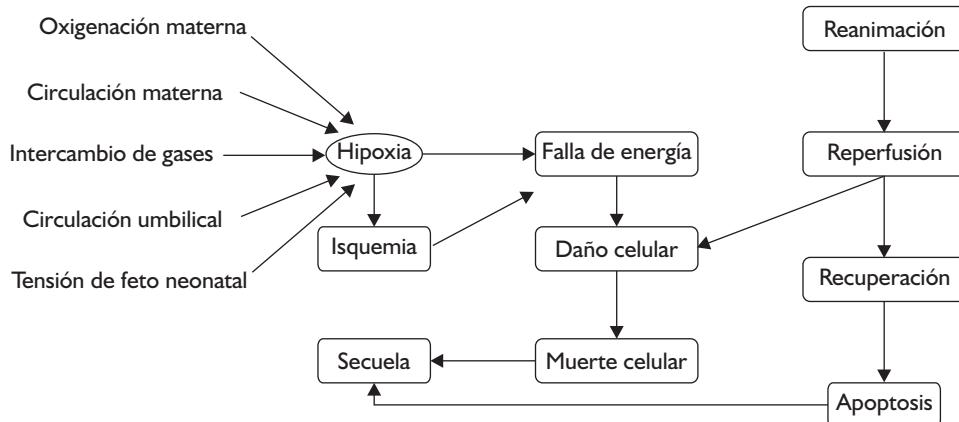


Figura 1. Etiopatogenia de la asfixia perinatal. Las alteraciones van desde la oxigenación materna hasta la transición feto-neonatal que causan hipoxia e isquemia, que lleva a una falla energética celular que ocasiona daño y muerte celular. La reanimación da lugar a reperfusión que conlleva la recuperación del niño pero contribuye al daño de las células y a la muerte celular o apoptosis.

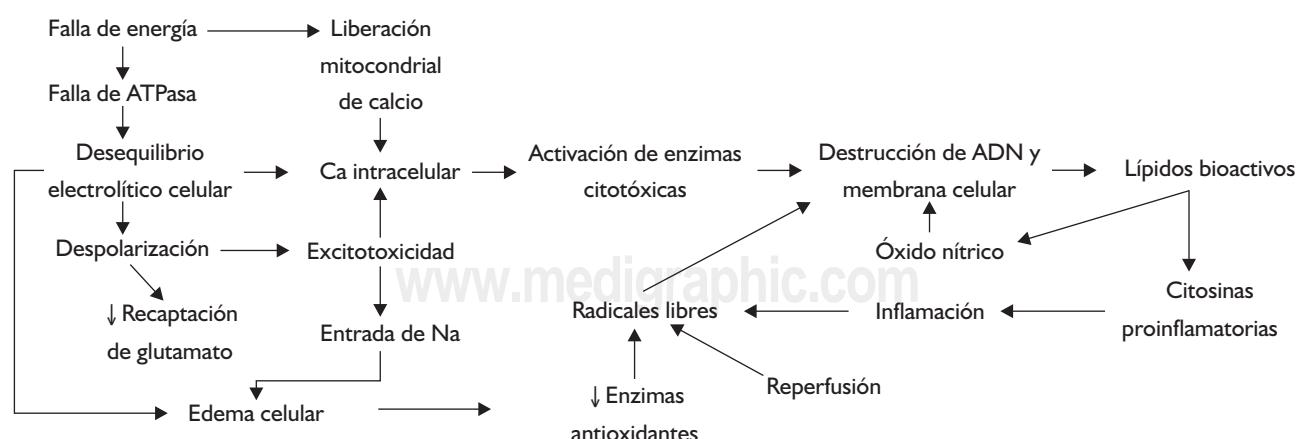


Figura 2. Fisiopatología de la encefalopatía hipóxico-isquémica. La falla de energía celular por hipoxia lleva a daño y muerte de las células por excitotoxicidad, acumulación intracelular, inflamación y presencia de radicales libres y óxido nítrico.

ción alta de IL-6 e IL-8 en líquido cefalorraquídeo y la magnitud del daño cerebral se relaciona directamente con la concentración de estas citosinas.¹³

Lípidos bioactivos. Estos lípidos incluyen los derivados del ácido araquidónico (leucotrienos y tromboxanos), prostaglandinas y el factor activador plaquetario (FAP). Tienen funciones de señalización, sinápticas y de regulación transcripcional. La degradación de la membrana celular se inicia con la producción de los lípidos bioactivos.¹⁴

Apoptosis. Después del daño que ocasiona la isquemia y la reperfusión, las células circundantes al área de necrosis (penumbra) pasan por un proceso de muerte celular programada. La apoptosis es un hecho natural en el cerebro y es indispensable para su correcto desarrollo, pero éste se incrementa de manera dramática en la EHI. La apoptosis ocurre en forma más lenta que la necrosis y la EHI es inducida por radicales de oxígeno, los EAA y el calcio intracelular.¹⁵

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA EN EL NIÑO PREMATURO

Los efectos de EHI en los prematuros suelen ser más graves debido a: 1) Tener vascularización primitiva, sobre todo en la sustancia blanca y la región subcortical.¹⁶ 2) Que el flujo sanguíneo cerebral (FSC) es irregular.¹⁷ 3) Los precursores oligodendrocíticos son más vulnerables a los EAA y a los radicales libres.¹⁸

La autorregulación del FSC en el feto y en el neonato pretérmino tiene dos problemas: 1) Que la amplitud de la presión arterial media (PAM) es baja, por lo que el margen del FSC es más estrecho y; 2) En esta misma amplitud el flujo muestra una meseta inclinada, de modo que en la presión causa un cambio en el flujo sanguíneo cerebral entre 1 a 4%¹⁷ (Figura 3). En las zonas periventricular y subventricular hay células descendientes de la placa neural (matriz germinal). Estas células migran a la corteza al convertirse en neuroblastos, astroblastos y oligodendroblastos y estas últimas células son más vulnerables a la hipoxia. De tal manera que después del daño causado por la hipoxia, los oligodendrocitos se regeneran menos, por lo que afecta la mielinización axonal, y por lo tanto en el desarrollo psicomotor.¹⁸

HALLAZGOS CLÍNICOS

La EHI pasa por varias fases clínicas relacionadas con la fisiopatología. En la reanimación del RN asfixiado, la respuesta neurológica es nula, pero después de la reanimación, en los siguientes 30 a 60 minutos mejora debido a la reperfusión. El bebé entra en una fase de latencia, man-

teniéndose relativamente estable por 6 a 15 horas para luego volver a deteriorarse su estado clínico, en este estadio presenta crisis convulsivas secundarias, como consecuencia de los daños asociados a la reperfusión y a la necrosis. En los siguientes días ocurre la apoptosis de las áreas dañadas, que luego tendrán relación con las secuelas de largo plazo.¹⁹

La clasificación de la EHI descrita por Sarnat (1976) y modificada por Finner (1985) señala tres estadios, de acuerdo a sus manifestaciones clínicas²⁰ (Cuadro 1).

OTRAS ALTERACIONES ORGÁNICAS

A los daños ocasionados en el SNC, la APN se acompaña de múltiples alteraciones orgánicas, entre las que destacan las siguientes:

Miocardiopatía hipóxico-isquémica. La hipoxia afecta la contractilidad del miocardio y la dilatación de éste, causando hipotensión, por lo que los niños precisan apoyo aminérgico.

Hipertensión pulmonar. La hipoxia de los vasos pulmonares aumenta el tono capilar, y del grosor de las arteriolas depende que haya una hipoxia crónica *in utero*.

Insuficiencia renal. Se manifiesta con oliguria o con poliuria y conlleva a desequilibrio electrolítico significativo.

Isquemia intestinal. Ésta puede expresarse después, con alteraciones que van desde retraso en el vaciamiento gástrico hasta enterocolitis necrosante.²¹

AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

Estudios de laboratorio. Es importante considerar para estudio de las enzimas como la deshidrogenasa láctica (LDH), la creatinina fosfokinasa (CPK), en especial su fracción miocardio-cerebro (CPK-MB). Estas enzimas son poco específicas, pero dan idea de la magnitud del daño celular. La troponina I es el estándar de oro para calificar la miocardiopatía hipóxica, pues se

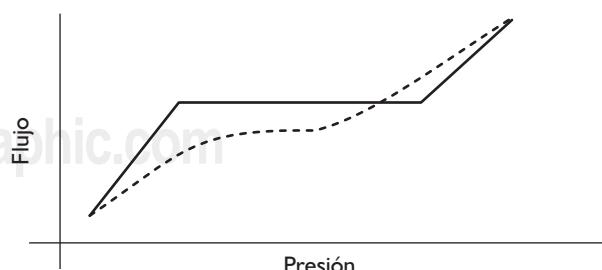


Figura 3. La regulación del FSC fetal (línea punteada) tiene un rango de presión más estrecho y no es «plano» como el del neonato de término (línea continua).

Cuadro 1. Clasificación de la encefalopatía hipóxico-isquémica según criterios de Sarnat.²⁰

Signos	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3
Nivel de conciencia	Hiperalerta	Letárgico	Estupor/coma
Tono muscular	Normal	Hipotónico	Flácido
Postura	Normal	Flexión	Descerebrado
Reflejos tendinosos/clonus	Hiperactivo	Hiperactivo	Ausente
Mioclonías	Presentes	Presentes	Ausentes
Reflejo de Moro	Fuerte	Débil	Ausente
Pupilas	Midriasis	Miosis	Reflejo pobre/anisocoria
Crisis convulsivas	No	Común	Descerebración
EEG	Normal	Bajo voltaje cambiando a actividad convulsiva	Supresiones a isoeléctrico
Duración	Menos de 24 horas	1 a 14 días	Días a semanas
Pronóstico	Bueno	Variable	Muerte/déficit neurológico importante

eleva durante la isquemia y aumenta aún más durante la reperfusión.²²

Imagen por resonancia magnética. Las imágenes por resonancia magnética requieren tiempo, no es portátil y precisa de sedación, pero en ella, en las primeras 72 horas del evento de hipoxia se observa el edema y el estado de mielinización, que no es posible visualizar con la TAC o la USGTF. En fase aguda la isquemia se ve como hiperintensidad, pero en fase crónica se aprecia hipointensidad. El coeficiente de difusión aparente (ADC) obtenido mediante la técnica de difusión muestra variaciones con la edad, pero también con relación a la integridad de las estructuras, especialmente con la presencia de edema y la peroxidación de ácidos grasos.²³

Electroencefalograma. El electroencefalograma (EEG) permite dar seguimiento a los daños encefálicos, por lo que es recomendable obtener uno en los primeros días. Una mejoría del patrón electroencefalográfico después de la primera semana, augura un mejor pronóstico. En cambio, la presencia de patrón espiga-supresión, es de mal pronóstico.²⁴

El electroencefalograma con amplitud integrada (aEEG) es una modalidad de dos canales (uno para cada hemisferio), con procesamiento digital amplifica la señal en forma semilogarítmica. Es continua, fácil de instalar e interpretar. Una imagen normal no descarta lesión, pero es «moderadamente» anormal, indica daño cerebral. No sustituye al EEG convencional.²⁵

MANEJO INTEGRAL

Mantenimiento hemodinámico. Es necesario mantener dentro de lo normal la tensión arterial (TA) para evitar caída en el flujo sanguíneo cerebral (FSC); esto se logra

con aminas vasodilatadoras (dopamina) y estimulando el inotropismo (dobutamina). El gasto urinario y los electrolitos séricos deben ser monitorizados. La oliguria se maneja, inicialmente, con cristaloides para tratar la hipovolemia y con dopamina, para mejorar flujo esplácnico. En presencia de la necrosis tubular aguda se deben restringir los líquidos a 2/3 de los requerimientos.²⁶

Ventilación. El neonato que ha tenido asfixia se beneficia de la aplicación temprana de surfactante, debido al riesgo de hipertensión pulmonar y la deficiencia de surfactante.²⁷ La estrategia de hipercapnia permisiva reduce las necesidades de energía del cerebro, se preserva mejor el ATP y se encuentra menos glutamato en el líquido cefalorraquídeo (LCR).²⁸

Neuroprotección. Lo más importante en el manejo de la APN es proteger el cerebro del neonato. Hay tres estrategias: reducir el edema cerebral, mantener la glucemia en concentración normal y administrar anticonvulsivantes. Hay otros esquemas de tratamiento en los que aún no está plenamente probada su eficacia, que pretenden detener la cascada de eventos fisiopatológicos desencadenados por la EHI.

En las primeras 72 horas del manejo de estos pacientes, después del evento, los niños tienen edema cerebral que debe ser controlado, aunque las medidas para lograr el control aún están cuestionadas. La hiperventilación debe usarse con cautela, pues la hipocapnia reduce el FSC; la solución salina hipertónica se considera peligrosa en niños pretérmino y el manitol y furosemida ordinariamente se usan, pero su bondad no se ha probado plenamente.²⁹ Por otro lado, tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia pueden dañar el cerebro de los neonatos con APN, por lo que se debe vigilar y mantener en estos niños la glucemia dentro de los límites de lo normal.³⁰

En los primeros días el fenobarbital es el anticonvulsante de elección y si es necesario se agregan otros, en caso de que las convulsiones no se logren controlar con el primero. El empleo del fenobarbital, como profiláctico, no reduce la posibilidad de crisis convulsivas, pero en estos niños disminuyen las posibles secuelas al año y a los 3 años de edad.³¹

El empleo de antagonistas de receptores del glutamato y de bloqueadores de los canales de calcio se han probado experimentalmente en animales, pero en los niños recién nacidos se informa que pueden causar efectos adversos inadmisibles.^{32,33} El allopurinol inhibe la producción de radicales libres al inhibir la xantin-oxidasa, por lo que en un estudio controlado en 22 neonatos, usando dosis altas (40 mg/kg) se observó una disminución de los radicales libres en la sangre y mejoró la actividad eléctrica del cerebro de los niños.³⁴

Hipotermia. En 1962 se informó por primera vez de un estudio en recién nacidos con APN que fueron manejados mediante hipotermia inducida. Años después, en 1969, se estudiaron 28 neonatos asfixiados sometidos a inmersión en agua fría, obteniendo una respuesta favorable en 85% de los casos; sin embargo, esta terapia se abandonó, debido a la alta mortalidad. En la década de los años ochenta se hicieron estudios con animales bajo hipotermia controlada y en 2005 el Instituto Nacional de Salud de la Infancia (NICHD) descubrió en un estudio multicéntrico que la hipotermia controlada en niños con APN muestra razonables beneficios en los niños a los 18 meses de edad. A pesar de esto, aún hay temor acerca de los efectos adversos con respecto a *los beneficios reales en los prematuros y duda de los beneficios a largo plazo*. Se concluyó que *la hipotermia terapéutica es una terapia en evolución y recomendó hacer investigaciones más profundas.*³⁵

El momento ideal para iniciar la hipotermia es durante la fase de latencia. Se ha visto que al iniciarse la fase aguda de la isquemia, el beneficio es limitado y después de seis horas (cuando ya inició el daño por reperfusión) ya no hay beneficio alguno. Lo ideal es iniciar la hipotermia entre 90 minutos y 5 horas después del evento y con una duración de entre 48 y 72 horas.³⁶ La temperatura corporal debe mantenerse entre 32 y 34 °C (esofágica) ya que por debajo de esta temperatura puede haber daño cerebral.³⁷

La hipotermia reduce el metabolismo cerebral, lo que preserva los compuestos fosfatados de alta energía y disminuye la acidosis celular, además reduce las despolarizaciones y acumulación de neurotransmisores excitatorios. También suprime la liberación de radicales libres mediante la preservación de antioxidantes y reduce la producción de citosinas y óxido nítrico. La hipotermia también contribuye a suprimir la apoptosis de las células

cerebrales en desarrollo, pero no evita la muerte celular por necrosis.³⁸

En un estudio reciente en 218 neonatos de término con EHI de moderada a severa y con registro anormal de aEEG, se sometieron a 108 de ellos a hipotermia selectiva cerebral por 72 horas y 110 fueron controles sin hipotermia; a los 18 meses se valoró el estado neurológico de los sobrevivientes, encontrando menor mortalidad y mejor respuesta neurológica al tratamiento y los neonatos de menor peso fueron los más favorecidos sin hipotermia.³⁹

Referencias

1. Sanjay A, Evan Y. Snyder. Perinatal Asphyxia. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. (Ed.) *Manual of Neonatal Care*. Philadelphia: Lippincott W & W; 2004: 536-55.
2. Johnston MV. *Encephalopathies*. In: Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders, 2004: 2024 MV.
3. Clark SL. Temporal and demographic trends in cerebral palsy—fact and fiction. *Am J Obstetr Gynecol* 2003; 188: 628-633.
4. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. Care of the neonate. In: Gilstrap LC, Oh W, editors. *Guidelines for perinatal care*. 5th ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2002: 196-7.
5. Andres RI, Saade G, Gilstrap LC, Wilkins I, Wiltin A, Zlatnic F et al. Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 867-71.
6. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am J Dis Child* 1991; 145: 1325-31.
7. Fawer CL, Calame A. Assessment of neurodevelopmental outcome. In: Levene MI, Bennet MJ, Punt J, editors. *Fetal and neonatal neurology and neurosurgery*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988: 71-88.
8. Grow J, Barks JD. Pathogenesis of hypoxic-ischemic cerebral injury in the term infant: current concepts. *Clin Perinatol* 2002; 29: 585-602.
9. Moncayo EA. Encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal. *Rev Mex Neuroci* 2003; 4: 143-9.
10. Johnston MV. Excitotoxicity in neonatal hypoxia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001; 7: 229-34.
11. Kristian T, Siesjo BK. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 1998; 29: 705-18.
12. Ladecola C. Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends Neurosci* 1997; 20: 132-9.
13. Sävman K, Blennow M, Gustafson K, Tarkowski E, Hagberg H. Cytokine response in cerebrospinal fluid after birth asphyxia. *Pediatr Res* 1998; 43: 746-51.
14. Doucet JP, Bazan NG. Excitable membranes, lipid messengers, and immediate-early genes. Alteration of signal transduction in neuromodulation and neurotrauma. *Mol Neurobiol* 1992; 6: 407-24.
15. de Haan HH, Hasaart TH. Neuronal death after perinatal asphyxia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 61: 123-7.
16. Greisen G. Cerebral blood flow in preterm infants during the first week of life. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 43-51.
17. Gorm G. Autoregulation of cerebral blood flow. *Neuroreviews* 2007; 8: 2-31.
18. Back SA, Han BH. Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia. *J Neurosci* 2002; 22: 455-63.

19. Rivkin MJ. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. Neuropathology, clinical aspects and neuroimaging. *Clin Perinatol* 1997; 24: 607-25.
20. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and encephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 696-705.
21. Stoll BJ, Kleigman RM. Nervus. In: Rehrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders, 2004: 309.
22. Schwartz SM. Cellular and molecular aspects of myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2001; 29 (10 Suppl): S214-9.
23. Huppi PS. Advances in postnatal neuroimaging: relevance to pathogenesis and treatment of brain injury. *Clin Perinatol* 2002; 827-56.
24. Rowe JC, Holmes GL, Hafford J. Prognostic value of the electroencephalogram in term and preterm infants following neonatal seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 60: 183-96.
25. Vries LS, Toet MC. Amplitud integrated electroencephalography in the full-term newborn. *Clin Perinatol* 2006; 33: 619-32.
26. Karlowicz MG, Adelman RD. Non oliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 718-22.
27. Soll RF, Dargaville P. *Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term infants*. Cochrane Library Disk Issue 2000.
28. Vannucci RC, Brucklacher RM, Vannucci SJ. Effect of carbon dioxide on cerebral metabolism during hypoxia-ischemia in the immature rat. *Pediatr Res* 1997; 42: 24-29.
29. Shankaran S. The postnatal management of the asphyxiated term infant. *Clin Perinatol* 2002; 29: 675-92.
30. Cornette L, Levene MI. Post-resuscitative management of the asphyxiated term and preterm infant. *Semin Neonatol* 2001; 6: 271-82.
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. *J Pediatr* 1998; 132: 345-8.
32. Park CK, Nehls DG, Graham DI. The glutamate antagonist MK-801 reduces focal ischemic brain damage in the rat. *Ann Neurol* 1998; 24: 543-51.
33. Bokesch PM, Kapural M, Drummond-Webb J, Bair K, Kapura L, Mee RB et al. Neuroprotective, anesthetic, and cardiovascular effects of the NMDA antagonist, CNS 5161A, in isoflurane-anesthetized lambs. *Anesthesiology* 2000; 93: 202-8.
34. Van Bel F, Shadid M, Moison RMW. Effect of allopurinol on post-asphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics, and electrical brain activity. *Pediatrics* 1998; 101: 185-93.
35. Higgins RD, Raju TNK. Hypothermia and perinatal asphyxia: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development Workshop. *J Pediatr* 2006; 148: 170-5.
36. Gunn AJ, Bennet L, Gunning MI, Gluckman PD, Gunn TR. Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after post-ischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr Res* 1999; 46: 274-80.
37. Weinrauch V, Safar P, Tisherman S, Kuboyama K, Radovsky A. Beneficial effect of mild hypothermia and detrimental effect of deep hypothermia after cardiac arrest in dogs. *Stroke* 1992; 23: 1454-62.
38. Gunn AJ, Bennet L. Cerebral hypothermia in the management of hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neoreviews* 2002; 3: 116-22.
39. Wyatt JS, Glukmann PD. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2007; 19: 912-21.

Correspondencia:

Dr. Pedro Juan Cullen Benítez
Tel: 5246-9400, Fax: 5545-7651
Hospital Ángeles de las Lomas
consultorio 360
Av. Vialidad de la Barranca s/n,
Col. Valle de las Palmas 52763
Huixquilucan, Estado de México
E-mail: pcullen@unidaddepediatria.com.mx